



**UNIVERSIDADE FRANCISCANA**  
**ÁREA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

**WILLIAN EZEQUIEL CORTTI**

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DA EXACERBAÇÃO DE DOENÇA**  
**PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA EM PACIENTE HOSPITALIZADO**

**SANTA MARIA**

**2019**

**WILLIAN EZEQUIEL CORTTI**

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DA EXACERBAÇÃO DE DOENÇA  
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA EM PACIENTE HOSPITALIZADO**

Protocolo apresentado ao curso de medicina da Universidade Franciscana de Santa Maria como requisito para a obtenção da graduação em medicina.

Orientador: **Luciele M. O. Schifelbain**

SANTA MARIA

2019

## SUMÁRIO

	<b>RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
1.1	JUSTIFICATIVA.....	6
1.2	OBJETIVOS.....	7
1.2.1	OBJETIVO GERAL.....	7
1.2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	7
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>7</b>
2.1	CONCEITO.....	7
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	8
2.3	FATORES DE RISCO.....	8
2.4	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E EXAME FÍSICO.....	8
2.5	DIAGNÓSTICO.....	9
2.6	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	9
<b>3</b>	<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS.....</b>	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>CRITÉRIOS PARA HOSPITALIZAÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>TRATAMENTO.....</b>	<b>11</b>
<b>8</b>	<b>AMINOFILINA E BRONCODILATADOR DE LONGA DURAÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>9</b>	<b>ALTA HOSPITALAR E SEGUIMENTO.....</b>	<b>14</b>
<b>10</b>	<b>PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO.....</b>	<b>15</b>
<b>11</b>	<b>FLUXOGRAMA 1.....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>17</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

Amox-cl	Amoxicilina mais ácido clavulânico
atb	Antibiótico
CAT	COPD assessment test
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
eDPOC	Exacerbação da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FEV1	Volume expiratório forçado em 1 segundo
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
IMC	Índice de massa corporal
l	litro
mg	miligrama
min	Minuto
ml	mililitro
mMMRC	Modified medical research council
PaO2	Pressão parcial de oxigênio
pcr	Parada cardiopulmonar
ph	Potencial hidrogeniônico
SABA	Beta-2 agonista de curta ação
SAMA	anticolinérgicos de curta duração
Scielo	Scientific Eletronic Library
SUS	Sistema Único de Saúde
tto	tratamento
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
VNI	Ventilação não invasiva
vo	Via oral

## RESUMO

As exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (eDPOC) atingem com maior prevalência homens, a partir dos 60 anos e de nível sócio educacional baixo. Sua gravidade está relacionada com exacerbações prévias, infecções e o fenótipo exacerbador. Manifesta-se basicamente com tosse, expectoração e dispneia aumentados em relação ao basal. O diagnóstico é basicamente clínico. Há necessidade de excluir diagnósticos diferenciais, para que não gere dúvida do profissional médico.

**Palavras chave:** DPOC exacerbado, exacerbação intra-hospitalar de DPOC.

## ABSTRACT

Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (eCOPD) are more prevalent in men over 60 and of a low socio-educational level. Its severity is related to previous exacerbations, infections and the exacerbating phenotype. It manifests itself basically with increased cough, sputum and dyspnea compared to baseline. The diagnosis is basically clinical. There is a need to exclude differential diagnoses in order not to create doubts in the medical professional.

**Key words:** Exacerbated COPD, In-hospital COPD exacerbation.

## 1 INTRODUÇÃO

O hábito de fumar prevalece há gerações enraizado na cultura da humanidade. As primeiras descrições sobre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), caracterizada pelo GOLD de 2019 como sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo de ar que é devido a vias aéreas e ou anormalidades alveolares geralmente decorrentes a exposição significativa a partículas ou gases nocivos, são datadas de 1679, por Bonet, como “pulmões volumosos”. Laënnec cerca de 140 anos depois descreveu em seu “Tratado de doenças do peito” como “a doença que eu designo é pouco conhecida e pouco descrita. Eu considero muitos casos de asma, considerados nervosos” talvez se referindo as exacerbações provenientes da DPOC (Petty, 2006).

As exacerbações da DPOC (eDPOC), definidas como como um agravamento agudo de sintomas respiratórios que resultam em terapia adicional, diminuem a taxa de sobrevivência dos pacientes (GOLD, 2019). Corroborando com essa afirmação, Camargo et al (2017) concluíram que a taxa de hospitalização, reinternações e desfecho associado a morte em um hospital brasileiro é alto, chega a 14,5% dos pacientes internados.

Conforme o que Pinto et al (2019) verificaram, os broncodilatadores de longa duração são subutilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Estes, por sua vez, são importantes para a qualidade de vida do paciente e prevenção de exacerbações e consequentemente óbitos.

Logo, essa baixa adequação ao manejo vigente corrobora para um aumento dos custos intra-hospitalares (Sanchez-Nieto et al, 2016), aumento na incidência de exacerbações e morbimortalidade destes pacientes.

### 1.1 JUSTIFICATIVA

A DPOC, em escala global, juntamente com cânceres, são as únicas doenças crônicas não transmissíveis que estão em franco crescimento (WHO,2000). O estudo Platino (Moreira et al, 2013) constatou em cinco países latinos, incluindo Brasil, um aumento acentuado da prevalência desta doença relacionada com a longevidade.

Em países considerados desenvolvidos como Portugal, a relação anteriormente citada também se confirmou. As taxas de internações devidas a

complicação da doença subiram de 28,4% (2005) para 38% (2014) em pacientes acima de 80 anos (Reis, 2018).

Trazendo essa problemática para o interior do estado do Rio Grande do Sul, ao analisarmos o estudo de Freitas et al (2017), no qual mesmo pacientes internados recebendo tratamento medicamentoso e terapia de reabilitação pulmonar, 56,4% tiveram exacerbações da DPOC. Além disso, a queima de biomassa (com uso de fogões) e variações climáticas, comum no estado, são fatores de risco para o gaúcho e que contribuem para tais complicações (GOLD,2019).

Com o envelhecimento da população brasileira, haverá uma crescente demanda nas internações e conseqüentemente eDPOC. Portanto, há uma enorme importância em elaborar um protocolo assistencial, o qual uniformize o tratamento aumentando a qualidade de vida do paciente.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 OBJETIVO GERAL

O intuito é fazer com o que o profissional médico reconheça essa complicação, maneje e previna novos casos em pacientes hospitalizados.

### 1.2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Demonstrar ao profissional o reconhecimento da exacerbação por sinais e sintomas da doença.
- Uniformizar e atualizar o manejo vigente através fluxogramas.
- Sugerir orientação para prevenção de novos casos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CONCEITO

As exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica são definidas como agravamento agudo dos sintomas respiratórios que resultam em terapia adicional (GOLD, 2019).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

É previsto que para o ano de 2020 a DPOC seja a terceira maior causa de morte. Em 2012 6% de todas as mortes mundiais são devidas a essa doença (GOLD, 2019). Nos casos em que os usuários de saúde tiveram uma exacerbação, requerendo hospitalização, a mortalidade dispara para 21% (Han et al, 2017).

Dentre as faixas etárias, há maior prevalência acima dos 60 anos (Moreira et al, 2013). O sexo também influencia, sendo que em homens é maior a incidência comparada com as mulheres (GOLD, 2019). Com cerca de 80,2% dos pacientes acometidos possuem um mais baixo nível sócio-educacional (com menos de 8 anos escolares) (Giannico et al, 2019).

## 2.3 FATORES DE RISCO

Os principais fatores para desenvolver DPOC são a exposição prolongada a poluição ambiental (Liang et al,2019), exposição ativa e passiva ao cigarro, queima de biomassa, fatores genéticos como deficiência de alfa-1 antitripsina, deficiência no desenvolvimento pulmonar no período gestacional, baixo nível social. (GOLD, 2019).

Relacionando os fatores de risco com as exacerbações, temos vários determinantes causadores como maior contagem de leucócitos no sangue com níveis considerados acima de  $0,34 \times 10^9$  células/litro (Vedel-Krogh et al, 2015), infecções respiratórias virais e bacterianas (Reis et al, 2018), exacerbações prévias, consideradas acima de 2 episódios no ano como fenótipo exacerbador, baixa circulação de interleucina 15 e alta concentração de interleucina 8 (Han et al, 2017) e a continuidade do contato com os fatores desencadeadores da DPOC também acarreta em complicação da doença. (GOLD, 2019).

## 2.4 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E EXAME FÍSICO

As principais manifestações clínicas que configuram a eDPOC é o aumento do aprisionamento de gás nos pulmões, ocasionando piora da dispneia, inflamação das vias aéreas no qual limita o fluxo de ar, sibilos (GOLD,2019), tosse e

expectoração aumentados e em alguns casos de maior gravidade há utilização de musculatura acessória, cianose central, edema periférico, instabilidade hemodinâmica, estado mental deteriorado e nível de saturação reduzido (Reis et al, 2018).

Além disso, segundo o que é descrito no livro Medicina Interna de Harrison é de grande importância o profissional avaliar se o paciente teve episódio de febre, alterações nas características do escarro e se teve contato com pessoas doentes.

## 2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da exacerbação da DPOC é clínico (Reis et al,2018).

Porém, é necessário, em alguns casos, exames adicionais para afastar possíveis diagnósticos diferenciais e consequentemente avaliar o grau desta complicação. Inicialmente se solicita radiografia de tórax em 2 incidências (anteroposterior e perfil), eletrocardiografia para descartar possíveis complicações cardíacas, hemograma, ureia, glicemia, painel metabólico, cultura de escarro se purulenta e para melhor manejo ao administrar antibiótico ( não é pratica rotineira). Se o paciente se encontra classificado como grau severo pode ser solicitado peptídeo natriurético do cérebro e enzimas cardíacas (Reis et al, 2018).

A gasometria arterial é útil para estimar o nível de hipoxemia e hipercapnia (GOLD,2019). Segundo Reis et al (2018) o e livro Medicina Interna de Harrison o teste espirométrico, que avalia a função pulmonar, não é recomendado nesses casos.

## 2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Segundo os critérios GOLD (2019) os principais diagnósticos diferenciais são:

- Asma
- Insuficiência cardíaca
- Bronquiectasia
- Tuberculose
- Pneumonia
- Embolia pulmonar
- Pambronquiolite difusa

### 3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Na revisão bibliográfica para este trabalho foi selecionado artigos posteriores a 2013, possuindo ou não restrição de acesso para comporem os itens de tratamento, prevenção e prognóstico. Para a produção dos demais itens foram utilizadas algumas referências anteriores a esta data, porém são pertinentes e não estão desatualizadas em relação ao que foram empregadas. As palavras chaves para a pesquisa foram “DPOC”, “DPOC exacerbado”, “história da DPOC”, “exacerbação de DPOC no Rio Grande do Sul”, “manejo de DPOC no SUS” e “hospitalização de exacerbação de DPOC”.

### 4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos que focavam apenas em asma relacionada a DPOC.

### 5 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS

O tema abordado nesse trabalho é classificado perante Classificação Internacional de Doenças (CID) como J44.1.

### 6 CRITÉRIOS PARA HOSPITALIZAÇÃO

Menos de 20% das exacerbações necessitam de hospitalização, sendo que essas passam por critérios definidos para a admissão do paciente intra-hospitalar, como demonstra o quadro 1 a seguir (GOLD,2019).

Quadro 1.

Potenciais indicações de admissão hospitalar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas severos com agravamento repentino da dispneia, diminuição da saturação e confusão mental</li> <li>• Falência aguda respiratória</li> </ul>

- Início de sintomas físicos como cianose e edema periférico
- Falha de resposta medicamentosa inicial
- Insuficiência no suporte familiar
- Presença de comorbidades como insuficiência cardíaca e arritmias

**Fonte: traduzido de GOLD,2019**

## **7 TRATAMENTO**

O manejo inicial do paciente hospitalizado com eDPOC se dá com utilização de Beta-2 agonista de curta ação (SABA), com ou sem anticolinérgicos de curta duração (SAMA), glicocorticoides, antibióticos e oxigenoterapia quando necessária como demonstra o fluxograma 1.

### **BRONCODILATADORES**

A administração de broncodilatador durante uma eDPOC, resulta em melhoras significativas na espirometria, volume pulmonar e impedância das vias aéreas (Cushen et al, 2016). Através de seu mecanismo beta-2 agonista que atua relaxando o músculo liso brônquico e aumentando o AMP cíclico, o que produz antagonismo funcional da broncoconstrição (GOLD, 2019).

A base do tratamento se inicia com a administração de broncodilatador de curta ação (B2 agonista) como salbutamol, fenoterol ou terbutalina, em nebulização ou preferencialmente utilizar inaladores de dose calibrada (GOLD, 2019). Nebulizar com diluição de 2,5 mg a 5,0 mg (Zoe et al, 2019). As 3 doses iniciais devem ser espaçadas em 20 minutos e após isso doses individuais após 2 a 4 horas ou a depender da clínica do paciente (GOLD, 2019).

Os possíveis efeitos colaterais são tremores, mais comum em doses de 5 mg comparada com 2,5 mg; aumento da pressão arterial (Cushen et al, 2019). Além disso, houve alteração de ritmo cardíaco, hipopotassemia com sinergismo associada a diuréticos tiazídicos e pequena queda na pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) (GOLD, 2019).

A utilização de broncodilatador do tipo SAMA mostrou evidências conflitantes em combinação com SABA. No entanto, caso não haja resposta em terapia única broncodilatadora com beta 2 agonista, se faz uso desta combinação (GOLD,2019).

A droga mais administrada é o brometo de ipratrópio em dose de 2 ml em 3 ml de soro fisiológico ou 2 a 4 jatos, as 3 primeiras aplicações em intervalo de 30 minutos e após a cada 4 a 6 horas. (GOLD, 2019).

Os efeitos colaterais desse medicamento são xerostomia, eventos cardíacos inesperados e sintomas urinários, porém este não está provada relação causal. (GOLD, 2019).

### GLICOCORTICOIDES

Tem o poder de encurtar o tempo de internação hospitalar e reduzir mortalidade através de seu efeito anti-inflamatório. Recomenda-se dose de 40 mg/dia de prednisona durante 5 dias (GOLD,2019). O uso prolongado de aproximadamente 14 dias e em doses maiores, 60 mg/dia, não demonstrou diminuição do tempo de hospitalização (Kichloo et al, 2019).

Além disso, os efeitos de doses maiores se demonstrou como fator de aumento de glicemia nos pacientes e não houve diminuição de readmissão comparada com baixas doses (Hemenway et al, 2017).

### ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos reduzem o risco de mortalidade em 77%, porém seu uso deve seguir critérios previamente estabelecidos, uma vez que a maioria dessas complicações são causadas por vírus (rinovírus humano), como aumento da dispneia, volume de purulência da expectoração ou 2 dos anteriores aliados a ventilação mecânica. (GOLD, 2019).

A escolha do medicamento deve, preferencialmente, ser por via oral (NICE, 2019). Geralmente o tratamento empírico se inicia com amoxicilina com ácido clavulânico por 5 a 7 dias ou outras opções como macrolídeos ou tetraciclina (GOLD, 2019).

Em pacientes que ocorre recorrência dos casos é necessária cultura de expectoração a fim de diagnosticar bactérias resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* (GOLD, 2019).

## OXIGENOTERAPIA

Ao iniciar oxigenoterapia e manter a saturação entre 88% a 92%, deve-se titular a concentração de gases no sangue a fim de assegurar a oxigenação adequada o que gerará um grande benefício na questão da diminuição da mortalidade. (GOLD, 2019).

## TERAPIA DE OXIGÊNIO DE ALTO FLUXO POR CÂNULA NASAL

Essa terapia pode oferecer até 60l/minuto em adultos e ajuda a diminuir as taxas de intubação e o trabalho respiratório, melhora volume pulmonar e complacência dinâmica. Porém, comparada com a ventilação não invasiva não foi capaz de reduzir mortalidade (GOLD, 2019).

## VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA

Considerada a técnica de escolha, dispõe de máscaras especiais para otimizar a entrega de oxigênio. Obteve diminuição da acidose, do tempo de hospitalização, de complicações como pneumonia e melhora da oxigenação (GOLD, 2019).

Os critérios de indicação de ventilação não invasiva (VNI) estão listados no quadro 2 a seguir.

### Quadro 2.

Critérios de ventilação não invasiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispneia severa com sinais clínicos de fadiga muscular respiratória, uso de músculos acessórios, retração de músculos intercostais</li> <li>• Hipoxemia persistente apesar de suplementação com oxigênio</li> <li>• Acidose respiratória (<math>\text{Ph} \leq 7,35</math>)</li> </ul>

**Fonte: traduzido de GOLD; 2019.**

## VENTILAÇÃO INVASIVA

Quando ocorrer fracasso da tentativa de ventilação não invasiva, deve-se optar, com a declaração de desejo do paciente, pela ventilação invasiva. As principais indicações compõem o quadro 3 a seguir.

Quadro 3.

Indicações para ventilação invasiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapaz de tolerar a ventilação não invasiva</li> <li>• Pós-parada cardiopulmonar e/ou Consciência diminuída</li> <li>• Aspiração de grande volume ou vômitos persistentes</li> <li>• Incapacidade de remoção de secreções respiratórias</li> <li>• Instabilidade hemodinâmica</li> <li>• Arritmias severas supraventricular e ventricular</li> <li>• Hipoxemia com risco de vida em pacientes não tolerantes a ventilação não invasiva</li> </ul>

**Fonte: traduzido de GOLD; 2019.**

Este tipo de terapia favorece pneumonia, aumento do tempo intra-hospitalar, barotrauma e causa dependência do paciente, o que necessita de desmame ventilatório (Diez et al, 2019).

## **8 AMINOFILINA E BRONCODILATADOR DE LONGA DURAÇÃO**

Segundo as atuais diretrizes GOLD, a aminofilina não é mais indicada nas crises de exacerbação. O tratamento com broncodilatadores de longa ação já deve ser administrado antes mesmo da alta hospitalar o qual diminui risco de reinternações (GOLD, 2019).

## **9 ALTA HOSPITALAR E SEGUIMENTO**

Para prosseguir com a alta do paciente devemos revisar todos os aspectos clínicos e laboratoriais, verificar a terapia e entendimento do paciente quanto ao

tratamento, reavaliar técnica inalatória correta pelo usuário, retirar medicamentos como antibióticos, avaliar necessidade de oxigênio, elaborar plano de gerenciamento das comorbidades, garantir acompanhamento em 4 semanas e 12 semanas (GOLD, 2019).

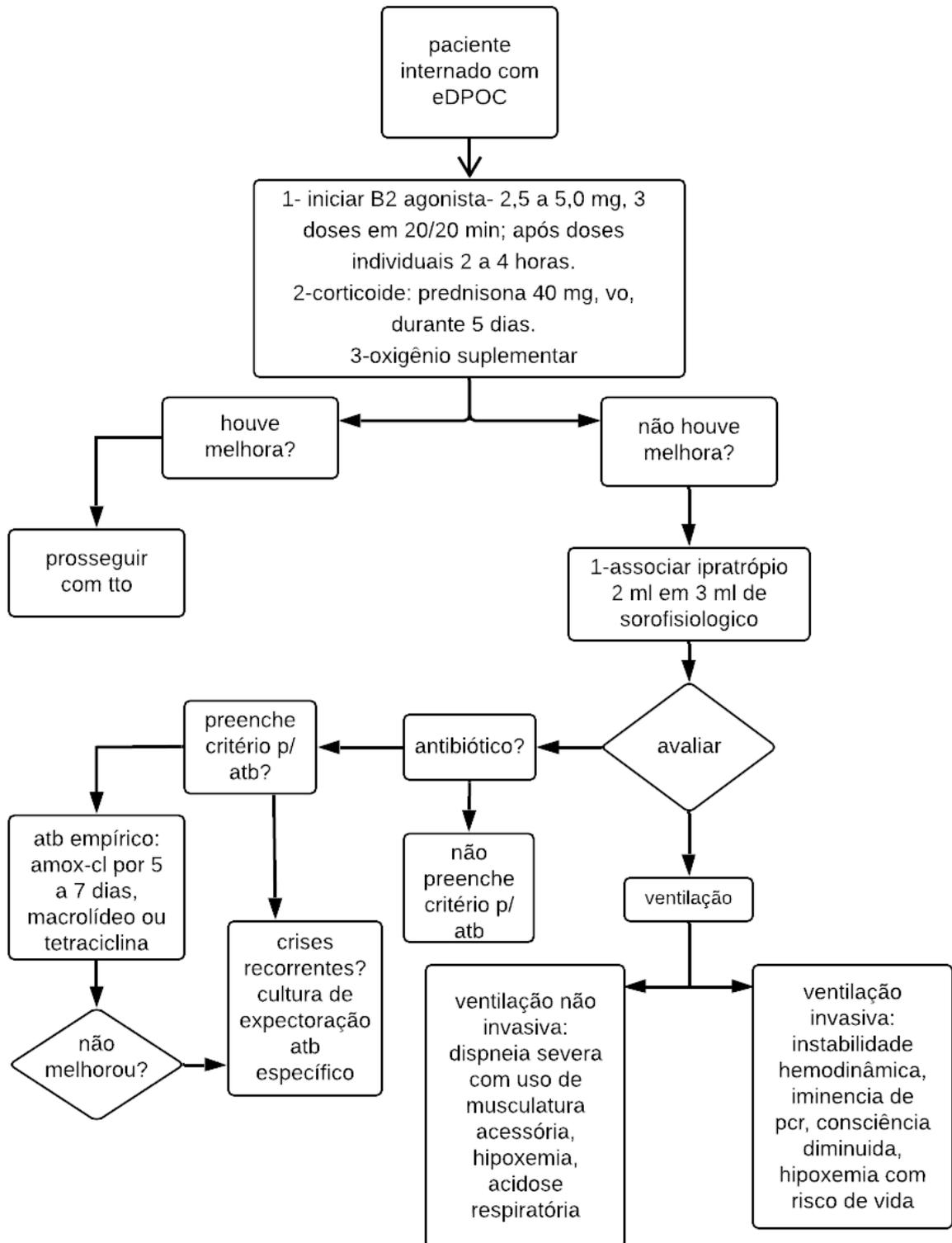
Ao seguimento de até 4 semanas pós alta hospitalar, deve-se avaliar capacidade de desempenhar trabalhos diários, revisar o tratamento e a técnica adequada, reavaliar possibilidade de oxigenoterapia domiciliar e avaliar classificação CAT e mMRC. Já a partir da 12<sup>a</sup> semana se deve repetir as ações anteriormente citadas e quantificar FEV1 ( GOLD, 2019).

## **10 PREVENÇÃO E PROGNÓSTICO**

Recomendar vacinação anual para influenza e aos maiores de 65 anos também devem ser vacinados com a vacina pneumocócica. Adotar o inibidor da fosfodiesterase-4 (Roflumilast), uma vez ao dia, adotado principalmente em pacientes com FEV1 < 50% do previsto e bronquite crônica, especialmente se tem apresentado ao menos uma internação no ano anterior. Tratar regularmente com mucolíticos N-acetilcisteína e otimizar o tratamento padrão da DPOC. A reabilitação pulmonar e cessação do tabagismo como fatores primordiais para diminuir a frequência dessa complicação. A utilização de antibióticos como prevenção não demonstrou benefícios e sim favoreceu seleção bacteriana (GOLD, 2019).

O prognóstico a longo prazo é perturbador, em torno de 50% dos que necessitam internação falecem em 5 anos. Há fatores de piora desse desfecho como idade avançada, IMC, comorbidades cardíacas e pulmonares, números de exacerbação e os períodos de inverno (GOLD,2019). Segundo Aymerich et al (2011), a partir do momento em que foi necessária hospitalização, independente do estágio GOLD, em 10 anos mais de 75% terão a morte como desfecho.

## 11 FLUXOGRAMA 1.



eDPOC: exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica; vo: via oral; tto: tratamento; atb: antibiótico; amox-cl: amoxicilina mais ácido clavulânico; pcr: parada cardiorrespiratória. **Fonte: GOLD, 2019**

## REFERÊNCIAS

1. Aymerich, J G. Et al. **Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality.** BMJ Journals, 2011.
2. Camargo, LCR. Et al. **Hospitalization due to exacerbation of COPD: “Real-life” outcomes.** Rev Assoc. Med. Bra. 2017; 63(6):543-549.
3. Cushen, B. Et al. **Pilot study to assess bronchodilator response during an acute exacerbation of copd using a vibrating mesh nebuliser versus jet nebuliser for bronchodilator delivery.** BMJ Journals, 2016.
4. Freitas, AP. et al. **Frequência de exacerbação em pacientes portadores de dpoc submetidos a um programa de reabilitação pulmonar.** Rev. Saúde (Santa Maria), Vol. 43,2017.
5. Giannico, OV. Et al. **Educational level, marital status and sex as social gender discharge determinants in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a time-to-event analysis.** Monaldi Archives for Chest Disease 2019; 89:1017
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. **Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease;** 2019, <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
7. Han, MK. Et al. **Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort.** The Lancet. June 28, 2017
8. Hemenway, A N. Et al. **Evaluation of Corticosteroid Dose in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** Sage journals, 2017.

9. Kasper, D. et al. **Medicina Interna de Harrison**. 19ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora; 2017; 1707:1708.
10. Kichloo, A. Et al. **Optimal glucocorticoid dose and the effects on mortality, length of stay, and readmission rates in patients diagnosed with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)**. Journal of investigative medicine, 2019.
11. Liang, L. et al. **Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013–17: an ecological analysis**. The Lancet. Vol 3 June 2019.
12. Longo, Dan L. et al. **Medicina interna de Harrison**. Vol 2.19ª Edição.
13. Miguel-Diez. Et al. **Trends in the Use and Outcomes of Mechanical Ventilation among Patients Hospitalized with Acute Exacerbations of COPD in Spain, 2001 to 2015**. Journal of clinical medicine, 2019.
14. Moreira, GL. Et al. **PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico**. J Bras Pneumol. 2013;40(1):30-37.
15. **National Institute for Health and Care Excellence**. Multimorbidity: clinical assessment and management, in press. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-exacerbations-of-copd>
16. Petty, T. **The history of COPD**. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006; 1 ( 1 ): 3–14.
17. Reis, A,J. et al. **COPD exacerbations: management and hospital discharge**. Journal Pulmonology. 2018;24(6):345---350.

18. Sánchez-Nieto, JM. Et al. **Efficacy of a self-management plan in exacerbations for patients with advanced COPD.** International Journal of COPD 2016:11.
19. Vedel-Krogh, S. et al. **Blood eosinophils and exacerbations in COPD: the Copenhagen General Population Study.** Am J Respir Crit Care Med. 2016 May.
20. World Health Organization. **World Health Report 2000.** Geneva, World Health Organization, 2000.
21. Zoe A. Kopsaftis. Et al. **Short-acting bronchodilators for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the hospital setting: systematic review,** Systematic Reviews journal, 2018.