

DPOC: OXIGENIOTERAPIA E SEUS BENEFÍCIOS

CODP: oxygen therapy and its benefits

Samira R. O. Roncally¹, Rafael Costa¹, Thiago R. Granito¹, Maxwell Vieira¹, Pedro Nunes¹, Mardio Luige¹; Carlos P. Nunes²

Descritores: dpoc; oxigênio; oxigenioterapia

Keywords: codp; oxygen; oxygen therapy

RESUMO

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma patologia que afeta a região inferior do sistema respiratório, gerando assim uma dificuldade no processo de respiração. A DPOC tem como bases fisiopatológicas a bronquite crônica e o enfisema pulmonar, que podem ter ação individual apesar de geralmente estarem associados.

Objetivo: Associar a fisiopatologia da DPOC à oxigenioterapia, seus benefícios e possíveis malefícios. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada, sendo consultados artigos científicos selecionados através da busca do banco de dados BVS; PubMed e a base acadêmica do Google, através dos termos DeCS.

Desenvolvimento: A depender dos sintomas e do estágio da doença apresentados pelo paciente, a utilização do oxigênio é benéfica e apresenta melhora na qualidade de vida do doente, porém utilizar o oxigênio suplementar em pacientes em estágios iniciais e sem complicações da DPOC, não se faz necessário podendo gerar malefícios ao doente.

Conclusão: O uso indiscriminado de oxigênio, entretanto, não apresenta benefícios, além de poder gerar complicações ao doente com DPOC sem sinais de fadiga respiratória e graus avançados de hipoxemia, não sendo indicativo de oxigenioterapia pacientes que se encontram em estágios leves ou moderados da doença.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a pathology that affects the region of the respiratory system, thus generating a difficulty in the breathing process. COPD has as its pathophysiological basis chronic bronchitis and pulmonary emphysema, which may have individual action despite being associated.

Objective: In this scenario, the objective of this study is to associate the pathophysiology of COPD oxygen therapy, its benefits and possible harm. **Methods:** This is a bibliographical review based on the specialized literature, being consulted selected scientific articles through the search of the VHL database; PubMed and Google's academic base, using the terms DeCS.

Development: Depending on the symptoms and stage of the disease presented by the patient, the use of oxygen is beneficial

and improves the quality of life of the patient, but using supplemental oxygen in patients in the early stages and without complications of COPD is not done necessary to cause harm to the patient. **Conclusion:** The indiscriminate use of oxygen, however, does not present benefits, as well as being able to generate complications for the patient with COPD without signs of respiratory fatigue and advanced degrees of hypoxemia, and are not indicative of oxygen therapy patients who are in mild or moderate stages of the

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma patologia que afeta a região inferior do sistema respiratório, gerando assim uma dificuldade no processo de respiração. A DPOC tem como bases fisiopatológicas a bronquite crônica e o enfisema pulmonar, que podem ter ação individual apesar de geralmente estarem associados. Estes fatores estão associados ao quadro inflamatório que é responsável pelas alterações anatômicas e fisiológicas, que por sua vez são responsáveis pelos sintomas apresentados pelos pacientes.^{1,2,3}

Esta patologia tem chamado atenção por apresentar grande incidência e potencial de mortalidade no mundo, e por se mostrar com altas chances de crescimento em alguns anos.² Ela tem como fatores de risco a exposição à substâncias que estimulam o processo inflamatório nas vias aéreas, tendo como o fator mais recorrente a exposição a fumaça do cigarro, levando em consideração a elevada prevalência do tabagismo no país. Além disto, a idade superior à 40 anos e a deficiência genética da proteína alfa-1- antitripsina, também são tidos como risco para a ocorrência de DPOC. Os sintomas são variáveis e dependem de uma maior associação com a bronquite ou com o enfisema pulmonar, podendo apresentar tosse, expectoração, sibilos e dispneia.^{1,2}

O diagnóstico é realizado a partir da união dos fatores de risco (principalmente o tabagismo), apresentação clínica e, obrigatoriamente, pela prova funcional através da espirometria anterior e após a prova broncodilatadora, que deve apresentar uma relação VEF1/CVF inferior a 0,7 após uso de broncodilatador^{2,3}. Após o diagnóstico, itens como o comprometimento pulmonar, a intensidade dos sintomas e a chance de complicações são analisadas para delinear o melhor esquema terapêutico para os paciente com DPOC.²

Além do tratamento utilizando fármacos, a oxigenioterapia tem sido escolha como componentes adjuvantes na terapia da DPOC. A depender dos sintomas e do estágio da doença apresentados pelo paciente, a utilização do oxigênio tem sido recomendada pelo Ministério da Saúde tanto no regime ambulatorial quanto nas exacerbações da doença. Hoje existem alguns critérios que são utilizados pelos profissionais de saúde para se estabelecer o

tempo, a dosagem e as situações em que o oxigênio deve ser usado a fim de manter tanto a pressão quanto a saturação de oxigênio em níveis adequados.²

As variáveis sobre os critérios de eleição para as pessoas que se beneficiam da oxigenioterapia e a melhora não só na sobrevida, mas na qualidade de vida dos pacientes justificam uma busca de mais dados, a fim de se conhecer e entender o que tem sido proposto e realizado não só no Brasil, mas também em outros países. Isto possibilita estruturar um melhor planejamento para o manejo do paciente com DPOC, visando atendimento integral e individualizado para cada indivíduo conforme suas necessidades.

Dessa forma, justifica-se a busca pelo conhecimento através de bibliografias atualizadas acerca dos benefícios e possíveis malefícios da oxigenioterapia para os pacientes com DPOC.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

- Analisar os resultados e evidências acerca da oxigenioterapia para os pacientes com DPOC.

Objetivos Secundários:

- Identificar na literatura o modo como é realizada a oxigenioterapia em pacientes com DPOC e quais os resultados obtidos;
- Investigar nas bases de dados eletrônicos se há evidências de benefícios através deste tratamento, como melhora na qualidade de vida dos doentes e aumento da sobrevida.

MÉTODOS

Através de uma revisão bibliográfica sistemática da literatura, com a finalidade de responder à pergunta sobre o uso da oxigenioterapia em pacientes com DPOC, optou-se por este tipo de pesquisa por possibilitar a leitura e comparação dos resultados encontrados nas bases, de modo a descrever de forma imparcial e abrangente a resposta para o questionamento realizado.

Esta revisão foi desenvolvida de acordo com as seguintes etapas: busca na literatura definida pelos descritores e operadores booleanos de cada base; elegibilidade dos estudos pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão; leitura e avaliação de cada publicação; coleta dos dados; síntese dos dados (sem metanálise); redação dos resultados.

Após a identificação dos elementos da pesquisa— DPOC e oxigênio, foram listados os termos relacionados de cada um dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O quadro abaixo organiza a seleção:

Quadro 1 – SELEÇÃO DE TERMOS

Elementos contidos na pergunta	Retirados da estrutura DECs		
	TERMO	DECs	Sinônimos
Termos relacionados à população DPOC	- Pulmonary Disease; - Chronic Obstructive; - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.	-DPOC; - Obstrução Crônica do Fluxo Respiratório; - Obstrução do Fluxo Respiratório Crônica; - Doença Obstrutiva Crônica das Vias Aéreas; - Doença Obstrutiva Crônica do Pulmão; - Doença Obstrutiva Crônica Pulmonar; - COAD; - COPD.	- Pneumopatias obstrutivas
Termos relacionados à intervenção ou exposição Oxigênio	- Oxygen Inhalation Therapy; - Terapia por Inhalación de Oxígeno; - Oxigenoterapia.	- Terapia por Inalação de Oxigênio	-----
Termos relacionados à comparação.	Pacientes com DPOC tratados com oxigenioterapia	-----	-----

A partir dessa seleção foram construídos os termos chaves e cruzamentos de descritores e operadores, resultando no máximo alcance de conteúdo nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde: BVS; PubMed e a base acadêmica do Google, através dos termos DeCS.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão que nortearam a seleção da amostra ao relevar artigos científicos que abordassem o tema que é a oxigenioterapia em pacientes com DPOC. Os critérios de exclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo. Os artigos selecionados não tiveram a limitação de idiomas, tendo limitação apenas quanto à data de publicação a fim de considerar estudos mais atualizados nos últimos cinco anos, tendo 2013 como a data limite para publicação.

Com base nos descritores pesquisados, foram encontrados 2.295 artigos científicos, sendo estes nas seguintes bases de dados: PUBMED-984, BVS-696, GOOGLE Acadêmico-615. Foram selecionados para leitura integral 42 artigos com base no título. Após esta leitura, pesquisas que apresentavam dados não condizentes com o questionamento do estudo foram excluídas. A amostra final foi composta por 13 artigos científicos, além de dois manuais e cartilhas vigentes sobre o tema, sendo que todos foram selecionados devido ao conteúdo que possuem e foram utilizados para a confecção do trabalho.

O presente estudo resultou de um grande esforço para a seleção das pesquisas que apresentassem dados condizentes e que fossem realmente relacionados com os objetivos do trabalho, a fim de responder da melhor maneira à pergunta que direcionou esta revisão sistemática.

DESENVOLVIMENTO

Foi realizada uma revisão sistemática a fim de determinar a eficácia em longo prazo da oxigenioterapia ambulatorial (durante o exercício e em atividades da vida diária) apenas em pacientes com DPOC que não satisfazem os critérios para oxigenioterapia de longa duração (ODP), referente à melhora da capacidade de exercício, mortalidade, qualidade de vida e outras medidas relevantes positivas. Foram incluídos na pesquisa ensaios clínicos randomizados que compararam a oxigenioterapia ambulatorial fornecida por cilindros de oxigênio versus cilindros de ar contendo placebo, tendo sido inclusos 4 estudos e totalizando 331 pacientes. A qualidade de vida para todos os quatro estudos incluídos produziram um benefício estatisticamente significativo para as subcategorias de dispnéia e fadiga, em favor do grupo oxigênio (diferença média de dispnéia (MD) 0,28, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,10 a 0,45; P valor 0,002; fadiga MD 0,17, IC 95% 0,04 a 0,31; P valor 0,009). Nenhuma evidência de qualquer efeito foi relatada para aumento da sobrevida e benefícios limitados foram observados para a capacidade de exercício.⁵

Outro estudo produzido em 2016 buscou avaliar os efeitos em curto prazo da oxigenioterapia suplementar durante o teste de caminhada de 6 minutos, tendo concluído que

os pacientes com hipoxemia de repouso ou hipoxemia induzida por exercício, quando comparados com os pacientes normoxêmicos, se beneficiaram da suplementação, aumentando a capacidade de exercitar-se. Porém, menos da metade destes pacientes atingiram o limiar de melhorias clínicas significativas⁶.

Também em 2016, um ensaio clínico randomizado acompanhou o total de 738 pacientes em 42 centros de saúde num período de 1 a 6 anos. Não foram encontradas diferenças expressivas entre o grupo que recebeu suplementação de oxigênio até a morte ou primeira hospitalização (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,79 a 1,12; P = 0,52), bem como no total de internações (IC95%, 0,91 a 1,13) ou exacerbações da DPOC (IC 95%, 0,98 a 1,19), tendo concluído que não houve mudanças consistentes nas medidas de qualidade de vida, função pulmonar e capacidade de exercitar-se entre ambos os grupos a longo prazo⁷.

Uma revisão bibliográfica publicada também no fim de 2016, incluiu 44 estudos e 1195 participantes, observando que a dispnéia durante os exercícios ou em atividades diárias foi diminuída com o uso de oxigênio, porém os resultados não foram conclusivos devido à variação do intervalo de confiança de -0,28 a 0,22. Além disso, também não se observou resultados benéficos quanto à oxigenioterapia antes da realização destas atividades e nem foram encontradas evidências de que o oxigênio altera a qualidade de vida dos pacientes⁸.

Um artigo publicado em 2017 traz uma abordagem completa acerca da DPOC, incluindo epidemiologia, triagem, diagnóstico, avaliação da gravidade da doença, tratamento e prognóstico, reiterando que os objetivos do tratamento da DPOC são reduzir as hospitalizações, limitar e prevenir exacerbações, diminuir a dispnéia, melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença e refrear a mortalidade. Segundo o autor, a oxigenioterapia pode ser usada para diminuir a dispnéia de esforço ou noturna, mas não há evidências de que diminua a mortalidade ou melhore a qualidade de vida relacionada à saúde ou a hipoxemia diurna se o PaO₂ em repouso não for inferior a 55 mm Hg, de modo que são indicações para o início da terapia de oxigênio a longo prazo apenas quando: (1) pressão parcial arterial do ar no quarto de oxigênio ≤ 55 mm Hg, ou 56 a 59 mm Hg com cor pulmonale ou sinais de hipóxia tecidual; (2) saturação de oxigênio no ar do quarto ≤ 88%, ou ≤ 89% com cor pulmonale ou sinais de hipóxia tecidual; (3) saturação noturna de oxigênio ≤ 88% (usar o oxigênio apenas à noite) e (4) exercício de hipoxemia com pressão arterial parcial de oxigênio ≤ 55 mm Hg ou saturação de oxigênio ≤ 88% (usar o oxigênio apenas durante o esforço)⁹.

Ensaio clínico realizado entre fevereiro de 2010 e abril de 2015 randomizou os pacientes em 2 grupos: os que receberiam oxigenioterapia domiciliar e os que receberiam a oxigenioterapia domiciliar associada a ventilação não invasiva em casa, tendo sido acompanhados por um período de 12 meses. Observou-se a diminuição dos níveis noturnos

de dióxido de carbono transcutâneo na noite após o início da ventilação não invasiva, que persistiu até os 12 meses. A melhora no tempo de readmissão ou morte foi observada quando a ventilação não invasiva domiciliar foi adicionada à oxigenioterapia domiciliar em pacientes com hipercapnia persistente após uma exacerbação aguda da DPOC com risco de vida. Os resultados apoiam assim o uso de ventilação não invasiva em domicílio e de alta pressão em pacientes com hipercapnia persistente por dois a quatro semanas após a resolução da acidemia respiratória que requer ventilação não invasiva aguda. Além disso, os dados de imagem do estudo sugerem que a ventilação não invasiva de alta pressão pode contribuir para a remodelação das vias aéreas e melhorar a correspondência ventilação-perfusão, podendo ser uma opção em longo prazo para reduzir a necessidade da oxigenioterapia, bem como os gastos com esse tratamento⁸, uma vez que a oxigenioterapia domiciliar aparece como segundo lugar entre os recursos de saúde mais caros na DPOC, ficando atrás somente das hospitalizações¹⁰.

Rocker recorda em seu estudo que o objetivo da oxigenioterapia para pacientes com DPOC é manter a oxigenação adequada sem precipitar a acidose respiratória ou piorar a hipercapnia, sendo as saturações alvo entre 88% e 92% segundo a recomendação atual da British Thoracic Society e pelo relatório da Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica 2017 para o tratamento da hipóxia na exacerbação aguda da DPOC. Porém, isto não é realizado na prática, devido à falta de orientação dos profissionais baseada em evidências e treinamento adequado para equipes de serviços de saúde de emergência, tendo sido realizadas mudanças lentas nesse aspecto. Desse modo, episódios de hipercapnia são frequentes devido ao despreparo dos profissionais na busca pela rápida correção da acidose respiratória e da acidemia provocadas pelo aumento da PCO₂ descompensada durante quadros de exacerbação aguda de DPOC¹¹.

Quanto aos riscos da oxigenioterapia contínua prolongada, o Ministério da Saúde ressalta ainda que se trate de um processo inconveniente devido à dificuldade para deslocamento desses pacientes, além de aumentar o risco de acidentes dos mesmos, caso mantenham o tabagismo¹².

Sistemas de oxigenioterapia (Quadro 3, Cartilha Doenças respiratórias crônicas, 57)¹²:

Vantagens	Desvantagens
Concentradores de oxigênio	
Baixo custo	Maioria dos modelos não portáteis
Conveniente para uso domiciliar	Dependente de eletricidade
Seguro	Não atinge alto fluxo

Leve	Manutenção necessária Produz barulho e vibração
Cilindros	
Amplamente disponível Alta pureza do oxigênio Não é necessário eletricidade Manutenção simples Silencioso Portátil	Alto custo Menos conveniente no domicílio Equipamento pesado Capacidade pequena, requer várias trocas de cilindros Potencialmente perigoso
Oxigênio líquido	
Conveniente no domicilio Muito alta pureza de oxigênio Portátil Conveniente em ambulatórios Grande capacidade de autonomia Não necessária energia elétrica Manutenção simples	Alto custo Evaporação espontânea do oxigênio Perigoso se ocorrer vazamento

Outro ensaio randomizou os pacientes objetivando investigar os efeitos em longo prazo da cânula nasal de alto fluxo umidificada (ICF) em pacientes com DPOC com insuficiência respiratória hipoxêmica crônica tratados com oxigenoterapia de longa duração (ODPI), tendo concluído que o uso da IFC reduziu a exacerbação aguda da DPOC, além de minimizar também internações hospitalares e os sintomas dos pacientes¹³.

O acompanhamento prospectivo de entre março de 2012 e abril de 2014 de pacientes com DPOC tratados com oxigenioterapia na Suíça encontrou uma mortalidade desproporcionalmente elevada logo após o início do uso de oxigênio nos pacientes quando comparado à população em geral em diferentes faixas etárias, mas especialmente em jovens. Desse modo, concluiu-se que, embora benéfica e necessária para pacientes com insuficiência respiratória, a oxigenioterapia pode também ser perigosa caso não seja adequada para as reais necessidades do paciente. Além disso, ressalva que ao iniciar o tratamento com a oxigenioterapia, os doentes devem receber um acompanhamento mais próximo, tendo o ajuste da dose de acordo com a análise gasométrica, a fim de corrigir a hipoxemia sem causar hipercapnia. Este estudo atenta também para a utilização da ventilação mecânica não invasiva no manejo destes pacientes para potencializar os efeitos da oxigenioterapia.¹⁴

A oxigenoterapia em longo prazo demonstrou melhorar a sobrevida em pacientes com

DPOC com hipoxemia grave em repouso e é recomendado nas diretrizes atuais do GOLD para tais pacientes. Porém, não há evidências clínicas de que há minimização da mortalidade com oxigenoterapia em pacientes com DPOC estável que apresentam apenas dessaturação arterial de oxigênio moderada em repouso ou com exercício.¹⁵

Pacientes com DPOC e hipoxemia moderada, apenas poucos pacientes com policitemia ou sinais de insuficiência cardíaca direita se beneficiam da oxigenoterapia a longo prazo. Apontam também para a transitoriedade da hipoxemia como um fator que nem sempre é levado em consideração em alguns estudos, o que poderia explicar talvez a falta de eficácia da oxigenoterapia em longo prazo nos pacientes com hipoxemia moderada, mas classificados erroneamente com hipoxemia crônica e grave. Refletem ainda sobre a mudança do perfil dos pacientes que atualmente utilizam a oxigenoterapia de longo prazo, sendo eles mais velhos e com mais comorbidades quando comparados com os demais pacientes que participaram de estudos mais antigos sobre o assunto, carecendo assim de novas pesquisas com o panorama atual da doença.¹⁶

DISCUSSÃO

Há a necessidade de utilização da oxigenoterapia prolongada para os pacientes com DPOC e insuficiência respiratória grave, uma vez que já não conseguem manter sozinhos uma adequada função das trocas gasosas, necessitando de suporte em muitos casos, sendo assim recomendados por especialistas de todo o mundo por garantirem melhora da sobrevida destas pessoas e também a redução dos episódios de exarcebação aguda da DPOC, reduzindo desse modo as hospitalizações.¹⁵

Ao iniciar a oxigenoterapia prolongada para esses pacientes, deve haver um acompanhamento muito próximo dos mesmos, para que se crie o melhor plano de cuidado individualizado, levando em conta suas necessidades respiratórias, o melhor sistema de oxigenoterapia para cada um a partir de suas vantagens e desvantagens e os dados da gasometria arterial, pois a oferta excessiva de oxigênio excessiva também é maléfica para o doente. O cuidado com a superoxigenação deve ser redobrado nos episódios de exacerbação da DPOC, visto que na expectativa de tentar socorrer rapidamente o doente, ofertando-lhe mais do que o necessário de oxigênio pode-se agravar ainda mais a acidose respiratória e a hipercapnia provocadas pelo aumento da PCO₂ descompensada, as quais podem ser fatais.
12, 12, 14.

Uma alternativa que merece maiores estudos é a complementação da oxigenoterapia prolongada com a ventilação não invasiva, pois se pode melhorar a função respiratória dos doentes e potencializar os efeitos da primeira com redução do seu uso, sendo também uma

opção mais econômica.⁹

Até a presente data, todos os estudos publicados acerca de grupos que apresentam insuficiência respiratória leve a moderada e que utilizaram a oxigenioterapia prolongada não demonstraram melhora dos sintomas, da qualidade de vida e da função pulmonar e tampouco modificaram o número de internações destes doentes, de modo que a oxigenioterapia prolongada não deve ser prescrita para esses grupos, pois não apresentam evidências positivas.^{4,7}

Também parece claro que a oxigenioterapia é benéfica para os pacientes com hipoxemia moderada e que apresentem dispnéia em suas atividades diárias ou ao realizarem exercício físico, devendo ser administrada apenas durante esses episódios, uma vez que os estudos realizados até o momento indicam que o uso pré ou pós estes esforços não trazem nenhuma mudança positiva para os doentes.^{3,4,5,7} Além disto, a oxigenioterapia apresenta dispendiosidade, maior dificuldade de locomoção do indivíduo por ter que carregar o material e maiores chances de acidentes, o que faz com que seja reavaliada sua real necessidade para o paciente tendo em vista seus pontos positivos e negativos.^{10,12}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na busca de dados e interpretação de seus resultados quanto aos benefícios da utilização da oxigenioterapia em pacientes com DPOC, levando em consideração seus benefícios e possíveis malefícios, percebeu-se que o oxigênio apresenta melhora do prognóstico de tais pacientes, se realizado naqueles que apresentam insuficiência respiratória com intensa dispnéia, fadiga respiratória e estágios avançados do DPOC, tendo como valores limítrofes para indicação de seu uso a SatO_2 menor que 89%, objetivando estabilizar o paciente com SatO_2 entre 89 e 92%, para melhora do quadro hipoxêmico e risco de desenvolver complicações, como acidose respiratória.

O uso indiscriminado de oxigênio, entretanto, não apresenta benefícios, além de poder gerar complicações ao doente com DPOC sem sinais de fadiga respiratória e graus avançados de hipoxemia, não sendo indicativo de oxigenioterapia pacientes que se encontram em estágios leves ou moderados da doença, sendo indicado apenas para doentes avançados que necessitam de oxigênio suplementar, em que seu uso é corroborado pelo quadro do doente e que há melhora do estado de hipoxia e do desempenho respiratório.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Comissão de DPOC da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2006. Disponível em: <http://www.goldpoc.com.br/arquivos/GOLD-Report-Portugues.pdf>.

2. BRASIL, Ministério da saúde. Doença pulmonar obstrutiva crônica. Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-pulmonar-obs-cronica-livro-2013.pdf>.
3. Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD--a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:203-23.
4. Gentry, S.; Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Apr 1;95(7):433-441.
5. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD000238. DOI: 10.1002/14651858.CD000238.pub2.
6. Jarosch I et al. Short-term Effects of Supplemental Oxygen on 6-Min Walk Test Outcomes in Patients With COPD. *CHEST* , Volume 151 , Issue 4 , 795 - 803
7. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation *N Engl J Med* 2016; 375:1617-1627 DOI: 10.1056/NEJMoa1604344
8. Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD006429. DOI: 10.1002/14651858.CD006429.pub3.
9. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(21):2177–2186. doi:10.1001/jama.2017.4451
10. Yves L, Sarah B, Frédéric S, Show All (7) Van Hung N, Jean B, Shawn A, François M. Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a study protocol for the INOX Trial. *BMC Pulmonary Medicine* BMC series – open, inclusive and trusted 2017 17:8 <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0343-9>
11. Rocker G. Harms of overoxygenation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ* Jun 2017, 189 (22) E762-E763; DOI: 10.1503/cmaj.170196.
12. BRASIL, Ministério da saúde. Cadernos de atenção básica: doenças respiratórias crônicas. DF- Brasília. 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_respiratorias_cronicas.pdf
13. Line Hust Storgaard, Hans-Ulrich Hockey, Birgitte Schantz Laursen, Ulla Møller Weinreich. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. Published 16 April 2018 Volume 2018:13 Pages 1195—1205 DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S159666>
14. Nikolay P, Alan Gary H, Armin S, Peter J, Sebastian R Ott. Long-term oxygen therapy in COPD patients: population-based cohort study on mortality. Published 22 March 2018 Volume 2018:13 Pages 979—988 DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S154749>
15. Barbara Yawn, MD, MSc, FAAFP , Victor Kim, MD. Treatment Options for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Recommendations and Unmet Needs. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2018 February;85(suppl 1):S28-S37

16. Magnus E, Thomas R. Which patients with moderate hypoxemia benefit from long-term oxygen therapy? *Ways forward*. Published 9 January 2018 Volume 2018:13 Pages 231—235
DOI <https://doi.org/10.2147/COPD.S148673>