



# Recomendações para oxigenoterapia domiciliar prolongada da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2022)

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano<sup>1</sup>, Luiz Fernando Ferreira Pereira<sup>2</sup>, Paulo Henrique Ramos Feitosa<sup>3</sup>, Marli Maria Knorst<sup>4,5</sup>, Carolina Salim<sup>6,7</sup>, Mauri Monteiro Rodrigues<sup>1</sup>, Eloara Vieira Machado Ferreira<sup>8</sup>, Ricardo Luiz de Menezes Duarte<sup>9</sup>, Sonia Maria Togeiro<sup>10</sup>, Lícia Zanol Lorencini Stanzani<sup>3</sup>, Pedro Medeiros Júnior<sup>6</sup>, Karime Nadaf de Melo Schelini<sup>11</sup>, Liana Sousa Coelho<sup>12</sup>, Thiago Lins Fagundes de Sousa<sup>13</sup>, Marina Buarque de Almeida<sup>14</sup>, Alfonso Eduardo Alvarez<sup>15</sup>

1. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – IAMSPE – São Paulo (SP) Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Hospital Regional da Asa Norte, Brasília (DF), Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul –UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.
7. Hospital da Polícia Militar de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
8. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP) Brasil.
9. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Disciplina de Clínica Médica e Medicina Laboratorial, Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo (SP), Brasil.
11. Hospital Universitário Júlio Müller, Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT – Cuiabá (MT) Brasil.
12. Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
13. Hospital Universitário Alcides Carneiro, Universidade Federal de Campina Grande – HUAC/UFCG – Campina Grande (PB) Brasil.
14. Instituto da Criança, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
15. Departamento de Pneumologia, Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP – Campinas (SP) Brasil.

Recebido: 20 maio 2022.

Aprovado: 31 agosto 2022.

## RESUMO

Algumas doenças respiratórias crônicas podem evoluir com hipoxemia e, nessas situações, a oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) está indicada como opção terapêutica com o objetivo principal de melhorar a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes. O oxigênio domiciliar é usado há mais de 70 anos, e a ODP tem como base dois estudos da década de oitenta que demonstraram que o uso de oxigênio melhora a sobrevida de pacientes com DPOC. Existem evidências de que a ODP tem outros efeitos benéficos como melhora da função cognitiva e da capacidade de exercício e redução de hospitalizações. A ODP está indicada para outras doenças respiratórias que cursam com hipoxemia, segundo os mesmos critérios estabelecidos para a DPOC. Tem sido observado aumento no uso da ODP provavelmente pela maior expectativa de vida, maior prevalência de doenças respiratórias crônicas e maior disponibilidade de ODP no sistema de saúde. O primeiro consenso sobre ODP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia foi publicado em 2000; após 22 anos, apresentamos esta versão atualizada. Este documento é uma revisão não sistemática da literatura, realizada por pneumologistas que avaliaram evidências científicas e diretrizes internacionais sobre ODP nas diversas doenças que cursam com hipoxemia e em situações específicas (exercício, sono e viagens aéreas). Estas recomendações, tendo em vista a prática clínica, oferecem diversos quadros com informações sobre indicações, fontes de oxigênio, acessórios e estratégias para melhor eficiência, efetividade e uso seguro da ODP, assim como um modelo para sua prescrição.

**Descritores:** Oxigênio; Hipóxia; Oxigenoterapia; Atenção à saúde.

## INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias crônicas podem evoluir com hipoxemia em repouso ou induzida pelo exercício, estando entre as principais causas de redução da qualidade e da expectativa de vida. Elas têm como consequência, especialmente devido às complicações infecciosas e internações, um alto custo para a assistência à saúde pública e suplementar, assim como para os pacientes e seus familiares. Para aqueles que progridem com hipoxemia, a prescrição da oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) poderá trazer benefícios, como redução da sensação de dispnéia, maior tolerância aos esforços e melhora na expectativa de vida.

O oxigênio domiciliar é usado empiricamente há mais de 70 anos, e o uso da ODP tem como base dois estudos de referência da década de 80: o do *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*<sup>(1)</sup> e o do *Medical Research Council Working Party*.<sup>(2)</sup> Ambos demonstraram que o uso de oxigênio melhorava a sobrevida dos pacientes com DPOC.

A melhora da sobrevida com a ODP foi comprovada em pacientes com DPOC estável e hipoxemia crônica grave.<sup>(3-6)</sup> Nas últimas décadas, acumularam-se evidências de que a ODP tem outros efeitos benéficos, tais como redução da depressão, melhora da função cognitiva, melhora da qualidade de vida, melhora da capacidade de exercício e redução de hospitalizações.<sup>(7-16)</sup> Além disso, a ODP pode estabilizar ou mesmo

## Endereço para correspondência:

Maria Oliveira Castellano. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Avenida Ibirapuera, 981, CEP 04029-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 4573-8135. E-mail: maria\_vera@uol.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

reverter a hipertensão pulmonar (HP) e diminuir as arritmias cardíacas e a isquemia miocárdica em pacientes com DPOC.<sup>(17,18)</sup> Entretanto, o uso de ODP para outras doenças respiratórias que cursam com hipoxemia grave é baseado em uma extrapolação de dados relativos à DPOC, respaldados amplamente nos conhecimentos da fisiologia respiratória e respiração celular, que são idênticas independentemente da doença que causou a hipoxemia, assim como suas repercussões sistêmicas.

O primeiro consenso sobre ODP da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia foi publicado em 2000 e continua como referência para muitos protocolos de oxigenoterapia em nosso meio.<sup>(19)</sup> Nesses últimos 22 anos, houve grande aumento no uso da ODP, em parte devido ao aumento da expectativa de vida e ao número crescente de pacientes diagnosticados com doenças pulmonares crônicas, com destaque para a DPOC e as doenças pulmonares intersticiais (DPI), além do fato de que a ODP está mais disponível no sistema de saúde. Além disso, nos últimos 2 anos, uma parcela de sobreviventes da COVID-19 precisou utilizar oxigênio por um período de transição ou se tornaram usuários crônicos.

No Brasil, os protocolos de fornecimento gratuito da ODP são municipais ou estaduais, e esse é um dos motivos para não dispormos de dados nacionais confiáveis sobre o número total de usuários. Nos EUA, mais de 1,5 milhão de pacientes faziam uso de ODP em 2018.<sup>(20)</sup>

Em nosso meio, o acesso à ODP é garantido pelas Leis Orgânicas do Sistema Único de Saúde (Leis Federais n. 8080/90 e n. 8142/90) que dispõem sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde e a garantia desse direito a todo cidadão.

Foram reunidos 16 pneumologistas com expertise em oxigenoterapia, os quais revisaram de forma não sistemática a literatura e diretrizes internacionais em busca de evidências científicas sobre ODP nas diversas doenças que cursam com hipoxemia e sobre o uso de oxigênio em situações específicas (sono, exercício e viagens aéreas). Com ênfase na prática clínica elaboramos diversos quadros para facilitar o manejo dos pacientes com as principais indicações, fontes diversas para fornecimento de oxigênio e acessórios necessários, estratégias para melhor adesão, eficiência, efetividade, redução de custos e uso seguro da ODP, bem como um modelo para sua prescrição (Quadros 1-10 e Figura 1). Nestas recomendações, optamos pelo termo ODP apesar de entendermos que o sentido é mais amplo, ou seja, é suplementação de oxigênio para pacientes não hospitalizados que estejam em tratamento ambulatorial, para uso durante qualquer atividade, dentro ou fora do seu domicílio.

## FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA HIPOXEMIA

O oxigênio é fundamental na fosforilação oxidativa, promovendo a síntese de ATP para a produção de energia. O conteúdo arterial de oxigênio depende da pressão parcial de oxigênio inspirado, que, por sua vez,

depende da pressão atmosférica, da ventilação, da troca gasosa realizada e da concentração de hemoglobina e de sua afinidade pelo oxigênio.<sup>(21)</sup>

Apenas uma pequena fração desse conteúdo (menos de 2%) encontra-se dissolvida no plasma, livre de hemoglobina. Ao nível do mar, a  $SpO_2$  de 96-98% corresponde a aproximadamente 20 mL de oxigênio a cada 100 mL de sangue.<sup>(22)</sup> A oferta de oxigênio aos tecidos, por sua vez, depende do conteúdo arterial de oxigênio e do débito cardíaco (DC). Quanto menor a concentração de oxigênio, maior a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e, conseqüentemente, menor a sua oferta aos tecidos. O aumento da temperatura corporal, a acidose por qualquer causa e/ou o aumento do 2,3-difosfoglicerato deslocam a curva de dissociação da hemoglobina para a direita, diminuindo a afinidade ao oxigênio e aumentando sua oferta para os tecidos.<sup>(23)</sup>

A avaliação da hipoxemia pode ser feita através do cálculo da diferença alvéolo-arterial de oxigênio ( $P(A-a)O_2$ ) ou do cálculo do índice de oxigenação ( $PaO_2/FiO_2$ ). Em pacientes hipoxêmicos com  $P(A-a)O_2$  dentro da normalidade o provável mecanismo fisiopatológico é a presença de hipoventilação. Naqueles com aumento da diferença e sem correção da hipoxemia com suplementação de oxigênio e/ou com aumento da  $FiO_2$ , sugere-se a presença de *shunt* cardíaco ou intrapulmonar. Já naqueles com resposta, deve-se considerar desequilíbrio na ventilação-perfusão (V/Q) ou alteração da difusão.<sup>(24)</sup>

A hipoxemia aguda ou crônica induz várias respostas fisiológicas com o objetivo de manter o fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos. Quando a  $PaO_2$  encontra-se abaixo de 60 mmHg, ocorre aumento do estímulo ventilatório, elevando a  $PaO_2$  e reduzindo a  $PaCO_2$ . Os leitos vasculares que irrigam o tecido hipóxico se dilatam, induzindo a taquicardia compensatória para aumento do DC e melhora da oferta de oxigênio. A vasculatura pulmonar se contraí com o intuito de melhorar a relação V/Q nas áreas comprometidas. Se não houver resolução da hipoxemia, ocorrerá ativação renal para aumentar a produção de eritropoetina e estimular a eritrocitose, elevando a capacidade de transporte e fornecimento de oxigênio. Esses benefícios iniciais podem ter efeitos prejudiciais em longo prazo, uma vez que a vasoconstrição prolongada, a eritrocitose e o aumento do DC podem causar HP e insuficiência ventricular direita, diminuindo a sobrevida. Além disso, o custo energético decorrente do aumento da ventilação e da demanda de oxigênio pode contribuir para a desnutrição em pacientes com DPOC.<sup>(21-24)</sup>

## DEFINIÇÃO DE HIPOXEMIA

Ao nível do mar, a pressão barométrica é de 760 mmHg (ou 1 atm), a  $FiO_2$  é de 0,21 (ou denominada pela prática clínica de 21%, terminologia que é usada nos trabalhos científicos e que será utilizada neste documento) e a  $PaO_2$  é de 80-100 mmHg em indivíduos saudáveis. Portanto, a  $PaO_2$  depende da altitude,

**Quadro 1.** Indicações da oxigenoterapia domiciliar.<sup>a</sup>

Modalidade e parâmetros para indicação
<p><b>Premissas</b>                      Evidências fortes baseadas nos estudos de DPOC e no uso &gt; 15 h/dia                      Aumenta a sobrevida, melhora a hemodinâmica pulmonar, a qualidade de vida, a qualidade do sono e a cognição.                      Não reduz a frequência das exacerbações                      O uso por 24 h tem efeito adicional sobre a sobrevida em relação ao uso por 12-15 h                      Gratuito nos programas municipais e estaduais da rede do SUS                      Avaliar a indicação com o paciente estável, com o tratamento otimizado e SpO<sub>2</sub> ≤ 92%                      Confirmar a indicação através de gasometria arterial com o paciente em repouso, sentado e respirando ar ambiente                      Comprovar a correção da hipoxemia (SpO<sub>2</sub> ≥ 90-92%) e monitorar aumento da PaCO<sub>2</sub></p> <p><b>Indicações</b>                      PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg (7,3 kPa) ou SpO<sub>2</sub> ≤ 88%                      PaO<sub>2</sub> 56-59 mmHg (7,4-8,0 kPa) ou SpO<sub>2</sub> ≤ 89% associada a HP, edema devido IC ou Ht &gt; 55%</p>
<p><b>Oxigenoterapia ambulatorial (exercícios e atividades físicas)</b>                      SpO<sub>2</sub> ≤ 88% durante atividade física e com melhora da tolerância ao exercício com o uso de oxigênio                      Ajuda a aumentar o número diário de horas de uso da oxigenoterapia                      Melhora a capacidade de exercício, mas há resultados controversos sobre a melhora da qualidade de vida                      Pode melhorar a duração e a intensidade do treinamento na reabilitação</p>
<p><b>Oxigenoterapia noturna</b>                      SpO<sub>2</sub> ≤ 90% em ≥ 30% do registro e evidência de HP ou eritrocitose (comprovar a melhora da SpO<sub>2</sub>)                      Um estudo<sup>(155)</sup> não mostrou benefícios em pacientes sem critérios para oxigenoterapia domiciliar prolongada (baixo poder e adesão)</p>
<p><b>Oxigenoterapia nas viagens aéreas (ver Quadro 9)</b>                      Indicações: SpO<sub>2</sub> &lt; 92% ou SpO<sub>2</sub> de 92-95% e ≤ 84% no TC6 ou no TSHA</p>
<p><b>Oxigenoterapia paliativa</b>                      Em geral não há indicação para pacientes dispneicos com doença avançada e sem hipoxemia                      O efeito do oxigênio para alívio da dispneia é inferior ao dos opiáceos</p>

<sup>a</sup>Baseado em Hardinge et al.,<sup>(6)</sup> Jacobs et al.,<sup>(20)</sup> González-Moro et al.,<sup>(25)</sup> Lacasse et al.,<sup>(155)</sup> e Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.<sup>(156)</sup> SUS: Sistema Único de Saúde; HP: hipertensão pulmonar; IC: insuficiência cardíaca; Ht: hematócrito; TC6: teste de caminhada de seis minutos; e TSHA: teste de simulação de hipóxia em altitude.

mas também deve ser corrigida para a idade (com o envelhecimento temos uma redução progressiva da PaO<sub>2</sub>). A hipoxemia é definida quando a PaO<sub>2</sub> encontra-se abaixo do limite inferior da normalidade; entretanto, isso não significa obrigatoriamente que haverá necessidade de suplementação de oxigênio.

Classicamente, a indicação de ODP é baseada em trabalhos sobre DPOC e extrapolada para as demais doenças respiratórias crônicas. A oximetria de pulso é usada para triar os pacientes com hipoxemia em repouso; quando a SpO<sub>2</sub> for ≤ 92%, está indicada a solicitação de gasometria arterial coletada em ar ambiente; além disso, também se deve avaliar a presença ou não de hipercapnia. Os critérios para indicação de ODP são os seguintes: hipoxemia grave com PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg ou SaO<sub>2</sub> ≤ 88% ou PaO<sub>2</sub> ≤ 59 mmHg ou SaO<sub>2</sub> ≤ 89% na presença de edema, *cor pulmonale* (HP) e/ou policitemia (hematócrito > 55%).<sup>(6,20,25)</sup> A duração diária da ODP deve ser de, no mínimo, 15 h/dia, incluindo o período de sono, e o fluxo de oxigênio deve ser o suficiente para elevar a PaO<sub>2</sub> acima de 60 mmHg ou a SpO<sub>2</sub> acima de 90%.<sup>(6,20,25)</sup>

Para hipoxemia induzida pelo exercício, utiliza-se como definição a redução ≥ quatro pontos da SpO<sub>2</sub> durante o esforço, mesmo que a avaliação basal da SpO<sub>2</sub> esteja dentro dos valores de normalidade. A ODP nessa situação é controversa na literatura, devendo-se considerar a melhora da sensação da dispneia após a suplementação de oxigênio ou para uso durante a reabilitação pulmonar.

Os mecanismos de ação da suplementação de oxigênio vão além da correção da hipoxemia e da melhor oferta de oxigênio para as células. Em indivíduos normais expostos a condições hipoxêmicas, o acúmulo de fatores induzidos pela hipoxemia no núcleo das células regula positivamente vários genes responsáveis pelas respostas fisiológicas à hipóxia, incluindo o remodelamento da vasculatura pulmonar, culminando em HP e aumento da eritropoiese.<sup>(26,27)</sup> Estudos limitados, baseados em modelos animais, sugerem que alguns dos efeitos terapêuticos da ODP são mediados pela inibição dos fatores induzidos pela hipoxemia.<sup>(28)</sup>

### ODP EM PACIENTES COM DPOC

Embora estudos observacionais tenham sugerido benefícios da utilização de oxigênio suplementar na DPOC, dois ensaios clínicos randomizados (ECR) foram fundamentais para estabelecer as bases para o uso da ODP.<sup>(1,2)</sup> O estudo do *Medical Research Council Working Party*<sup>(2)</sup> acompanhou por 5 anos 87 pacientes com DPOC que apresentavam hipoxemia grave, hipercapnia e *cor pulmonale*. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, grupo placebo (sem suplementação de oxigênio) e grupo tratamento com ODP por no mínimo 15 h/dia. No término do seguimento, a mortalidade foi 45,2% no grupo que recebeu oxigênio e 66,7% no grupo controle.<sup>(2)</sup> O ECR do *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*<sup>(1)</sup> randomizou em dois grupos 203 pacientes hipoxêmicos com DPOC: suplementação contínua de

**Quadro 2.** Fontes de oxigênio gasoso de alta pressão.<sup>a</sup>

Fontes	Vantagens	Desvantagens
	Cilindros estacionários - Em geral de 20 a 50 L (30-75 kg)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disponíveis em todo país</li> <li>• Gratuitos pelo SUS</li> <li>• Armazenam O<sub>2</sub> por dias</li> <li>• Não necessitam de fonte de energia</li> <li>• Podem liberar altos fluxos de O<sub>2</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pesados e difíceis de transportar</li> <li>• Necessário suporte adequado para deslocamentos</li> <li>• Risco de quedas e explosões</li> <li>• Baixa autonomia: um cilindro de 50 L com uso de fluxo a 1 L/min 24 h/dia, duraria em média 125 h (recarga a cada 5 dias)</li> <li>• Alto custo devido a múltiplas recargas por mês</li> <li>• Limitam o paciente ao domicílio</li> </ul>
	Cilindros portáteis - Em geral de 3 a 5 L	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilitam o uso fora do domicílio (ambulatorial)</li> <li>• Peso varia de 3,5 a 5,5 kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixa autonomia dependendo da pressão e do tamanho: cilindro de 3 L e fluxo de 1 L/min duraria 4,5 h</li> <li>• Dependendo do tamanho, do peso e do grau de dispneia, pode ser necessário o uso de um carrinho para ajudar nos deslocamentos dos pacientes</li> </ul>
<b>Observações:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bar = 0,988 atm; 1 kgf/cm<sup>2</sup> = 0,97 atm; e 1 atm = 760 mmHg. Na prática, 1 atm = 1 bar = 1 kgf/cm<sup>2</sup></li> <li>• Cilindro de 50 L internos com pressão de 200 bar expande para 10.000 L (10 m<sup>3</sup>) na atm</li> <li>• Duração em minutos = (N litros do cilindro × pressão no manômetro)/N de L/min de O<sub>2</sub></li> <li>• Cilindro que libera 10.000 L na atm, fluxo de 2 L/min: autonomia de 5.000 min ou 83,3 h (3,4 dias)</li> <li>• Portátil que libera até 270 L na atm (3 L × 90 bar) com fluxo de 1 L/min: autonomia de 270 min ou 4,5 h</li> <li>• Nebulização com fluxo de 6 L/min por 15 min consome 90 L de O<sub>2</sub></li> </ul>		

<sup>a</sup>Baseado em Hardinge et al.,<sup>(6)</sup> Jacobs et al.,<sup>(20)</sup> González-Moro et al.,<sup>(25)</sup> O'Driscoll et al.,<sup>(124)</sup> Hardavella et al.<sup>(157)</sup> e Chest Foundation.<sup>(158)</sup> SUS: Sistema Único de Saúde; e atm: atmosfera.

oxigênio ou somente durante a noite por 12 h. O tempo de seguimento foi de 12 meses, e a mortalidade foi maior no grupo que recebeu oxigênio noturno (razão de risco = 1,94; p = 0,01).

Os estudos que demonstraram aumento de sobrevida com a ODP incluíram pacientes com hipoxemia grave (PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg ou SaO<sub>2</sub> ≤ 88%). Por outro lado, o uso da ODP em portadores de DPOC com hipoxemia moderada não mostrou benefícios na sobrevida.<sup>(29-31)</sup> Além desses estudos, outros realizados em indivíduos com DPOC demonstram que a ODP tem outros benefícios em pacientes hipoxêmicos graves com DPOC, tais como melhora da qualidade de vida, da capacidade de exercício e da capacidade cognitiva, assim como redução da resistência vascular pulmonar, da pressão no átrio direito, da morbidade cardiovascular e da frequência de hospitalizações.<sup>(13,15-18,32-34)</sup>

Como mencionado anteriormente, os mecanismos de ação da suplementação de oxigênio vão além da correção da hipoxemia e da melhor oferta de oxigênio para as células. Em indivíduos normais expostos a condições hipoxêmicas, o acúmulo de fatores induzidos pela hipoxemia no núcleo das células regula positivamente vários genes responsáveis pelas respostas fisiológicas à hipóxia, incluindo o remodelamento da vasculatura pulmonar, que leva à HP e aumento da eritropoiese.<sup>(26,27)</sup> Estudos limitados, baseados em modelos animais,

sugerem que alguns dos efeitos terapêuticos da ODP são mediados pela inibição dos fatores induzidos pela hipoxemia.<sup>(28)</sup>

Na DPOC, a ODP é indicada para pacientes com hipoxemia grave persistente, clinicamente estáveis, e com terapia medicamentosa otimizada por, no mínimo, um mês. Aqueles instáveis como, por exemplo, após uma exacerbação recente, devem receber suplementação de oxigênio temporariamente até reavaliação clínica em 1-3 meses após a descompensação, uma vez que cerca de 50% não necessitarão de ODP no seguimento.<sup>(35,36)</sup> Recomenda-se que todos os pacientes avaliem a necessidade de aumentar o fluxo de oxigênio durante o exercício e o sono. Os fluxos excessivos de oxigênio devem ser evitados para minimizar os efeitos colaterais do oxigênio, especialmente a piora da hipercapnia em pacientes retentores de gás carbônico, com aumento do risco de depressão do sensorio e, em casos extremos, de coma por narcose,<sup>(37)</sup> sugerindo-se manter a SpO<sub>2</sub> em 90-92%.

A oximetria de pulso é usada para triar os pacientes com hipoxemia; quando a SpO<sub>2</sub> for ≤ 92%, é indicada a realização de gasometria arterial. A gasometria arterial é necessária para indicar a ODP e também é útil para detectar a presença de hipercapnia. Como mencionado anteriormente, os critérios para indicação de ODP são PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg ou SaO<sub>2</sub> ≤ 88% ou PaO<sub>2</sub>

**Quadro 3.** Fontes de oxigênio líquido (envasados a  $-183^{\circ}\text{C}$ ; 1 L oxigênio líquido = 860 L de oxigênio gasoso).<sup>a</sup>

Fontes	Vantagens	Desvantagens
    	Cilindros/tanques de alumínio estacionários para uso domiciliar (volume, 20-40 L; peso, 40-65 kg)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem fonte de energia</li> <li>• Silenciosos</li> <li>• Tanques com rodas facilitam deslocamentos no domicílio</li> <li>• Recarregam cilindros portáteis</li> <li>• Boa autonomia com recargas cada 8-20 dias dependendo do volume do tanque e do fluxo</li> <li>• Liberam fluxos de até 7 L/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamanho e peso dificultam o transporte</li> <li>• Limitam a movimentação do paciente no domicílio</li> <li>• Risco de queimaduras por congelamento, especialmente nas recargas dos portáteis</li> <li>• Disponíveis apenas nas grandes cidades</li> <li>• Custo relativamente elevado, mas menor do que do cilindro gasoso</li> </ul>
	Pequenos cilindros portáteis de alumínio (volume, 0,5-1,2 L; peso, 2,5-3,9 kg)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pequenos e leves</li> <li>• Facilitam deslocamentos fora do domicílio</li> <li>• Autonomia para fluxo de 1 L/min (variação, 5-14 h)</li> <li>• Podem ser transportados pelos pacientes</li> <li>• Podem ser recarregados nos cilindros/tanques domiciliares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixa autonomia com fluxos <math>\geq 3</math> L/min</li> <li>• Não disponíveis pelo SUS</li> <li>• Alto custo</li> </ul>

<sup>a</sup>Baseado em Hardinge et al.,<sup>(6)</sup> Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,<sup>(19)</sup> González-Moro et al.,<sup>(25)</sup> O'Driscoll et al.,<sup>(124)</sup> Hardavella et al.<sup>(157)</sup> e Chest Foundation.<sup>(158)</sup> SUS: Sistema Único de Saúde.

$\leq 59$  mmHg ou  $\text{SaO}_2 \leq 89\%$  na presença de edema,  $\text{HP}$ , *cor pulmonale* e/ou policitemia (hematócrito  $> 55\%$ ).<sup>(6,20,25)</sup>

Os pacientes hipoxêmicos com suspeita de síndrome da apneia obstrutiva do sono (AOS) ou de hipoventilação alveolar devem ser encaminhados para polissonografia. Vale ressaltar que nessas situações a correção da hipoxemia pode ocorrer somente com o uso de ventilação não invasiva, mesmo sem suplementação de oxigênio.<sup>(38)</sup>

Em relação aos fumantes, esses devem ser encaminhados para programas de cessação do tabagismo e orientados a não fumar durante o uso de oxigênio, não porque seja um gás inflamável, mas por ser um acelerador da combustão e aumentar o risco de incêndios e explosões.<sup>(39)</sup> Além disso, fumar aumenta a concentração de monóxido de carbono no sangue, que tem alta afinidade com a hemoglobina e reduz o transporte do oxigênio.<sup>(6,25,27)</sup>

A adesão ao tratamento é fundamental para alcançar os benefícios esperados com a ODP. A adesão pode variar de 45% a 70% e pode ser melhorada através da identificação de barreiras, facilitadores e atitudes dos prescritores.<sup>(40)</sup> Muitos pacientes usam o oxigênio por menos de 15 h/dia e/ou com fluxos abaixo do prescrito

por seus médicos devido à falta de orientações sobre a sua doença e o papel do oxigênio no tratamento, pouca melhora dos seus sintomas ou medo de ficar dependente da ODP.<sup>(6,20,25,41,42)</sup> A qualidade do suporte da equipe de saúde melhora a adesão do paciente ao uso correto do oxigênio (Quadro 6). Da mesma maneira que a indicação deve ser bem avaliada, a suspensão da ODP deve ser criteriosa. Oba et al.<sup>(43)</sup> observaram que apenas 35% dos pacientes foram reavaliados corretamente e que a taxa de reavaliação adequada foi significativamente maior entre os pneumologistas do que entre os generalistas (65% vs. 17%).

## ODP NAS DEMAIS DOENÇAS PULMONARES CRÔNICAS

### Fibrose cística

Na fibrose cística (FC) a infecção crônica e recorrente das vias aéreas causa danos pulmonares que resultam em hipoxemia crônica, sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte.<sup>(44,45)</sup> A proporção de pacientes com FC em uso de oxigênio é desconhecido, e o impacto da ODP na sobrevida e na qualidade de vida desses pacientes permanece incerto.<sup>(45)</sup> Uma revisão<sup>(45)</sup> incluindo 11 estudos sobre o uso de oxigênio

**Quadro 4.** Concentradores de oxigênio (retirado do ar ambiente).<sup>a</sup>

Concentradores	Vantagens	Desvantagens
Estacionários para uso contínuo domiciliar		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamanho médio e rodas facilitam deslocamentos dentro do domicílio</li> <li>• Dezenas de marcas e opções de preços</li> <li>• Os modelos mais novos são quase silenciosos</li> <li>• Modelos mais novos têm fluxos de O<sub>2</sub> de até 10 L/min</li> <li>• Horímetro<sup>b</sup> facilita a avaliação da adesão</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto custo: 5-15 mil reais</li> <li>• Alto consumo de energia elétrica (solicitar desconto na conta de luz)</li> <li>• Modelos mais antigos são maiores e fazem mais ruído</li> <li>• Maioria com fluxo de O<sub>2</sub> limitado a 5 L/min</li> </ul>
Portáteis		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pequenos</li> <li>• Relativamente leves (3-5 kg)</li> <li>• Facilitam deslocamentos fora do domicílio</li> <li>• Liberados para uso em voos na maioria das empresas aéreas</li> <li>• Fluxo de pulso: menor consumo de O<sub>2</sub> e maior autonomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autonomia das baterias varia de 3 a 12 h</li> <li>• Fluxo contínuo de O<sub>2</sub> geralmente limitado a 2 L/min</li> <li>• Alto custo (10-20 mil reais): custo aumenta quanto maior for a autonomia das baterias, menor o peso e se tem fluxo de pulso (O<sub>2</sub> liberado na inspiração)</li> </ul>

<sup>a</sup>Baseado em Hardinge et al.,<sup>(6)</sup> Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,<sup>(19)</sup> González-Moro et al.,<sup>(25)</sup> O'Driscoll et al.,<sup>(124)</sup> Hardavella et al.,<sup>(157)</sup> Chest Foundation,<sup>(158)</sup> American Association for Respiratory Care<sup>(159)</sup> e Tanni et al.<sup>(160)</sup> <sup>b</sup>Indica a quantidade de tempo de uso do concentrador.

em pacientes com FC, com apenas 1 estudo sobre seu benefício de longo prazo, concluiu que a ODP não teve efeito perceptível sobre a mortalidade, frequência de hospitalização e progressão da doença comparado ao grupo sem uso de oxigênio, apesar da redução do absenteísmo na escola e no trabalho.

Há poucas evidências para a indicação da ODP em pacientes com FC avançada, ainda que em curto prazo tenha sido demonstrada alguma melhora na PaO<sub>2</sub> durante o sono e o exercício.<sup>(46)</sup> Nas diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation*,<sup>(47)</sup> é sugerido que pacientes com FC avançada sejam avaliados anualmente quanto a hipoxemia de esforço e noturna, hipercapnia e HP, sendo preconizado o uso de oxigênio em pacientes com SpO<sub>2</sub> ≤ 88% durante o sono ou induzida pelo exercício. As diretrizes da *British Thoracic Society*<sup>(6)</sup> recomendam que sejam utilizados os mesmos critérios de indicação usados para a DPOC na FC.

### DPI

A DPOC e as DPI são as principais indicações de ODP.<sup>(48)</sup> Os grandes e recentes ECR em fibrose

pulmonar idiopática concluíram que 21-28% dos participantes dos estudos receberam terapia de oxigênio suplementar.<sup>(49,50)</sup> No entanto, essas taxas não diferenciaram hipoxemia em repouso ou isolada de esforço. Um estudo retrospectivo com 400 pacientes na Austrália em clínicas especializadas em DPI relatou uma prevalência de hipoxemia em repouso de 3,5%.<sup>(51)</sup>

As definições de hipoxemia de esforço variam amplamente, mas independentemente disso, ela é comum em pacientes com DPI, inclusive sendo mais grave do que na DPOC quando comparada com a gravidade do comprometimento da função pulmonar. Além disso, a hipoxemia de esforço é um fator de pior prognóstico para esses pacientes.<sup>(52-55)</sup> A hipoxemia noturna acomete aproximadamente 27% dos pacientes, e a associação com distúrbios respiratórios do sono pode aumentar essa prevalência.<sup>(56)</sup>

O benefício da ODP nas DPI é incerto. Uma revisão sistemática<sup>(57)</sup> não mostrou efeitos consistentes sobre a dispneia durante o esforço, embora a capacidade de exercício tenha melhorado. Os estudos sobre uso de

**Quadro 5.** Dispositivos e acessórios para oxigenoterapia domiciliar prolongada.<sup>a</sup>

Opções	Vantagens	Desvantagens
<p>Cânulas nasais</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixo fluxo de O<sub>2</sub> em grande volume de ar</li> <li>Cada 1 L/min acresce 3-4% de O<sub>2</sub> no ar inspirado</li> <li>Fluxo de 1-6 L/min, FiO<sub>2</sub> de 24-50%</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leves</li> <li>Silicone mais confortável do que de plástico</li> <li>Mais cômodas para os pacientes</li> <li>Não prejudicam a fala</li> <li>Facilitam a alimentação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Concentração de O<sub>2</sub> varia com a doença e o padrão respiratório</li> <li>Variação na FiO<sub>2</sub> para determinado fluxo, p.ex: 2 L/min, FiO<sub>2</sub> de 24-35%</li> <li>Fluxo &gt; 4 L/min pode causar desconforto</li> <li>Podem irritar as narinas</li> <li>Obstrução nasal intensa pode prejudicar o fluxo de O<sub>2</sub></li> </ul>
<p>Máscaras faciais (simples)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plástico transparente</li> <li>Pequeno volume</li> <li>Presas por elásticos</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não irritam ou machucam as narinas</li> <li>Para fluxo de 5-10 L/min, FiO<sub>2</sub> de 35-55%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cobrem o nariz e a boca</li> <li>Prejudicam a conversação</li> <li>Precisam ser retiradas para alimentação</li> <li>Podem incomodar e causar sufocação (claustrofobia)</li> </ul>
<p>Outras formas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Máscaras de Venturi</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Máscaras com reservatório</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Cateter transtraqueal</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicadas para situações especiais nas quais é preciso fornecimento de concentrações precisas de O<sub>2</sub>, tanto altas em hipoxêmicos graves, quanto baixas em retentores de CO<sub>2</sub></li> <li>Aumenta o custo devido à necessidade de maiores fluxos de O<sub>2</sub></li> <li>Fluxos variam de acordo com cada fabricante; em geral, 4-15 L/min, para concentração de O<sub>2</sub> de 24-60%</li> <li>Muito utilizadas na insuficiência respiratória aguda em pacientes com necessidade de altos fluxos de oxigênio</li> <li>Fluxo de 10-15 L/min de O<sub>2</sub> - FiO<sub>2</sub> de 80-95% (fluxo &lt; 10 L/min pode colapsar o reservatório)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Benefícios estéticos e de redução do consumo do O<sub>2</sub></li> <li>Punção transtraqueal tem pequenos riscos de complicações</li> <li>Efeitos adversos com manutenção prolongada dentro da via aérea</li> <li>Não utilizar em pacientes hipersecretores</li> </ul>

<sup>a</sup>Baseado em Hardinge et al.,<sup>(6)</sup> Jacobs et al.,<sup>(20)</sup> González-Moro et al.,<sup>(25)</sup> O'Driscoll et al.,<sup>(124)</sup> Hardavella et al.,<sup>(157)</sup> Chest Foundation<sup>(158)</sup> e Schwartz et al.<sup>(161)</sup> Observação: nos fluxos ≤ 5 L/min, o uso de mangueira ≤ 30 m não altera os fluxos ou a FiO<sub>2</sub>. (Aguiar et al.).<sup>(162)</sup>

ODP em DPI têm alto risco de viés, não sendo possível estimar o seu impacto na sobrevida.<sup>(57)</sup> As diretrizes clínicas atuais têm consistentemente recomendado a ODP para pacientes com DPI com os mesmos critérios utilizados para pacientes com DPOC.<sup>(4,6,58-62)</sup>

### HP

A HP pré-capilar é um diagnóstico hemodinâmico que engloba hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo I), HP por doenças respiratórias (grupo III) e HP

tromboembólica crônica (grupo IV), e pode evoluir com hipoxemia.<sup>(63)</sup> Há vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipoxemia, como a redução do DC dos pacientes com HP, alteração da relação V/Q, *shunt* direita-esquerda e redução da capacidade de difusão do oxigênio, podendo ser intensificada pela vasoconstrição pulmonar.<sup>(64-66)</sup>

Um estudo realizado por Ulrich et al.<sup>(64)</sup> demonstrou que o uso de oxigênio suplementar na HAP e na HP tromboembólica crônica resultou em benefício

**Quadro 6.** Estratégias para melhorar a eficácia e a efetividade da oxigenoterapia domiciliar prolongada.

- Educar o paciente sobre a sua doença e o papel do O<sub>2</sub>
  - Ressaltar a importância da boa adesão aos tratamentos medicamentosos e do uso correto do O<sub>2</sub> (pelo menos 15 h/dia, incluindo o período de sono)
  - Explicar que o desfecho da ODP é o aumento da qualidade e da expectativa de vida
  - Orientar sobre sintomas de retenção de CO<sub>2</sub>
  - Orientar sobre o manuseio dos dispositivos
  - Orientar como evitar ou reduzir os riscos do uso do O<sub>2</sub> (ver detalhes no Quadro 7)
- Preencher corretamente os protocolos das secretarias de saúde
- Fornecer relatório para isenção/desconto na taxa de energia elétrica se usar concentrador
- Definir em comum acordo com o paciente e baseado nas indicações, nas preferências pessoais, nas disponibilidades e nos custos
  - Fonte de O<sub>2</sub>: cilindro gasoso, cilindro líquido ou concentrador
  - Uso através de cânulas, cateteres ou máscaras
  - Necessidade de umidificação (faltam evidências fortes)
    - Sem indicação para uso de baixos fluxos de O<sub>2</sub> (abaixo de 5 L/min)
    - Usar umidificadores por nebulização com água aquecida (32-36 °C) em pacientes com necessidade de altos fluxos de oxigênio ou traqueostomizados
    - Umidificação com frascos de água sem nebulização não tem evidências de benefícios e aumenta os riscos de infecções
- Monitorar e orientar através de consultas, visitas domiciliares, fotos/vídeos caseiros, e-mails, aplicativos ou redes sociais
  - Adesão por avaliações diretas e/ou indiretamente através de:
    - Conversa com o paciente e os seus familiares
    - Consumo de energia elétrica em usuários de concentradores estacionários
    - Duração e intervalo das recargas dos cilindros estacionários
    - Leitura dos horímetros dos concentradores
    - Redução do hematócrito e da resposta ao tratamento
  - Manuseio e higienização adequada das fontes de O<sub>2</sub> e dos acessórios
    - Acessórios: lavar com água e sabão, limpar com solução água/vinagre (10:1) seguida com água quente e deixar secar ao ar livre
    - Trocar cânulas e máscaras regularmente
    - Limpar os filtros dos concentradores, seguindo as orientações dos fabricantes
  - Fluxo adequado de O<sub>2</sub> para a SpO<sub>2</sub> alvo
    - Atenção para a descalibração e variações dos fluxos entre fluxômetros
- Checar periodicamente a manutenção da indicação do O<sub>2</sub> especialmente
  - Nos pacientes com melhora do controle clínico da doença
  - Naqueles com indicações após a alta hospitalar: rever a indicação após um mês

<sup>a</sup>Baseado em Hardinge et al.,<sup>(6)</sup> Jacobs et al.,<sup>(20)</sup> González-Moro et al.,<sup>(25)</sup> O'Driscoll et al.,<sup>(124)</sup> Chest Foundation<sup>(158)</sup> e American Association for Respiratory Care.<sup>(159)</sup> ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada.

na capacidade de exercício e na qualidade de vida. Além disso, houve melhora na SpO<sub>2</sub> noturna e nos transtornos do sono naqueles com hipoxemia induzida pelo exercício e distúrbios do sono (apneias do sono e hipoxemia noturna). Embora o tempo de suplementação de oxigênio tenha sido curto (até 5 semanas), não se sabe se os efeitos positivos da suplementação de oxigênio durante o exercício se refletirão em benefícios em longo prazo.<sup>(67,68)</sup> Um estudo observacional sobre HAP concluiu que o risco de morte foi significativamente maior entre os pacientes com DL<sub>CO</sub> acentuadamente reduzida (< 40% do predito) sem suplementação de oxigênio quando comparados com os que receberam a suplementação. No entanto, esse último grupo foi medicado com mais fármacos específicos para HAP, caracterizando um viés de seleção.<sup>(69)</sup>

O uso de ODP em pacientes adultos com síndrome de Eisenmenger permanece controverso, com poucos dados na literatura. Um estudo prospectivo controlado<sup>(70)</sup> não mostrou impacto do uso de oxigênio noturno sobre capacidade de exercício, história natural da doença e sobrevida no período de seguimento de 2 anos. Assim, o uso da ODP é facultativo nesses pacientes, e a indicação deverá ser individualizada.<sup>(70)</sup>

As recomendações das diretrizes sobre o uso de oxigênio suplementar na HP são controversas provavelmente devido à ausência de estudos de longo prazo.<sup>(71)</sup> Apesar de evidências limitadas, sugere-se que a ODP seja prescrita para pacientes com HP e PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, considerando o benefício sintomático e a correção da dessaturação aos esforços.<sup>(6,25)</sup>

#### Quadro 7. Recomendações para o uso seguro de oxigênio.<sup>a</sup>

- Irritação de mucosas e ressecamento de secreções
  - Usar umidificadores e/ou cloreto de sódio em gel nasal
- Incêndios e queimaduras
  - Não fumar ou deixar que fumem no domicílio durante o uso do O<sub>2</sub>
  - Não ficar perto de fontes de fogo como fogões, cigarros, velas e outras
  - Não usar óleos emolientes devido ao risco de combustão
  - Secar bem as mãos após o uso de álcool em gel
- Vazamento e explosões
  - Trabalhar com empresas que seguem as boas práticas no transporte e manuseio dos cilindros, especialmente das suas válvulas
  - Fazer a manutenção e os reparos somente com profissionais treinados
  - Facilitar o acesso e o acondicionamento dos cilindros no domicílio
  - Manter os cilindros na vertical, em locais arejados, sem exposição ao sol e longe de fontes de calor (> 5 metros)
  - Fechar as válvulas quando não estiver usando o O<sub>2</sub>
  - Evitar choques, golpes, tombamentos e quedas dos cilindros
  - Evitar mudanças do local dos cilindros sem um motivo importante
  - Seguir rigorosamente as orientações para o manuseio dos cilindros, especialmente durante a recarga de cilindros portáteis de O<sub>2</sub> líquido, devido aos riscos de queimaduras por gás gelado (-183 °C)
- Retenção de CO<sub>2</sub>
  - Reduzir o fluxo de O<sub>2</sub> em pacientes com ou em risco de retenção de CO<sub>2</sub>
    - Manter SpO<sub>2</sub> entre 90% e 92%
    - Se necessário, monitorar a PaCO<sub>2</sub> e o pH
- Toxicidade pulmonar
  - Evitar altos fluxos, especialmente com FiO<sub>2</sub> acima de 50%

<sup>a</sup>Baseado em Hardinge et al.,<sup>(6)</sup> Jacobs et al.,<sup>(20)</sup> González-Moro et al.,<sup>(25)</sup> O'Driscoll et al.,<sup>(124)</sup> Chest Foundation<sup>(158)</sup> e American Association for Respiratory Care.<sup>(159)</sup>

### ODP NAS DOENÇAS CRÔNICAS AVANÇADAS E CUIDADOS PALIATIVOS

Promover intervenções precoces que não apenas aliviem os sintomas causados pela progressão da doença, mas que também reduzam idas aos serviços de emergência e hospitalizações e que garantam suporte no estágio final de vida é fundamental no planejamento dos cuidados paliativos. Idealmente, isso exige a participação de uma equipe multidisciplinar composta por médicos, fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais, com conhecimento e preparo apropriados; contudo, o médico responsável com adequada compreensão do quadro do paciente já é capaz de elaborar o manejo da progressão da doença, priorizando o controle dos sintomas.<sup>(72)</sup>

Em relação ao uso de oxigenoterapia em cuidados paliativos, a indicação requer, além da avaliação das causas passíveis de reversão e de critérios objetivos como a SpO<sub>2</sub>, uma avaliação global das necessidades do paciente e de um plano terapêutico individualizado. Esse deve ser elaborado de maneira compartilhada entre a equipe, o paciente e os cuidadores.<sup>(73)</sup>

A ODP poderá aliviar a dispneia se essa estiver associada à hipoxemia, lembrando que a dispneia é uma sensação subjetiva e muitas vezes independente da hipoxemia.<sup>(4)</sup> O controle de sintomas de pacientes

com doenças crônicas avançadas é um recurso terapêutico amplamente discutido. Estudos científicos e recomendações atuais demonstram utilidade limitada da oxigenoterapia em algumas situações.<sup>(74)</sup> Na prática, observa-se que os benefícios da oxigenoterapia são superestimados, enquanto os seus possíveis riscos e limitações são subestimados. Um estudo observacional com 114 pacientes em fase final de vida não revelou benefício na utilização de oxigênio, não havendo diferença entre a administração de oxigênio ou de ar medicinal para o alívio dos sintomas quando a PaO<sub>2</sub> > 55 mmHg.<sup>(75)</sup> A eventual melhora seria decorrente do contato da face com ar fresco, com estimulação do nervo trigêmeo e diminuição da dispneia; portanto, sem benefício da oxigenoterapia nesse contexto. As diretrizes da *British Thoracic Society*,<sup>(6)</sup> por exemplo, recomendam que o uso de oxigênio seja restrito àqueles pacientes com SpO<sub>2</sub> < 90% em ar ambiente e que não há papel para o monitoramento rotineiro da SpO<sub>2</sub> desde que o paciente esteja confortável nos últimos dias de vida.<sup>(76)</sup>

Dentre os efeitos colaterais da oxigenoterapia, destacam-se a hipercapnia aguda com efeitos centrais e a lesão pulmonar por estresse oxidativo que ocorre, em geral, com fluxos elevados de oxigênio.<sup>(77)</sup> O uso do equipamento pode também levar à restrição de atividades, ressecamento das mucosas e desconforto

**Quadro 8.** Aspectos fundamentais dos protocolos para uso de oxigenoterapia domiciliar prolongada.

## • Premissas

- A ODP é fornecida gratuitamente pelo SUS através das secretarias municipais ou estaduais de saúde mediante o preenchimento de protocolos
- Os pacientes e seus familiares devem receber orientações sobre a sua doença e sobre o papel do O<sub>2</sub>, assim como os seus benefícios e os cuidados para reduzir riscos (ver Quadro 7)

## • Protocolo para liberação da ODP

*Identificação completa do paciente e/ou do responsável*

- Nome, sexo, data de nascimento, escolaridade, profissão, endereço e telefones para contato
- Indicação do O<sub>2</sub>, doença de base, comorbidades e medicações utilizadas pelo paciente

*Documentação essencial*

- Gasometria arterial
- Relatório sobre a doença de base com descrição dos resultados dos exames relevantes
- Cópias da carteira de identidade, CPF, cartão do SUS (e do responsável)
- Exames: radiografia e hemograma
- Comprovante de endereço
- Receita com prescrição do oxigênio
- Qual a fonte de oxigênio (no SUS, cilindro gasoso ou concentrador)
- Número de L/min (repouso, exercício e sono)
- Cateter nasal (equivalência grosseira):  $FiO_2 = 21\% + (4 \times \text{fluxo de } O_2)$
- Aumentar o fluxo de 0,5 a 1 L/min durante esforços físicos e sono
- Uso por cateter ou por máscara (descrever o tipo)
- Faixa terapêutica de SaO<sub>2</sub> ou SpO<sub>2</sub> quando o paciente dispuser de oxímetro
- Número mínimo de horas para uso diário, sempre incluindo o período de sono

## • Avaliações periódicas

- Checar a adesão
- Avaliar a melhora clínica e checar a SpO<sub>2</sub> com e sem o uso do O<sub>2</sub>
- Esclarecer dúvidas e corrigir erros de uso

Baseado em protocolos municipais e estaduais. ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada; SUS: Sistema Único de Saúde; e CPF: Cadastro de Pessoa Física.

ocasionado por cânulas nasais ou máscaras faciais.<sup>(78)</sup> As limitações causadas pelo uso da oxigenoterapia devem ser avaliadas criteriosamente pela equipe de saúde multiprofissional, visto que algumas delas podem ter grande impacto na qualidade do fim de vida da pessoa com doença avançada.<sup>(74)</sup>

O controle da dispneia dos pacientes com doença crônica avançada é baseado na avaliação objetiva da dispneia, aplicação de técnicas de conservação de energia, otimização do tratamento da doença de base e de suas complicações, oxigenoterapia quando houver hipoxemia, reabilitação cardiopulmonar e uso de ventilação não invasiva.<sup>(78)</sup> O uso de opioide oral, notadamente morfina e di-hidrocodeína, em doses não superiores a 30 mg/dia de morfina ou equivalente, tem sido considerado benéfico na palição da dispneia, sem risco elevado de depressão respiratória, apesar de seus efeitos adversos como sonolência, náuseas, vômitos e constipação intestinal.<sup>(79,80)</sup>

### ODP NA PÓS-COVID-19

O SARS-CoV-2 infectou e causou a morte de milhões de pessoas no mundo, com grande impacto no sistema

de saúde de diversos países, inclusive por falta de fornecimento de oxigênio. Durante a pandemia, alguns conceitos relacionados ao uso do oxigênio foram muito citados e discutidos, como a hipoxemia silenciosa<sup>(81-83)</sup> e a oxigenoterapia de alto fluxo.<sup>(84,85)</sup> A hipoxemia silenciosa ocorreu mais em idosos e em portadores de diabetes; nesses pacientes, a resposta hiperventilatória à hipoxemia pode estar atenuada. Uma hipótese ainda não confirmada seria a possível ação direta do vírus no centro respiratório, reduzindo a resposta à hiperventilação. O desvio da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda nos infectados poderia explicar o fato de alguns pacientes terem maior tolerância à hipoxemia do que outros.<sup>(81-83)</sup>

Muitos pacientes com a síndrome pós-COVID que evoluíram com sequelas após a alta hospitalar necessitaram ODP. Um estudo apontou que 13,2% dos pacientes que receberam alta hospitalar tiveram indicação de ODP e que essa necessidade foi progressivamente reduzida com a recuperação clínica desses pacientes.<sup>(86)</sup> Em outro estudo, os fatores de risco relacionados com a necessidade de ODP após a alta hospitalar de pacientes com COVID-19 moderada

#### Quadro 9. Uso de oxigênio durante viagens aéreas.<sup>a,b</sup>

- Premissas
  - Ao nível do mar: PB = 760 mmHg, FiO<sub>2</sub> = 21% e PaO<sub>2</sub> = 96-98 mmHg
  - Dentro das grandes aeronaves que voam em altitudes de até 45 mil pés (13.716 m)
  - Se as cabines não fossem pressurizadas, a PB e a PaO<sub>2</sub> seriam muito baixas
  - Quando pressurizadas, suas condições equivalem à altitude de 8.000 pés (2.438 m), nas quais PB = 565 mmHg, FiO<sub>2</sub> equivalente a 15,1% e PaO<sub>2</sub> = 53-75 mmHg ou SpO<sub>2</sub> = 89-94%
  - O ar das cabines é mais frio e seco; muitas horas na posição sentada e sem mobilidade podem causar edema de membros inferiores e aumentar o risco de TEVE
  - O sono e os esforços físicos podem piorar a hipoxemia e a dispneia
- Contraindicações absolutas para viagens aéreas relacionadas às doenças respiratórias
  - Tuberculose ativa sem tratamento, pneumotórax < 60 dias, cirurgia torácica < 15 dias e hemoptise
  - Necessidade de fluxo > 4 L/min de O<sub>2</sub>
- Indicações de uso de oxigênio durante os voos
  - SpO<sub>2</sub> < 92%
  - SpO<sub>2</sub> = 92-95% e ≤ 84% no TC6 ou TSHA
- Recomendações
  - Encaminhar o relatório médico com o CID e o MEDIF com antecedência para as empresas aéreas
  - MEDIF tem parte preenchida pelo paciente e outra pelo seu médico (validade de 30 dias)
  - Consultar a lista de marcas homologadas de concentradores portáteis liberadas para voos
  - A autonomia da(s) bateria(s) do concentrador deve(m) ser de 150% do tempo de voo
  - Passageiros com condições especiais (auditivas, visuais ou locomotoras) que viajam muito podem preencher o FREMEC nas empresas da IATA (cartão com validade de um ano)
  - Transportar as receitas e os medicamentos habituais e para exacerbações na bagagem de mão
  - Solicitar assento no corredor e perto de lavatórios para reduzir deslocamentos e melhorar a umidade
  - Atenção para hidratação durante o voo e evitar o uso de sedativos e a ingestão de bebidas alcoólicas
  - Aeroportos não fornecem O<sub>2</sub>; comunicar as empresas se for necessário o uso fora do avião
  - É obrigatório viajar com acompanhante (consultar regras sobre o desconto de seu assento)

PB: pressão barométrica; TEVE: tromboembolia venosa; TC6: teste de caminhada de seis minutos; TSHA: teste de simulação de hipóxia em altitude; CID: Classificação Internacional de Doenças; MEDIF: *Medical Information Form* (formulário de informações médicas para viagens aéreas); FREMEC: *Frequent Traveller's Medical Card*; e IATA: *International Air Transport Association*. <sup>a</sup>Baseado em Ahmedzai et al.,<sup>(146)</sup> Sponholz Araújo,<sup>(151)</sup> Stoller J<sup>(152)</sup> e Agência Nacional de Aviação Civil.<sup>(154)</sup> <sup>b</sup>Consultar diretrizes específicas: Portaria n. 4.794/SPO, de 15 de abril de 2021 da Agência Nacional de Aviação Civil e recomendações das empresas aéreas.

a grave foram os seguintes: sexo masculino; idade ≥ 50 anos; e ≥ 3 comorbidades, principalmente pneumopatia prévia.<sup>(87)</sup>

As diretrizes nacionais e internacionais sobre ODP não dispõem de orientações específicas para a alta hospitalar após a infecção por SARS-CoV-2. Uma força-tarefa da *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ATS)<sup>(88)</sup> recomenda que pacientes hospitalizados com COVID-19 sejam avaliados quanto à necessidade de suplementação de oxigênio em repouso e durante os esforços, visto que é esperada uma melhora progressiva das trocas gasosas; entretanto, alguns pacientes necessitarão de oxigênio após a alta hospitalar. Outra possibilidade é a presença de dessaturação apenas durante os esforços, devendo-se avaliar a necessidade ou não de suplementação de oxigênio.<sup>(88)</sup> A detecção da redução da SpO<sub>2</sub> justifica a investigação de comorbidades pulmonares e cardiovasculares que não eram conhecidas anteriormente. É recomendada a reavaliação precoce

após a alta hospitalar uma vez que a necessidade de ODP pode ser de curta duração.<sup>(88)</sup>

#### ODP EM PEDIATRIA

As crianças apresentam particularidades relevantes quanto à indicação, manutenção e suspensão da oxigenoterapia. Portanto, as recomendações usadas em adultos não se aplicam às crianças. As principais diferenças da ODP em crianças com relação aos adultos são as seguintes<sup>(89-93)</sup>:

- Devem ser considerados o crescimento físico e o desenvolvimento neurológico.
- A evolução de algumas doenças que cursam com hipoxemia na infância é geralmente favorável; por esse motivo, muitas crianças necessitam ODP apenas por um período limitado de tempo.
- A maioria das condições clínicas é peculiar dessa faixa etária, embora crianças mais velhas e adolescentes possam apresentar indicações semelhantes às dos adultos.

**Quadro 10.** Oxigenoterapia domiciliar prolongada. Recomendações das diretrizes internacionais.<sup>a</sup>

Diretrizes	Observações
<b>ODP (O<sub>2</sub> &gt; 15 h/dia) para DPOC com PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg</b>	
BTS 2015 - Aumenta a sobrevida e melhora a hemodinâmica pulmonar	RC - A
ATS 2020 - ou SpO <sub>2</sub> ≤ 88% (oxímetro)	RC forte/QE mod
SEPAR 2020 - Aumenta sobrevida e qualidade de vida	RC con/QE alta
<b>ODP (O<sub>2</sub> &gt; 15 h/dia) para DPOC com PaO<sub>2</sub> = 56-59 mmHg</b>	
BTS 2015 - Se edema periférico, policitemia (Ht ≥ 55%) ou HP	RC - A
ATS 2020 - SpO <sub>2</sub> = 89% + edema, ou Ht ≥ 55% ou cor <i>pulmonale</i>	RC forte/QE mod
SEPAR 2020 - Se IVD ou HP ou policitemia	RC con/QE mod
<b>O<sub>2</sub> durante exercício para DPOC com SpO<sub>2</sub> ≤ 88% durante atividades físicas</b>	
BTS 2015 - Não indica O <sub>2</sub> por curto prazo antes ou para exercício	RC - A
ATS 2020 - Se tem hipoxemia acentuada no esforço (PaO <sub>2</sub> ≤ 55 mmHg ou 56-59 mmHg + edema, ou Ht ≥ 55% ou cor <i>pulmonale</i> )	RC cd/QE mod
SEPAR 2020 - Pode melhorar a qualidade de vida Pode ser útil nos programas de reabilitação	RC fraca/QE baixa RC fraca/QE mod
<b>O<sub>2</sub> durante o sono em paciente com DPOC</b>	
BTS 2015 - Não recomenda se não tiver os critérios de ODP	RC - A
ATS 2020 - Não avaliou	--
SEPAR 2020 - Se SpO <sub>2</sub> < 90%/≥ 30% do tempo de sono + IVD ou policitemia	RC con/QE alta
<b>O<sub>2</sub> para outras doenças crônicas (semelhante a DPOC)</b>	
BTS 2015 - FC, DPI e IC avançada se PaO <sub>2</sub> ≤ 55 mmHg ou ≤ 59 mmHg + edema, HP ou policitemia	RC - D
ATS 2020 - DPI com PaO <sub>2</sub> ≤ 55 mmHg (ou SpO <sub>2</sub> ≤ 88%) ou PaO <sub>2</sub> = 56-59 mmHg (ou SpO <sub>2</sub> ≤ 89%) + edema, ou Ht ≥ 55% ou cor <i>pulmonale</i>	RC forte/QE muito baixa
SEPAR 2020* - sem comentários	--
<b>O<sub>2</sub> para uso paliativo</b>	
BTS 2015 - Não indica para não hipoxêmicos ou hipoxêmicos leves	RC - A
ATS 2020 - Não avaliou	--
SEPAR 2020 - Não recomenda o uso na ausência de hipoxemia <sup>(37)</sup>	--
<b>Outros aspectos</b>	
ATS 2020 - Não prescrever ODP para DPOC com hipoxemia moderada (SpO <sub>2</sub> = 89-93%)	RC cd/QE baixa

ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada; BTS: *British Thoracic Society*; ATS: *American Thoracic Society*; SEPAR: *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*.; Ht: hematócrito; HP: hipertensão pulmonar; IVD: insuficiência ventricular direita; FC: fibrose cística; DPI: doença pulmonar intersticial; IC: insuficiência cardíaca; RC: recomendação; QE: qualidade da evidência; con: consistente, mod: moderada; cd: condicional. D: baseada na opinião do consenso.

<sup>a</sup>BTS 2015: Hardinge et al.<sup>(6)</sup>; ATS 2020: Jacobs et al.<sup>(20)</sup>; e SEPAR 2020: González-Moro et al.<sup>(25)</sup>

- A indicação e a monitorização do uso do oxigênio são realizadas por oximetria de pulso, e não por gasometria arterial.
- São necessários equipamentos específicos para permitir fluxos baixos de oxigênio.
- Muitas crianças requerem oxigenoterapia apenas durante a noite, sendo necessárias menos horas do que as normalmente indicadas na ODP dos adultos.
- Períodos como atividades físicas (que inclui o banho), sono, e até mesmo as mamadas, podem levar a quedas da saturação; portanto, deve ser individualizado o fornecimento de maior fluxo de oxigênio nessas ocasiões.
- Todas as crianças requerem supervisão de um adulto.
- A oxigenoterapia deve ser fornecida na escola para as crianças em idade escolar.

As doenças que mais frequentemente levam à ODP em pediatria são displasia broncopulmonar (DBP), FC, bronquiolite obliterante, DPI e doença falciforme. Por ser a DBP específica da pediatria e por existirem algumas peculiaridades da ODP na FC em pediatria, optamos por abordar mais detalhadamente essas duas condições.

### DBP

A definição mais atual de DBP é o diagnóstico por alterações radiográficas persistentes do parênquima pulmonar em recém-nascidos prematuros ≤ 32 semanas de idade gestacional ou com 36 semanas de idade gestacional corrigida que requerem suporte respiratório por três ou mais dias para manter a saturação arterial em 90-95%.<sup>(94,95)</sup>

A DBP é a indicação mais frequente de ODP em crianças e ocorre em aproximadamente 40% dos recém-nascidos de muito baixo peso (< 1.000 gramas).<sup>(93,96-98)</sup> Sua incidência não diminuiu ao longo dos anos, justamente pelos avanços importantes nos cuidados neonatais, o que permite cada vez mais a sobrevivência de prematuros extremos.<sup>(94-97)</sup>

Dentre os benefícios da utilização de ODP, destacam-se melhora do crescimento físico, do desenvolvimento neurológico e do padrão de sono, assim como redução da resistência das vias aéreas, da pressão da artéria pulmonar, do risco de morte súbita e dos despertares noturnos. Além disso, manter a criança junto com a



a meta de SpO<sub>2</sub> de 85-89% com a de 91-95% para crianças nascidas antes de 28 semanas de gestação e demonstrou que a meta de SpO<sub>2</sub> < 90% estava associada a um risco aumentado de óbito antes da alta, levando a uma interrupção precoce do estudo.<sup>(101)</sup> As recomendações atuais são de que a SpO<sub>2</sub> fique entre 90% e 95%, sem oscilações frequentes durante o sono ou mamadas.<sup>(102,103)</sup>

A ODP deve ser considerada para os pacientes com DBP ≥ 36 semanas de idade gestacional corrigida, clinicamente estáveis, e com ganho ponderal ≥ 20 gramas por dia.

Inicia-se com um fluxo de 1-2 L/min, mantendo a SpO<sub>2</sub> entre 92% e 95%. A diminuição do oxigênio pode ser considerada após 4 semanas, caso a criança esteja estável e mantendo ganho adequado de peso. Deve-se reduzir o fluxo em 0,25-0,1 L/min, inicialmente no período que a criança esteja acordada, desde que a SpO<sub>2</sub> permaneça ≥ 92%.<sup>(97)</sup>

## FC

A indicação da ODP na FC deve ser individualizada, e, de modo geral, crianças e adolescentes devem recebê-la via cânula nasal, respeitando adaptações pertinentes, como no caso de pacientes com traqueostomia.<sup>(104)</sup> A oxigenoterapia reduzirá a dispneia e retardará o surgimento de *cor pulmonale*. Escolares e adolescentes com PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg ou SpO<sub>2</sub> ≤ 88% devem receber oxigenoterapia com o menor fluxo possível para manter SpO<sub>2</sub> > 90%.<sup>(90,104)</sup> Publicações recentes da ATS recomendam ponderar sobre a prescrição da ODP para pacientes pediátricos com FC que mantenham saturação em 90-93% mas com dispneia aos esforços.<sup>(89,90)</sup> A prescrição para lactentes e pré-escolares estará indicada para se manter a SpO<sub>2</sub> ≥ 93%, de forma semelhante aos pacientes com DBP.<sup>(92)</sup>

## Desmame da ODP em pediatria

O desmame da ODP poderá ocorrer com o crescimento e a maturação pulmonar, e a possível melhora do agravo pulmonar. O médico deve avaliar o paciente clinicamente e assegurar-se de que o desmame é viável pelas medidas da SpO<sub>2</sub>.<sup>(89,90)</sup> O desmame será programado semanalmente com redução gradual do fluxo de oxigênio ou pela retirada da ODP em períodos do dia de forma crescente, mantendo as visitas médicas semanais a mensais para a garantia do desmame de forma segura.<sup>(89)</sup> Os lactentes recebendo fluxos de até 0,1 L/min, os pré-escolares recebendo fluxos de 0,1 a 0,25 L/min e as crianças maiores recebendo fluxos de 0,25 a 0,5 L/min podem estar aptas a descontinuar a ODP. Após a retirada do oxigênio, é fortemente sugerida a realização de um estudo de oximetria noturna com aparelho pediátrico apropriado.<sup>(89,90)</sup> Os equipamentos utilizados na ODP devem permanecer na residência do paciente por um período de tempo que garanta sua segurança<sup>(89)</sup>; a recomendação nacional sugere por no mínimo 3 meses após a suspensão da ODP.<sup>(92)</sup> Em seguida, o controle de oximetria deverá ser realizado em duas ocasiões com intervalo de um mês e, se essa

se manter adequada, o oxigênio e os equipamentos poderão ser retirados da residência do paciente.<sup>(92)</sup>

## ODP EM PACIENTES COM DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Os distúrbios respiratórios do sono são caracterizados por eventos respiratórios repetitivos relacionados ao sono, cursando com hipoxemia intermitente e fragmentação do sono, abrangendo a AOS, a apneia central do sono (ACS) e a hipoventilação relacionada ao sono, sendo a AOS o distúrbio mais prevalente.<sup>(105)</sup>

A intensidade e a frequência de hipoxemia intermitente durante os episódios recorrentes de apneias/hipopneias durante o sono comumente levam a consequências cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas, impactando na morbidade e na mortalidade.<sup>(106)</sup>

A pressão positiva nas vias aéreas (PAP) constitui a terapia padrão por manter a patência da via aérea superior e corrigir a hipoxemia intermitente.<sup>(105,107)</sup> Contudo, apesar de ser um tratamento extremamente eficaz, a adesão é limitada.<sup>(106,107,108)</sup>

## AOS

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliando ECR mostrou a superioridade da CPAP em comparação com o uso de oxigênio noturno na redução do índice de apneia-hipopneia (IAH) em indivíduos com AOS.<sup>(109)</sup> Entretanto, estudos prévios documentaram o prolongamento da duração dos eventos respiratórios obstrutivos durante o uso de oxigênio noturno.<sup>(38,110)</sup> Em uma recente meta-análise, a oxigenoterapia suplementar foi menos eficaz na redução do IAH, do tempo de SpO<sub>2</sub> < 90% e da pressão arterial sistêmica, assim como na melhora da qualidade do sono em comparação com CPAP.<sup>(111)</sup> O oxigênio pode ser utilizado conjuntamente à terapia com PAP quando a SpO<sub>2</sub> persistir ≤ 88% por pelo menos 5 min, apesar da titulação adequada e total controle dos eventos obstrutivos (iniciar oxigênio a 1 L/min e titular para manter a SpO<sub>2</sub> em 88-94%).<sup>(112)</sup>

## ACS

Estudos prévios relataram o efeito benéfico da suplementação de oxigênio na ACS associada à respiração de Cheyne-Stokes em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC).<sup>(113,114)</sup> Duas meta-análises compararam o efeito de CPAP, servoventilação adaptativa (SVA) e suplementação de oxigênio no IAH e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes com ICC e ACS associada à respiração de Cheyne-Stokes.<sup>(115,116)</sup> A primeira meta-análise<sup>(115)</sup> com 919 pacientes demonstrou que a SVA tinha maior probabilidade de reduzir o IAH, seguida por suplementação de oxigênio e CPAP. Na segunda meta-análise,<sup>(116)</sup> com a inclusão de 951 pacientes, verificou-se que CPAP e SVA foram igualmente eficazes na melhora da FEVE, o que não ocorreu com o uso de oxigênio noturno. Embora a SVA possa melhorar o IAH e a FEVE, um estudo observou aumento da mortalidade em indivíduos com ICC-ACS e FEVE ≤

45%.<sup>(117)</sup> A oxigenoterapia noturna pode não eliminar os eventos obstrutivos que frequentemente coexistem com os eventos centrais em pacientes com ICC.<sup>(118)</sup> Na ACS, o oxigênio noturno reduz efetivamente o IAH secundário às ACS e melhora a  $SpO_2$ , podendo servir como alternativa à terapia com PAP.<sup>(108,119)</sup> No entanto, faltam estudos de longo prazo para avaliar o impacto da ODP na ACS.

### **Síndrome de sobreposição DPOC e AOS**

A síndrome de sobreposição DPOC e AOS cursa com hipoxemia noturna mais intensa do que a AOS ou a DPOC isoladamente, levando a pior prognóstico.<sup>(120,121)</sup> A oxigenoterapia noturna pode ser indicada quando a hipóxia noturna persiste nos pacientes com DPOC, apesar do tratamento adequado.<sup>(38,108,110)</sup> Contudo, por suprimir o impulso respiratório hipóxico, o oxigênio pode contribuir para o prolongamento da duração da apneia, levando a hipercapnia e acidose em pacientes com AOS, especialmente na síndrome de sobreposição ou na hipoventilação.<sup>(38,108,110)</sup> O tratamento atual de pacientes com sobreposição inclui terapia regular com CPAP, observando-se que CPAP está indicada na AOS de grau acentuado ou moderado quando associada a sintomas ou hipoxemia noturna significativa. Não há indicação de CPAP na OAS leve.<sup>(120)</sup>

Em estudos observacionais, os pacientes com sobreposição DPOC e AOS tratados com CPAP tiveram taxas de sobrevivência comparáveis às daquelas de pacientes apenas com DPOC, enquanto aqueles com essa sobreposição não tratados com CPAP exibiram mortalidade mais elevada.<sup>(121)</sup>

### **Síndrome de hipoventilação por obesidade**

A síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO) constitui a tríade obesidade, anormalidade das trocas gasosas (hipercapnia) e exclusão de outras causas de hipoventilação. Em relação ao tratamento, as publicações mais recentes da ATS e da *European Respiratory Society* recomendam que o uso de CPAP, mais do que BiPAP, seja oferecido como primeira linha de tratamento para pacientes ambulatoriais com SHO e AOS grave, estando essa associação presente em mais de 70% dos pacientes com SHO.<sup>(122,123)</sup> No entanto, a ventilação não invasiva é preferida na minoria dos pacientes de SHO sem AOS ou com formas mais leves de AOS (aproximadamente < 30%). A oxigenoterapia isolada na SHO deve ser evitada devido ao efeito prejudicial na ventilação e ao risco de precipitar insuficiência respiratória hipercápnica.<sup>(123)</sup>

## **SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO NO EXERCÍCIO E NA REABILITAÇÃO PULMONAR**

A oxigenação tecidual depende de uma sequência de fenômenos que acontecem desde a captação de oxigênio do ar atmosférico para os pulmões, seguida da oferta adequada de oxigênio para a periferia, por meio do transporte de hemoglobina e fluxo sanguíneo adequado, até a entrega para a maquinaria energética

mitocondrial para a síntese aeróbica de ATP e sua utilização pelos músculos.<sup>(124)</sup>

Os principais efeitos da suplementação de oxigênio durante o exercício na DPOC e na DPI são os seguintes: efeito central, com prevenção da redução da oxigenação cerebral; efeito ventilatório, com menor impulso ventilatório por menor estímulo do quimiorreceptor carotídeo e redução da hiperinsuflação dinâmica; efeito cardiocirculatório, pela vasodilatação pulmonar, aumento do DC e diminuição da pressão da artéria pulmonar; e efeito muscular, com redução da disfunção muscular, menor produção de ácido lático e diminuição da ativação dos metaboreceptores musculares, diminuindo o estímulo ventilatório.<sup>(125-127)</sup> A modulação desses mecanismos tem o potencial de aliviar os sintomas como a dispneia e a fadiga, além de melhorar a qualidade de vida e a capacidade de exercício, principalmente durante a reabilitação. Entretanto, dados controversos ainda são descritos na literatura em relação à suplementação de oxigênio, especialmente para pacientes normoxêmicos com ou sem hipoxemia induzida pelo esforço.

### **DPOC**

A hipoxemia induzida pelo exercício é comum na DPOC, estando presente em quase metade dos pacientes encaminhados para reabilitação pulmonar (RP). Em geral, esses pacientes não toleram exercícios de alta intensidade, muitas vezes sendo necessário diminuir a intensidade do treinamento, o que poderia limitar a eficácia da RP.<sup>(128)</sup> Na avaliação da suplementação aguda de oxigênio, 124 pacientes com DPOC moderada a grave, divididos em normoxêmicos e em hipoxêmicos em repouso ou somente durante o exercício, foram submetidos a um teste de caminhada de seis minutos (TC6) com oxigênio suplementar ou com ar comprimido.<sup>(129)</sup> Os dois grupos hipoxêmicos se beneficiaram do oxigênio suplementar por cateter nasal (CN), com aumento da capacidade de exercício, contudo sem atingir diferença clinicamente significativa (> 30 m).<sup>(129)</sup> Ao se comparar o efeito da suplementação de oxigênio com a de ar comprimido durante o treinamento de pacientes normoxêmicos sem hipoxemia induzida pelo exercício (n = 29), a suplementação de oxigênio permitiu maior intensidade de treinamento e maior capacidade de exercício (*endurance* em cicloergômetro: 14,5 min vs. 10,5 min; p < 0,05) durante um programa de RP.<sup>(130)</sup> É interessante notar que os respondedores são aqueles com maior dessaturação<sup>(131)</sup> e menor capacidade de exercício<sup>(132)</sup> na avaliação basal ou que apresentaram ganho > 10% na distância percorrida na avaliação basal após a suplementação de oxigênio.<sup>(132)</sup>

Ao contrário desses resultados, um estudo multicêntrico com 111 participantes com DPOC moderada a grave e hipoxemia induzida durante o TC6 ( $SpO_2$  < 90%), a suplementação de oxigênio não resultou em aumento da capacidade de exercício ou da qualidade de vida quando comparada à suplementação de ar comprimido. Vale ressaltar que ambos os grupos obtiveram benefícios após o treinamento físico, com

aumentos significativos na capacidade de exercício e na qualidade de vida.<sup>(133)</sup> Entretanto, questiona-se se o nível de intensidade proposto pelo estudo para o treinamento daqueles pacientes foi de fato alcançado.<sup>(134)</sup> Considerando-se pacientes com DPOC grave a muito grave e com hipoxemia em repouso ( $n = 50$ ), foi avaliada a suplementação de oxigênio por meio de um sistema de fluxo constante vs. titulação automática de oxigênio.<sup>(135)</sup> Essa última acarretou melhor oxigenação, maior tempo de *endurance* ao caminhar, maior oxigenação observada por  $SpO_2$  e  $PaO_2$ , menor sensação de dispneia e sem impacto na  $PaCO_2$ . Os respondedores à titulação automática de oxigênio tenderam a apresentar menor valor de lactato, menos fadiga em membros inferiores no final do teste de *endurance* e menor sensação de dispneia.<sup>(135)</sup> Já em relação ao treinamento com máscara de Venturi ou CN de alto fluxo (CNAF), ambos os grupos obtiveram benefícios do programa de treinamento físico com melhora significativa na capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida.<sup>(136)</sup>

Numa revisão sistemática e meta-análise recente, na qual foram incluídos 7 estudos para a avaliação de oxigênio suplementar e RP, foi demonstrado que a suplementação de oxigênio durante a RP não melhorou a capacidade de exercício, os escores de dispneia ou a qualidade de vida, mas com a ressalva de nível de evidência fraca, principalmente pela intervenção heterogênea nos estudos.<sup>(137)</sup>

Apesar dos resultados contraditórios, de acordo com as diretrizes internacionais, os pacientes que recebem ODP devem continuar com a suplementação de oxigênio durante o treinamento físico e elevar o fluxo à medida que a demanda de oxigênio aumente durante o exercício.<sup>(6,20,25)</sup> Em alguns casos, deve ser considerada uma avaliação formal que demonstre melhora na tolerância ao exercício com testes de suplementação aguda de oxigênio.<sup>(6,20,25)</sup>

### DPI

Pacientes com DPI têm redução da tolerância ao exercício avaliada por TC6, consumo máximo de oxigênio e tempo de *endurance*. Uma menor capacidade de exercício tem relação com pior sobrevida. Na avaliação de suplementação de oxigênio aguda, pacientes com DPI leve a moderada ( $n = 72$ ) com hipoxemia induzida por exercício, comparando-se à suplementação de oxigênio com a de ar comprimido, houve aumento no tempo de *endurance*, menor dessaturação e menos sintomas com o uso de oxigênio.<sup>(138)</sup> Foram considerados respondedores aqueles que atingiram um menor nadir de  $SpO_2$  no TC6 na avaliação basal com ar comprimido<sup>(138)</sup>; resultado semelhante foi encontrado comparando-se o valor de  $FiO_2 = 50\%$  com a suplementação de ar comprimido.<sup>(139)</sup>

Sabe-se que pacientes com DPI podem ter dessaturação significativa, atingindo valores muito baixos ( $SpO_2 < 80\%$  no esforço), nem sempre sendo possível manter a  $SpO_2 > 90\%$  com oxigênio via CN. Comparando-se à suplementação de oxigênio de

diferentes CN com uma CN com reservatório com um pendente interno incorporado ao seu lúmen (Oxymizer; Drive DeVilbiss Healthcare, Port Washington, NY, EUA) em pacientes em oxigenoterapia ambulatorial ( $n = 21$ ), houve melhora da tolerância ao exercício, mas sem impacto na dispneia.<sup>(140)</sup> Apesar da melhora na oxigenação, ela não foi sustentada durante o exercício mesmo com o uso do Oxymizer.<sup>(140)</sup> Nesse sentido, um estudo com pacientes com DPI grave ( $n = 25$ ) testados em ar ambiente, com suplementação de oxigênio via CN a 4 L/min ou via CNAF com  $FiO_2 = 50\%$  a 30-50 L/min (aquecido a 34°C e umidificado), demonstrou que o uso da CNAF aumentou o tempo de *endurance* comparado ao dos outros dois grupos, além de ser associado com menor cinética de dessaturação de oxigênio, menor resposta cronotrópica e menor sensação de dispneia e de fadiga nas pernas.<sup>(141)</sup> A hiperóxia ( $FiO_2 = 30-60\%$ ), comparada a  $FiO_2 = 21\%$ , também demonstrou aumento no tempo de *endurance*, menor ventilação, menor sensação de dispneia<sup>(142)</sup> e melhora significativa da oxigenação muscular avaliada pela fadigabilidade, com diminuição da sensação de desconforto nas pernas ao esforço.<sup>(127)</sup>

Embora a capacidade de exercício tenha sido aumentada, uma revisão sistemática avaliando o impacto do oxigênio suplementar nos resultados do treinamento em pacientes com DPI mostrou que a oxigenoterapia não tem efeito na dispneia durante o exercício.<sup>(57)</sup> Uma vez que altas taxas de fluxo de oxigênio são frequentemente necessárias nesse grupo de pacientes, é importante selecionar os dispositivos de fornecimento de oxigênio apropriados (por exemplo, CN ou máscara facial simples), e, quando uma concentração maior de oxigênio for necessária, outros dispositivos deverão ser avaliados, como máscaras não reinhalantes ou CNAF, essa última indicada de acordo com protocolos institucionais.

### HP

O benefício e a segurança da RP em pacientes com HP têm sido reportados principalmente nos últimos 15 anos. Nas diretrizes para RP em HP,<sup>(143)</sup> baseadas nos protocolos publicados, a oferta de oxigênio foi realizada de acordo com a indicação e a necessidade do paciente, e a dessaturação foi considerada evento adverso em 16 de 674 pacientes incluídos (2,4%). Na avaliação de 519 pacientes incluídos em diferentes estudos, o treinamento físico em média foi baseado em ~60% da FC máxima, não devendo exceder 120 bpm, e  $SpO_2 > 85-90\%$ . A dessaturação de oxigênio  $< 85-90\%$  ou FC  $> 120$  bpm foram usadas como critérios limitantes para ajustar a intensidade do treinamento, acarretando em interrupção precoce do exercício ou redução da intensidade do treinamento.<sup>(144,145)</sup>

### OXIGÊNIO EM VIAGENS AÉREAS

As aeronaves comerciais podem atingir altitude de até 45.000 pés (13.716 m), com grande redução da pressão barométrica e da  $PaO_2$ .<sup>(146)</sup> Para que os voos

sejam possíveis, as cabines são pressurizadas a 8.000 pés (2.438 m) e, nessas condições, a  $FiO_2$  é equivalente a 15,1% em relação ao nível do mar; num indivíduo sadio, dependendo da idade e da ventilação minuto, sua  $PaO_2$  e a  $SaO_2$  reduziriam para 60-75 mmHg e 89-94%, respectivamente.<sup>(146-148)</sup>

Para manter a  $PaO_2$  adequada em situações de hipóxia hipobárica, há aumento da ventilação minuto, da FC e do DC, além de vasoconstrição pulmonar com redistribuição do fluxo para as regiões apicais, alterando a V/Q. A maioria dos indivíduos tolera bem essas modificações, mas alguns poderão apresentar dispneia, sonolência, alterações cognitivas, lipotimia e dor torácica.

Pacientes com pneumopatias crônicas, principalmente aqueles em ODP ou com  $SpO_2$  limítrofe, e portadores de outras doenças que cursam com hipoxemia terão a mesma agravada e poderão apresentar manifestações clínicas durante os voos.<sup>(147-150)</sup> Dessa forma, pacientes com risco de hipoxemia em viagens aéreas devem ser avaliados quanto à necessidade de suplementação de oxigênio. O uso de ODP, a presença de comorbidades e a informação de sintomas respiratórios em voos prévios, tais como dispneia, tosse ou dor torácica, devem ser investigados. Os pacientes devem viajar apenas nas fases estáveis das suas doenças.<sup>(148)</sup> Além disso, durante os voos, os passageiros podem permanecer imobilizados por longos períodos e estarem expostos a baixas temperaturas e ressecamento do ar, fatores que potencializam o risco de exacerbações ou outras complicações como tromboembolia venosa, o que reforça a importância de permanecer com  $SpO_2$  adequada durante a viagem.<sup>(151)</sup>

Pacientes com  $SpO_2 > 95%$  em ar ambiente podem voar sem suplementação; por outro lado, aqueles com  $SpO_2 \leq 92%$  devem receber oxigênio suplementar durante as viagens aéreas. Os pacientes com  $SpO_2$  entre 92% e 95% devem ser submetidos a TC6 ou teste de simulação de hipóxia em altitude, esse último raramente está disponível em nosso meio. Pacientes que persistirem com  $SpO_2 \leq 84%$  durante um desses testes também necessitarão de suplementação de oxigênio durante o voo.<sup>(149,150)</sup> O teste de simulação de hipóxia em altitude simula as condições ambientais (pressão barométrica e  $FiO_2$ ) encontradas nas cabines pressurizadas. Idealmente, deveria ser realizado em câmaras hipobáricas; porém, essas câmaras são pouco disponíveis, e o teste, quando realizado em câmaras normobáricas, não tem resultados confiáveis.<sup>(149,150)</sup>

Pacientes que necessitem um fluxo  $> 4$  L/min para corrigir a hipoxemia devem ser desencorajados a voar e, caso o façam, devem utilizar transporte aeromédico.<sup>(151)</sup> É importante salientar que essas recomendações se baseiam principalmente em estudos realizados em pacientes com diagnóstico de DPOC e são extrapolados para outras doenças respiratórias.<sup>(152,153)</sup>

Após uma avaliação, o médico assistente deve preencher a autorização de voo com a prescrição do fluxo de oxigênio e de outras medidas necessárias no

documento conhecido como *Medical Information Form* (formulário de informações médicas), que é fornecido pelas empresas aéreas. O preenchimento deve ocorrer pelo menos 72 h antes do voo para que haja tempo hábil de apreciação pela empresa. Os pacientes devem programar com antecedência suas viagens aéreas, pois o tempo para liberação da companhia é variável.<sup>(151-153)</sup>

Na aeronave, a suplementação pode ser realizada por oxigênio fornecido pela companhia aérea (cilindro ou concentrador de oxigênio) ou pelo concentrador do paciente, desde que homologado. No período de trânsito e permanência nos aeroportos o paciente usará o seu concentrador. Recentemente, a Agência Nacional de Aviação Civil divulgou uma instrução complementar sobre o uso de concentradores portáteis em aeronaves comerciais.<sup>(154)</sup> Os pontos mais importantes são os seguintes: os concentradores devem ser de marcas autorizadas para voo, o equipamento e as baterias não podem ser despachados, e as baterias devem garantir autonomia do equipamento de no mínimo 150% do tempo do voo. Infelizmente, as empresas aéreas que operam comercialmente não têm regras homogêneas, nem em relação ao formato do formulário, nem em relação ao fornecimento de oxigênio. É necessário que o médico assistente consulte os procedimentos de cada companhia para a orientação adequada do paciente (Quadro 9 e Figura 1).

## CUIDADOS GERAIS PARA PRESCRIÇÃO DE ODP

Alguns cuidados devem ser observados na prescrição de ODP. Em relação aos pacientes, atentar para educação continuada e treinamento relacionados ao equipamento de oxigênio do paciente, segurança no uso e autogerenciamento. Entre as responsabilidades de quem prescreve, destacam-se: a) determinação do objetivo e da necessidade da ODP por meio de gasometria arterial; b) preenchimento correto dos relatórios e atenção aos protocolos municipais ou estaduais; c) seleção de um fornecedor qualificado de equipamentos médicos duráveis; d) titulação do oxigênio em diferentes momentos (repouso, atividades da vida diária, sono, esforços/exercício, viagens, exacerbações) com o objetivo de determinar o fluxo adequado para que o paciente sempre mantenha a  $SpO_2 > 90%$ ; e) testar o fluxômetro, pois o equipamento pode fornecer fluxo diferente do que está indicando; f) prescrição de fluxos adequados de oxigênio para cada situação específica, duração mínima do uso, fontes diversas para fornecimento de oxigênio e acessórios necessários; g) reavaliação periódica da necessidade de ODP para renovação e/ou modificação de prescrição; e h) educação dos pacientes e de seus familiares sobre o uso correto da ODP com enfoque especial sobre a boa adesão. Essas recomendações estão descritas em diversos quadros deste documento: sobre aspectos práticos da prescrição de oxigênio (Quadros 1-7), sobre o protocolo para prescrição de oxigênio (Quadro 8) e sobre viagens aéreas (Quadro 9 e Figura 1).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ODP teve seu uso difundido a partir da década de 1980. Mesmo com poucos estudos e com várias perguntas sem respostas, houve rápida divulgação dos benefícios da ODP, e várias sociedades de pneumologia em todo mundo passaram a orientar o seu uso. As recomendações neste documento refletem uma integração de evidências atuais e das previamente estabelecidas, sendo a ODP prescrita para pacientes com hipoxemia grave em repouso com o objetivo de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida, apoiadas por estudos em pacientes com DPOC. As evidências existentes sugerem não prescrever ODP para pacientes com DPOC com hipoxemia moderada em repouso. A prescrição de oxigênio para pacientes com DPI com hipoxemia grave em repouso é fortemente recomendada. Ainda faltam evidências sobre o papel da ODP em outras doenças pulmonares, como a HP, e sobre o uso durante o sono e durante atividades físicas. Pesquisas futuras são fundamentais para a avaliação sobre a segurança da decisão compartilhada entre os pacientes e os seus médicos sobre ODP e a melhor abordagem para a descontinuação da ODP naqueles sem hipoxemia grave em repouso.

É necessário destacar que os programas de ODP têm custos elevados e que sua prescrição deve ser correta para que os pacientes realmente se beneficiem da mesma e obtenham o resultado esperado, tanto do ponto de vista médico quanto do ponto de vista social, laborativo e familiar.<sup>(6,19,20,25)</sup> Os autores analisaram as recomendações das três últimas diretrizes internacionais sobre ODP e, após uma análise pormenorizada dessas,<sup>(6,20,25)</sup> tendo suas principais conclusões resumidas no Quadro 10, concordaram com as mesmas indicações, mas enfatizando a necessidade de mais estudos, principalmente em relação às doenças crônicas além da DPOC.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram de todas as etapas de elaboração do documento: planejamento, redação, revisão e aprovação final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-398. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-391>
2. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91970-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91970-X)
3. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1985;102(1):29-36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-102-1-29>
4. McDonald CF, Whyte K, Jenkins S, Serginson J, Frith P. Clinical Practice Guideline on Adult Domiciliary Oxygen Therapy: Executive summary from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology.* 2016;21(1):76-78. <https://doi.org/10.1111/resp.12678>
5. Lacasse Y, Bernard S, Maltais F. Eligibility for home oxygen programs and funding across Canada. *Can Respir J.* 2015;22(6):324-330. <https://doi.org/10.1155/2015/280604>
6. Hardinge M, Suntharalingam J, Wilkinson T; British Thoracic Society. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax.* 2015;70(6):589-591. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206918>
7. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1993;328(14):1017-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304083281408>
8. Doherty DE, Petty TL, Bailey W, Carlin B, Cassaburi R, Christopher K, et al. Recommendations of the 6th long-term oxygen therapy consensus conference. *Respir Care.* 2006;51(5):519-525.
9. Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(4):373-378. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1161WS>
10. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179-191. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008>
11. Petty TL, Bliss PL. Ambulatory oxygen therapy, exercise, and survival with advanced chronic obstructive pulmonary disease (the Nocturnal Oxygen Therapy Trial revisited). *Respir Care.* 2000;45(2):204-213.
12. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. A review of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2001;95(6):437-443. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1064>
13. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med.* 2004;98(4):285-293. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.10.008>
14. Wedzicha JA. Effects of long-term oxygen therapy on neuropsychiatric function and quality of life. *Respir Care.* 2000;45(1):119-126.
15. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease?. *Eur Respir J.* 2002;20(1):38-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00284202>
16. Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest.* 1992;102(2):542-550. <https://doi.org/10.1378/chest.102.2.542>
17. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):493-498. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493>
18. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwiński P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest.* 1998;113(1):65-70. <https://doi.org/10.1378/chest.113.1.65>
19. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenioterapia domiciliar prolongada (ODP). *J Pneumol.* 2000;26(6):341-350. <https://doi.org/10.1590/S0102-3586200000600011>
20. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, Ghazipura M, Hossain T, Tan AM, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Apr 15;203(8):1045-1046]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):e121-e141. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3608ST>
21. Collins JA, Rudenski A, Gibson J, Howard L, O'Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheff).* 2015 Sep;11(3):194-201. <https://doi.org/10.1183/20734735.001415>

22. Carvalho CRR. Fisiopatologia Respiratória. São Paulo: Atheneu; 2005.
23. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):227-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00039214>
24. Petersson J, Glenn RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):1023-41. <https://doi.org/10.1183/09031936.00037014>
25. González-Moro JMR, Quiroga LB, Navarrete BA, Michavila IA, Lobato SD. Oxigenoterapia continua domiciliaria [Article in Spanish]. *Open Respir Arch*. 2020;2(2):33-45. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.004>
26. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
27. West JB. Physiological Effects of Chronic Hypoxia. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1965-1971. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612008>
28. Wan J, Lata C, Santilli A, Green D, Roy S, Santilli S. Supplemental oxygen reverses hypoxia-induced smooth muscle cell proliferation by modulating HIF-alpha and VEGF levels in a rabbit arteriovenous fistula model. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(3):725-736. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.10.007>
29. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1002-1008. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.14510029>
30. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax*. 1997;52(8):674-679. <https://doi.org/10.1136/thx.52.8.674>
31. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group, Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617-1627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604344>
32. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Köhler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration*. 2004;71(4):342-347. <https://doi.org/10.1159/000079637>
33. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1983;143(10):1941-1947. <https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350100121023>
34. Clini E, Vitacca M, Foglio K, Simoni P, Ambrosino N. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1605-1610. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081605>
35. Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C, Goeree R, McKim D, Hells-Ansdell D, et al. A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):573-580. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1692OC>
36. Timms RM, Kvale PA, Anthonisen NR, Boylen CT, Cugell DW, Petty TL, et al. Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for long-term oxygen therapy. *JAMA*. 1981;245(24):2514-2515. <https://doi.org/10.1001/jama.1981.03310490032020>
37. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care*. 2012;16(5):323. <https://doi.org/10.1186/cc11475>
38. Alford NJ, Fletcher EC, Nickeson D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest*. 1986;89(1):30-38. <https://doi.org/10.1378/chest.89.1.30>
39. Carlos WG, Baker MS, McPherson KA, Bosslet GT, Sood R, Torke AM. Smoking-Related Home Oxygen Burn Injuries: Continued Cause for Alarm. *Respiration*. 2016;91(2):151-155. <https://doi.org/10.1159/000443798>
40. Avdeev SN, Aisanov ZR, Chuchalin AG. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999;54(1):61-66.
41. Cullen DL, Stiffler D. Long-term oxygen therapy: review from the patients' perspective. *Chron Respir Dis*. 2009;6(3):141-147. <https://doi.org/10.1177/1479972309103046>
42. Jacobs SS, Lindell KO, Collins EG, Garvey CM, Hernandez C, McLaughlin S et al. Patient Perceptions of the Adequacy of Supplemental Oxygen Therapy. Results of the American Thoracic Society Nursing Assembly Oxygen Working Group Survey. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(1):24-32. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-209OC>
43. Oba Y, Salzman GA, Willis SK. Reevaluation of continuous oxygen therapy after initial prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2000;45(4):401-406.
44. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
45. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD003884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003884.pub4>
46. Zinman R, Corey M, Coates AL, Canny GJ, Connolly J, Levison H, et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr*. 1989;114(3):368-377. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80553-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80553-0)
47. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjilias D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2020;19(3):344-354. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.02.015>
48. Khor YH, Renzoni EA, Visca D, McDonald CF, Goh NSL. Oxygen therapy in COPD and interstitial lung disease: navigating the knowns and unknowns. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00118-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00118-2019>
49. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
50. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1172]. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
51. Khor YH, Goh NS, Glaspole I, Holland AE, McDonald CF. Exertional Desaturation and Prescription of Ambulatory Oxygen Therapy in Interstitial Lung Disease. *Respir Care*. 2019;64(3):299-306. <https://doi.org/10.4187/respcare.06334>
52. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long QI, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084-1090. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-219OC>
53. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1734-1741. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.02.004>
54. Du Plessis JP, Fernandes S, Jamal R, Camp P, Johannson K, Schaeffer M, et al. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD. *Respirology*. 2018;23(4):392-398. <https://doi.org/10.1111/resp.13226>
55. Vainshelboim B, Kramer MR, Izhakian S, Lima RM, Oliveira J. Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2016;5(8):73. <https://doi.org/10.3390/jcm5080073>
56. Troy LK, Young IH, Lau EMT, Wong KKH, Yee BJ, Torzillo PJ, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019;24(10):996-1004. <https://doi.org/10.1111/resp.13549>
57. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2016>
58. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [published correction appears in *Thorax*. 2008 Nov;63(11):1029. multiple author names added]. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5:v1-v58. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
59. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009.0404GL>
60. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis:

- French practical guidelines. *Eur Respir Rev.* 2014;23(132):193-214. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001814>
61. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration.* 2017;93(5):363-378. <https://doi.org/10.1159/000464332>
  62. Magnet FS, Schwarz SB, Callegari J, Criée CP, Storre JH, Windisch W. Long-Term Oxygen Therapy: Comparison of the German and British Guidelines. *Respiration.* 2017;93(4):253-263. <https://doi.org/10.1159/000455879>
  63. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):180-1913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
  64. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900276. <https://doi.org/10.1183/13993003.002762019>
  65. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164-172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122>
  66. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1575-1585. <https://doi.org/10.1183/09031936.00184412>
  67. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, Furian M, Müller-Mottet S, Keusch S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1159-1168. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx099>
  68. Ulrich S, Keusch S, Hildenbrand FF, Lo Cascio C, Huber LC, Tanner FC, et al. Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial. *Eur Heart J.* 2015;36(10):615-623. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf540>
  69. Farber HW, Badesch DB, Benza RL, Elliott CG, Frantz RP, McGoon MD, Selej M, et al. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(8):948-955. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.010>
  70. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1682-1687. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2106076>
  71. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
  72. Oliveira EP, Medeiros Junior P. Palliative care in pulmonary medicine. *J Bras Pneumol.* 2020;46(3):e20190280. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190280>
  73. Martins M, Campôa E, Ferreira M, Reis-Pina P. Autonomy and dyspnea in palliative care: A case report. *Pulmonology.* 2020;26(2):105-107. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.05.005>
  74. Stanzani L, Reis-Pina P. Oxygen Therapy in Advanced Chronic Disease [Article in Portuguese]. *Med Interna.* 2020;27(2):186-187. doi: 10.24950/CE/74/20/2020 <https://doi.org/10.24950/CE/74/20/2020>
  75. Campbell ML, Yarandi H, Dove-Medows E. Oxygen is nonbeneficial for most patients who are near death. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(3):517-523. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.02.012>
  76. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. *Pulmonology.* 2019;25(5):289-298. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.04.002>
  77. Gillon S, Clifton JJ. Breathlessness in palliative care: a practical guide. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019;80(2):72-77. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.2.72>
  78. Pan CX, Palathra BC, Leo-To WF. Management of Respiratory Symptoms in Those with Serious Illness. *Med Clin North Am.* 2020;104(3):455-470. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.12.004>
  79. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, Datla S, Dirksen CD, Johnson MJ, et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1701153. <https://doi.org/10.1183/13993003.01153-2017>
  80. Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ.* 2014;348:g445. <https://doi.org/10.1136/bmj.g445>
  81. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356-360. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>
  82. Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, Mitacchione G, et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anestesiol.* 2021;87(3):325-333. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.21.15245-9>
  83. Fisher HK. Hypoxemia in COVID-19 patients: An hypothesis. *Med Hypotheses.* 2020;143:110022. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110022>
  84. Crimi C, Pierucci P, Renda T, Pisani L, Carlucci A. High-Flow Nasal Cannula and COVID-19: A Clinical Review. *Respir Care.* 2022;67(2):227-240. <https://doi.org/10.4187/respcare.09056>
  85. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA.* 2022 Mar 15;327(11):1093]. *JAMA.* 2021;326(21):2161-2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.20714>
  86. Loerinc LB, Scheel AM, Evans ST, Shabto JM, O'Keefe GA, O'Keefe JB. Discharge characteristics and care transitions of hospitalized patients with COVID-19. *Healthc (Amst).* 2021;9(1):100512. <https://doi.org/10.1016/j.hjdis.2020.100512>
  87. Ray A, Chaudhry R, Ray S, Mitra S, Pradhan S, Sunder A, et al. Prolonged Oxygen Therapy Post COVID-19 Infection: Factors Leading to the Risk of Poor Outcome. *Cureus.* 2021;13(2):e13357. <https://doi.org/10.7759/cureus.13357>
  88. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2002197. <https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>
  89. Hayes D Jr, Wilson KC, Krivchenia K, Hawkins SMM, Balfour-Lynn IM, Gozal D, et al. Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):e5-e23. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2276ST>
  90. Krivchenia K, Hawkins SM, Iyer NP, Hayes D Jr, Deterding RR, Ruminjo J, et al. Clinical Practice Guideline Summary for Clinicians: Home Oxygen Therapy for Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(7):781-785. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-136CME>
  91. Rahimi S. New guidelines for home oxygen therapy in children. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):301-302. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30076-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30076-1)
  92. Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, Guimarães BR. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(1):6-17. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.02.003>
  93. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, et al. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax.* 2009;64 Suppl 2:ii1-ii26. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.116020>
  94. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Kesler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751-759. <https://doi.org/10.1164/rccm.201812-2348OC>
  95. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive

- Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300-308. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>
96. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:405-419. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S287693>
  97. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ.* 2021;375:n1974. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
  98. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039-1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
  99. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105(2):295-310. <https://doi.org/10.1542/peds.105.2.295>
  100. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003;349(10):959-967. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023080>
  101. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2094-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302298>
  102. Cummings JJ, Polin RA; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants [published correction appears in *Pediatrics.* 2016 Dec;138(6)]. *Pediatrics.* 2016;138(2):e20161576. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1576>
  103. Duijts L, van Meel ER, Moschino L, Baraldi E, Barnhoorn M, Brammer WM, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900788. <https://doi.org/10.1183/13993003.00788-2019>
  104. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
  105. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
  106. Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol.* 2017;102(7):743-763. <https://doi.org/10.1113/EP086051>
  107. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):335-343. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>
  108. Zeineddine S, Rowley JA, Chowdhuri S. Oxygen Therapy in Sleep-Disordered Breathing. *Chest.* 2021;160(2):701-717. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.017>
  109. Mehta V, Vasu TS, Phillips B, Chung F. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(3):271-279. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2500>
  110. Gold AR, Schwartz AR, Bleecker ER, Smith PL. The effect of chronic nocturnal oxygen administration upon sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(5):925-929. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.134.5.925>
  111. Sun X, Luo J, Wang Y. Comparing the effects of supplemental oxygen therapy and continuous positive airway pressure on patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* 2021;25(4):2231-2240. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02245-4>
  112. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(2):157-171. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27133>
  113. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, Brown CR. Effects of nasal O2 on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep.* 1999;22(8):1101-1106. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.8.1101>
  114. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J.* 1998;19(6):922-928. <https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0861>
  115. Chen C, Wen T, Liao W. Nocturnal supports for patients with central sleep apnea and heart failure: a systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med.* 2019;7(14):337. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.06.72>
  116. Schwarz EI, Scherff F, Haile SR, Steier J, Kohler M. Effect of Treatment of Central Sleep Apnea/Cheyne-Stokes Respiration on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(12):1817-1825. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8092>
  117. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>
  118. Gold AR, Bleecker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(2):220-223.
  119. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600959. <https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016>
  120. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):325-331. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1869OC>
  121. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(1):132-137. <https://doi.org/10.1183/09031936.00192008>
  122. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurbhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Nov 15;200(10):1326]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):e6-e24. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-1071ST>
  123. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180097. <https://doi.org/10.1183/16000617.0097-2018>
  124. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax.* 2017;72(Suppl 1):i1-i90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209729>
  125. Dilektaşlı AG, Porszasz J, Stringer WW, Casaburi R. Physiologic Effects of Oxygen Supplementation During Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):385-395. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.004>
  126. Dipla K, Boutou AK, Markopoulou A, Pitsioug G, Papadopoulos S, Chatzikosti A, et al. Exertional Desaturation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Role of Oxygen Supplementation in Modifying Cerebral-Skeletal Muscle Oxygenation and Systemic Hemodynamics. *Respiration.* 2021;100(6):463-475. <https://doi.org/10.1159/000514320>
  127. Marillier M, Bernard AC, Verges S, Moran-Mendoza O, O'Donnell DE, Neder JA. Oxygen supplementation during exercise improves leg muscle fatigue in chronic fibrotic interstitial lung disease. *Thorax.* 2021;76(7):672-680. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215135>
  128. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1570]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13-e64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
  129. Jarosch I, Gloeckl R, Damm E, Schwedhelm AL, Buhrow D, Jerrentrup A, et al. Short-term Effects of Supplemental Oxygen on 6-Min Walk Test Outcomes in Patients With COPD: A Randomized, Placebo-Controlled, Single-blind, Crossover Trial. *Chest.* 2017;151(4):795-803. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.044>
  130. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1034-1042. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1525OC>

131. Neunh userer D, Steidle-Kloc E, Weiss G, Kaiser B, Niederseer D, Hartl S, et al. Supplemental Oxygen During High-Intensity Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med.* 2016;129(11):1185-1193.
132. Dyer F, Callaghan J, Cheema K, Bott J. Ambulatory oxygen improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in selected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2012;9(2):83-91. <https://doi.org/10.1177/1479972312438702>
133. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, Holland AE, Hill K, Morris NR, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802429. <https://doi.org/10.1183/13993003.02429-2018>
134. Langer D, Gosselink R. Why does oxygen supplementation during exercise training in COPD patients with exercise-induced desaturation not consistently improve exercise capacity?. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1901586. <https://doi.org/10.1183/13993003.01586-2019>
135. Schneeberger T, Jarosch I, Leitl D, Gloeckl R, Hitzl W, Dennis CJ, et al. Automatic oxygen titration versus constant oxygen flow rates during walking in COPD: a randomised controlled, double-blind, crossover trial [published online ahead of print, 2021 Oct 16]. *Thorax.* 2021;thoraxjnl-2020-216509. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216509>
136. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, Visca D, Carlucci A, Cirio S, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther.* 2020;100(8):1249-1259. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa076>
137. Liu Y, Gong F. Determination of whether supplemental oxygen therapy is beneficial during exercise training in patients with COPD: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):4081-4089. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8026>
138. Arizono S, Furukawa T, Taniguchi H, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, et al. Supplemental oxygen improves exercise capacity in IPF patients with exertional desaturation. *Respirology.* 2020;25(11):1152-1159. <https://doi.org/10.1111/resp.13829>
139. Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, Vlahos R, Gillies R, Pouniotis D, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology.* 2017;22(5):957-964. <https://doi.org/10.1111/resp.13002>
140. Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, Yamazaki R, Satoh R, Yamagata T, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med.* 2013;107(8):1241-1246. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.015>
141. Edvardsen A, Jarosch I, Grossstad A, Wiegand L, Gloeckl R, Kenn K, et al. A randomized cross-over trial on the direct effects of oxygen supplementation therapy using different devices on cycle endurance in hypoxemic patients with Interstitial Lung Disease. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209069>
142. Schaeffer MR, Ryerson CJ, Ramsok AH, Molgat-Seon Y, Wilkie SS, Dhillon SS, et al. Effects of hyperoxia on dyspnoea and exercise endurance in fibrotic interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1602494. <https://doi.org/10.1183/13993003.02494-2016>
143. Gr nig E, Eichstaedt C, Barber  J-A, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(2):1800332. <https://doi.org/10.1183/13993003.00332-2018>
144. Marra AM, Egenlauf B, Bossone E, Eichstaedt C, Gr nig E, Ehken N. Principles of rehabilitation and reactivation: pulmonary hypertension. *Respiration.* 2015;89(4):265-273. <https://doi.org/10.1159/000371855>
145. Gr nig E, Lichtblau M, Ehken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012;40(1):84-92. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123711>
146. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax.* 2011;66 Suppl 1:i1-i30. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200295>
147. Bellinghausen AL, Mandel J. Assessing Patients for Air Travel. *Chest.* 2021;159(5):1961-1967. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.002>
148. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev.* 2018;27(148):180030. <https://doi.org/10.1183/16000617.0030-2018>
149. Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(6):980-986.
150. Dillard TA, Moores LK, Bilello KL, Phillips YY. The preflight evaluation. A comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest.* 1995;107(2):352-357. <https://doi.org/10.1378/chest.107.2.352>
151. Sponholz Araujo J. Viagens aéreas em portadores de doença pulmonar avançada. In: Augusto V. Manual de Assist ncia Domiciliar em Doença Pulmonar Avan ada. São Paulo: Grupo Editorial Nacional; 2013. p. 246-265.
152. Stoller J. Evaluation of patient for supplemental oxygen during air travel. Barnes PJ, Diffenbach P, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-patients-for-supplemental-oxygen-during-air-travel>
153. Orritt R, Powell P, Saraiva I. Why is medical oxygen a challenge for people travelling by air?. *Breathe (Sheff).* 2019;15(3):182-189. <https://doi.org/10.1183/20734735.0202-2019>
154. Agência Nacional de Avia o Civil (ANAC) [homepage on the Internet]. Brasília: ANAC; [updated 2021 Apr 15; cited 2022 Mar 1]. Instru o suplementar IS no. 119-007. Revisão A. Concentradores portáteis de oxigênio. Available from: <https://www.anac.gov.br/assuntos/legislacao/legislacao-1/lac-e-is/is/119-007>
155. Lacasse Y, S ri s F, Corbeil F, Baltzan M, Paradis B, Sim o P, et al. Randomized Trial of Nocturnal Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1129-1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2013219>
156. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: GOLD [cited 2022 Mar 1]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org>
157. Hardavella G, Karampinis I, Frille A, Sreter K, Rousalova I. Oxygen devices and delivery systems. *Breathe (Sheff).* 2019;15(3):e108-e116. <https://doi.org/10.1183/20734735.0204-2019>
158. Chest Foundation [homepage on the Internet]. Glenview (IL): the Foundation; [updated 2021 Nov 19; cited 2022 Mar 1]. Oxygen therapy (Last updated 19/11/2021). Available from: <https://foundation.chestnet.org/lung-health-a-z/oxygen-therapy/>
159. American Association for Respiratory Care [homepage on the Internet]. Irving (TX): the Association; [cited 2022 Mar 1]. A guide to portable concentrators. Available from: <https://www.aarc.org/education/online-courses/a-guide-to-portable-oxygen-concentrators/>
160. Tanni SE, Vale SA, Lopes PS, Guiotoko MM, Godoy I, Godoy I. Influence of the oxygen delivery system on the quality of life of patients with chronic hypoxemia. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):161-167. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000200010>
161. Schwartz MD Christopher KL, Schwartz EK. Transtracheal oxygen therapy. Stoller JK, Colt HG, Diffenbach P, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [cited 2022 Mar 10]. Available from: UpToDate 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/transtracheal-oxygen-therapy/print>
162. Aguiar C, Davdson J, Carvalho A, lamonti V, Cortopassi F, Nascimento O, et al. Tubing length for long-term oxygen therapy. *Respir Care.* 2015;60(2):179-182 <https://doi.org/10.4187/respcare.03454>