

# O Uso de BiPAP no Edema Agudo de Pulmão de Origem Cardiogênica\*

## Noninvasive Ventilation in Cardiogenic Pulmonary Edema

Alfredo Nicodemos Cruz Santana<sup>1</sup>, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho<sup>2</sup>.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** *The use of CPAP in cardiogenic pulmonary edema (CPE) has already been established in the literature. However, noninvasive ventilation with two pressure levels (BiPAP) has recently been used in this clinical condition. The trials of BiPAP in CPE presented results not consistent and even conflictant, from elevated rate of myocardial ischemia to reduced mortality. So, it is important to analyze these trials with their limitation and what implied in the treatment of patients with CPE.*

**CONTENTS:** *This review was based on a search in MedLine using the key words pulmonary edema and cardiogenic and randomized trial and (noninvasive ventilation or bilevel positive airway pressure), selecting original articles published from 1966 to 2005, in the English literature. Consequently, six articles were selected. The analysis of these works showed that BiPAP probably did not elevate the rate of myocardial ischemia, and reduced the need of intubation (especially in hypercapnic patients).*

**CONCLUSIONS:** *BiPAP can be applied in CPE, especially in hypercapnic patients. However, it is necessary a larger study to define if CPAP or BiPAP is better to reduce mortality in this clinical condition.*

**Key Words:** *bilevel positive airway pressure, cardiogenic, noninvasive ventilation, pulmonary edema, randomized trial*

O edema agudo de pulmão de origem cardiogênica (EAP) representa uma importante causa de insuficiência respiratória aguda (IRpA) no ambiente do pronto-socorro<sup>1</sup>. Até hoje, o uso de oxigênio administrado por cateter ou máscara é a terapia padrão preconizada pela *American Heart Association* no tratamento dessa afecção<sup>2</sup>. Entretanto, desde 1936, tem-se a descrição do uso de suporte ventilatório não-invasivo nessa situação clínica<sup>3</sup>.

Essa forma de suporte entra nesse cenário com o intuito de melhorar o conforto do paciente e de reduzir as taxas de intubação traqueal e de mortalidade<sup>4</sup>. Embora não seja por si uma forma de assistência ventilatória mecânica, o CPAP melhora a capacidade residual funcional, diminui as atelectasias e o *shunt* pulmonar, aumenta a complacência do sistema respiratório e o débito cardíaco dos pacientes com EAP<sup>5</sup>. O efeito sobre o coração ocorre pela redução na pós-carga ventricular e na pressão transmural no ventrículo esquerdo<sup>6,7</sup>. Embora com todos esses benefícios, uma revisão sistemática concluiu que um potencial efeito adverso do uso de CPAP nessa situação clínica ainda não pode ser excluída<sup>8</sup>.

Nos últimos anos, foram publicados cinco estudos aleatórios de CPAP *versus* oxigênio no tratamento do EAP<sup>9-13</sup>. O grupo CPAP apresentou uma significativa diferença na taxa de intubação orotraqueal em comparação ao oxigênio isolado; assim, a intubação foi evitada em 60% 100% *versus* 35% a 70% dos pacientes, respectivamente. Também se chegou até a diminuir a mortalidade em 48 horas (7% no grupo CPAP *versus* 24% no grupo Oxigênio) no trabalho que avaliou idosos com EAP<sup>13</sup>.

O racional para o uso de BiPAP no EAP baseia-se em fundamentos fisiológicos, isso é respaldado pelos dados de o BiPAP

apresentar os mesmos benefícios do CPAP (melhora da capacidade residual funcional, diminuição das atelectasias e do *shunt* pulmonar, aumento da complacência do sistema respiratório e do débito cardíaco em pacientes com EAP), bem como diminuir ainda mais o trabalho respiratório quando comparado ao CPAP (pela existência de pressão de suporte durante a fase inspiratória do ciclo). Apesar disso, os estudos utilizando BiPAP no tratamento do EAP são escassos e não trazem resultados consistentes. Eles variam desde maior taxa de isquemia miocárdica até uma redução da necessidade de intubação<sup>14-19</sup>. Portanto, faz-se necessário avaliar estes trabalhos, bem como suas possíveis limitações e implicações no manuseio de pacientes com EAP.

Dessa forma, foi feito um levantamento dos trabalhos publicados em língua inglesa entre 1966 e 2005, através da MedLine, utilizando-se as palavras-chave: *pulmonary edema e cardiogenic e randomized trial e (noninvasive ventilation or bilevel positive airway pressure)*. Obteve-se um total de seis trabalhos com os requisitos descritos, que serão avaliados a seguir.

### MEHTA E COL. (CRIT CARE MED, 1997)<sup>18</sup>

Este foi o primeiro trabalho aleatório e controlado que avaliou o uso de BiPAP *versus* CPAP no tratamento do EAP<sup>18</sup>. Devido aos resultados iniciais, esse trabalho mostrou uma série de questionamentos. Os critérios de inclusão foram história, exame físico e radiografia de tórax compatíveis com EAP, frequência respiratória acima de 30 irpm, sem história de infecção ou aspiração pulmonar. Já os critérios de exclusão foram necessidade de intubação, parada respiratória ou cardíaca, disritmias cardíacas graves ou hipotensão arterial. O

1. Médico Preceptor da Disciplina de Pneumologia da FMUSP

2. Professor Associado / Livre Docente, Chefe da UTI Respiratória, Disciplina de Pneumologia da FMUSP

\*Recebido da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP

Apresentado em 24 de agosto de 2005 – Aceito para publicação em 16 de novembro de 2005

Endereço para correspondência: Dr. Alfredo Nicodemos Cruz Santa – Rua Oscar Freire, 2121/602 – Pinheiros – 05409-011, São Paulo, SP – E-mail: alfredonicodemos@hotmail.com

grupo BiPAP usou o aparelho BiPAP S/T (Respironics, Murrysville, PA) com EPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O e delta de suporte de 10 cmH<sub>2</sub>O. Já no grupo CPAP, usou-se o valor de 10 cmH<sub>2</sub>O. Em ambos os grupos, foram utilizados máscara nasal. Havia ainda um grupo histórico tratado com oxigênio, que serviria como controle. O erro alfa era de 0,05 e o poder estatístico inicial de 80%. Entretanto, o estudo foi interrompido precocemente numa análise interina devido a excesso de infarto agudo do miocárdio (IAM) no grupo BiPAP. Assim, 14 e 13 pacientes receberam BiPAP e CPAP, respectivamente.

O resultado mostrou taxa de intubação de 7%, 8% e 33% nos grupos BiPAP, CPAP e Oxigênio, respectivamente ( $p = 0,07$ ). Dessa forma, provavelmente a taxa de intubação nos grupos BiPAP e CPAP seria significativamente menor (com poder estatístico) em comparação ao grupo Oxigênio, se o estudo não tivesse sido interrompido precocemente. Já a taxa de IAM foi de 38% no grupo Oxigênio, 31% no CPAP e significativamente mais alto no BiPAP, 71% ( $p = 0,05$ ). Entretanto, na sua classificação, 10 pacientes no grupo BiPAP e quatro no CPAP apresentavam dor torácica ou dor referida na mandíbula, sugestiva de isquemia miocárdica ( $p = 0,06$ ). Outro resultado observado foi a ausência de diferença significativa entre os grupos quanto à taxa de mortalidade e tempo de internação.

Entretanto, os autores concluíram que muitos desses resultados podem não ter apresentado estatística significativa porque o estudo foi interrompido precocemente. Apesar disso, nenhuma tendência de diferença foi detectada entre o CPAP e o BiPAP, sugerindo que a eficácia clínica entre eles seria similar. Quanto à maior taxa de IAM, isso poderia ter ocorrido pela diferença inicial entre os grupos no momento da classificação, ou pelo efeito direto do BiPAP, não se chegando a uma conclusão definitiva.

#### ESTUDO DE MASIP E COL. (LANCET, 2000)<sup>15</sup>

Neste trabalho aleatório e controlado, comparou-se o benefício do BiPAP *versus* Oxigênio convencional no tratamento do EAP<sup>15</sup>. Os critérios de inclusão foram história clínica, exame físico e radiografia de tórax compatíveis com EAP. Já os critérios de exclusão foram PAS < 90 mmHg, insuficiência renal crônica, qualquer alteração neurológica, IAM com indicação de trombólise, pneumonia associada e necessidade de intubação. O BiPAP (em 19 pacientes) foi realizado com um ventilador Puritan Bennett 7200 através de máscara facial com EPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O e delta de suporte que proporcionasse um volume corrente de 400 mL. Enquanto o Oxigênio (em 18 pacientes) foi administrado com a máscara de Venturi. O nível significativo foi definido como 0,05, com poder estatístico de 80%.

O resultado obtido foi uma taxa de intubação de 5% e 33% nos grupos BiPAP e Oxigênio, respectivamente ( $p = 0,037$ ). Analisando os pacientes com hipercapnia, quatro em nove foram intubados no grupo Oxigênio, enquanto nenhum em sete no grupo BiPAP ( $p = 0,08$ ), não atingindo significado estatístico, provavelmente, pelo pequeno número de pacientes hipercápnicos. Já o tempo médio de resolução do EAP foi de 30 e 105 minutos nos grupos com ventilação não-invasiva e Oxigênio, respectivamente ( $p = 0,002$ ). Quanto aos outros dados, não houve diferença significativa no número total de IAM, na taxa de mortalidade e no tempo de internação hospitalar entre os grupos. O dado adicional de regressão logís-

tica mostrou ser o BiPAP mais eficiente nos pacientes com hipercapnia, com radiografias de tórax com mais alterações de EAP e com classe funcional prévia de ICC mais grave.

Assim, os autores concluíram que o BiPAP pode ser usado no manuseio de EAP, principalmente nos pacientes com hipercapnia e com classe funcional de ICC mais grave. Este trabalho ainda sugere que os pacientes que não estejam evoluindo bem com 30 minutos de tratamento com oxigênio devem receber ventilação não-invasiva para facilitar o controle e resolução do EAP.

#### LEVITT (J EMERG MED, 2001)<sup>16</sup>

Este trabalho, aleatório e controlado, comparou o benefício do BiPAP *versus* Oxigênio convencional no tratamento do EAP<sup>16</sup>. Os critérios de inclusão foram história e exame físico compatíveis com EAP associado à frequência respiratória superior a 30 irpm. O único critério de exclusão mencionado foi necessidade de intubação. Vinte e um pacientes foram para a VNI e 17 para o tratamento convencional. O BiPAP foi realizado com máscara facial ou nasal com EPAP de 3 cmH<sub>2</sub>O e delta de suporte 5 cmH<sub>2</sub>O; enquanto o Oxigênio foi ofertado por máscara. O nível significativa escolhido foi de 0,05, com poder estatístico de 80%. Porém, este estudo foi interrompido quando foi publicado o trabalho de 1997<sup>18</sup> que apontou um número maior de casos de infarto do miocárdio nos pacientes tratados com essa modalidade ventilatória.

As taxas de intubação foram de 23,8% e 41,2% nos grupos BiPAP e Oxigênio respectivamente, porém não houve diferença estatística significativa, provavelmente pelo pequeno número de pacientes. Também não houve diferença de tempo de internação hospitalar, nem de IAM entre os grupos.

A importância desse trabalho residiu no fato de mostrar que a taxa de IAM não foi maior no grupo BiPAP. Isso abria perspectivas da necessidade de novos estudos comparando as modalidades de suporte ventilatório não-invasivo. Além disso, mostrou uma tendência de redução da taxa de intubação no grupo tratado com BiPAP.

#### NAVA E COL. (AM J RESPIR CRIT CARE MED, 2003)<sup>17</sup>

Este trabalho multicêntrico europeu, também aleatório e controlado, avaliou o uso de BiPAP em relação ao Oxigênio no tratamento do EAP<sup>17</sup>. Foram selecionados 130 pacientes, em cinco centros hospitalares. O ajuste inicial do BiPAP foi com EPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O e delta de suporte de 5 cmH<sub>2</sub>O, com FIO<sub>2</sub> adequada para manter a saturação da hemoglobina acima de 90%. O grupo Oxigênio recebeu oxigênio na quantidade adequada para manter saturação > 90%. O valor de  $p$  escolhido foi de 0,05, com poder estatístico de 90%. A inclusão dos pacientes nos grupos BiPAP e Oxigênio também foram baseados na PCO<sub>2</sub> inicial, para posterior avaliação do subgrupo de pacientes hipercápnicos.

Como resultado, não houve diferença na taxa de intubação entre os grupos BiPAP e Oxigênio (20% *versus* 25%,  $p = 0,530$ ). Entretanto, ao se considerar apenas o subgrupo com PCO<sub>2</sub> inicial > 45 mmHg, as taxas de intubação foram de 6% e 29% ( $p = 0,015$ ) nos grupos BiPAP e Oxigênio, respectivamente. O tempo total de internação hospitalar, o número de IAM e de efeitos adversos foram similares nos dois grupos,

porém os pacientes em uso de suporte ventilatório não-invasivo apresentaram rápida melhora da relação  $PO_2/FIO_2$ , das frequências respiratória e cardíaca e do escore de dispnêa.

Assim, os autores concluíram que o BiPAP pode ser usado no manuseio dos EAP, principalmente nos pacientes com hipercapnia. Entretanto, sugerem um estudo para comparar diretamente o benefício do BiPAP *versus* CPAP em comparação com o Oxigênio em pacientes com EAP.

#### CRANE E COL. (EMERG MED J, 2004)<sup>19</sup>

Neste trabalho aleatório e controlado, avaliou-se comparativamente o benefício do tratamento com BiPAP, CPAP e Oxigênio nos pacientes com EAP<sup>19</sup>. Os critérios de inclusão foram frequência respiratória superior a 23 irpm, radiografia de tórax compatível com edema pulmonar e pH < 7,35 e os de exclusão foram PAS < 90 mmHg, T > 38 °C, necessidade de trombólise para IAM, de diálise para insuficiência renal, ou alteração do estado de consciência. Dessa forma, havia 20 pacientes em cada grupo de estudo. O grupo BiPAP usou o aparelho VPAP II ventilador (ResMed, Abingdon, UK) com máscara facial total e ajuste de EPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O e delta de suporte de 10 cmH<sub>2</sub>O. No grupo CPAP usou-se pressão positiva de 10 cmH<sub>2</sub>O. No grupo Oxigênio, utilizou-se máscara de oxigênio com fluxo suficiente para manter saturação da hemoglobina acima de 90%. O desfecho primário era “resolução” do EAP nas duas primeiras horas de tratamento no pronto-socorro; já o secundário era taxa de intubação e de sobrevida. A análise estatística foi feita com p = 0,05.

O resultado foi “resolução” do EAP em três de 20 pacientes no grupo Oxigênio, 7 de 20 no grupo CPAP e 9 de 20 no grupo BiPAP, porém, não atingiu diferença significativa (p = 0,116), provavelmente pelo número reduzido de pacientes. Também não houve diferença na taxa de intubação e de IAM entre os grupos. Em relação à sobrevida no momento de alta hospitalar, esta foi maior no grupo CPAP (100%) e menor nos grupos Oxigênio (70%) e BiPAP (75%), com diferença estatística (p = 0,029).

Os autores concluíram que o uso de CPAP aumenta a sobrevida dos pacientes com EAP. Porém, este dado fica difícil de ser explicado diante da informação de que é o grupo BiPAP que apresenta a melhor taxa de “resolução” do EAP nas primeiras duas horas de tratamento no pronto-socorro.

#### PARK E COL. (CRIT CARE MED, 2004)<sup>14</sup>

Este estudo prospectivo, aleatório e controlado avaliou comparativamente a evolução dos pacientes com EAP tratados com BiPAP, CPAP e Oxigênio<sup>14</sup>. Os critérios de inclusão foram história e exame físico compatíveis com EAP, frequência respiratória acima de 25 irpm e radiografia de tórax condizente com edema pulmonar e os de exclusão foram alteração do estado de consciência, vômito incoercível, IAM com supradesnívelamento de ST, PAS < 90 mmHg ou outra pneumopatia descompensada. Foram avaliados 27, 27 e 26 pacientes em cada grupo, respectivamente. O grupo BiPAP usou o aparelho BiPAP *Vision system* (Respironics, PA, USA) com EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O e delta de suporte de 5 cmH<sub>2</sub>O. Este mesmo aparelho foi usado no grupo CPAP, utilizando o valor de 10 cmH<sub>2</sub>O. No grupo Oxigênio, utilizou-se máscara de Ven-

turi de 50% de concentração de O<sub>2</sub> no ar inspirado. O desfecho primário foi a taxa de intubação. A análise estatística foi feita com p = 0,05 e poder estatístico de 85%. A mortalidade entre 15 e 60 dias foi considerada como desfecho secundário.

As taxas de intubação foram de 7%, 7% e 42% nos grupos BiPAP, CPAP e Oxigênio (p = 0,001). Houve poucos pacientes com hipercapnia neste estudo, e não houve diferença estatística entre a taxas de intubação nos três grupos em pacientes hipercápnicos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a taxa de IAM e o tempo de internação hospitalar foi similar entre os grupos. Entretanto, a mortalidade em 15 dias foi menor nos grupos BiPAP e CPAP em comparação com o Oxigênio (p = 0,006). A mortalidade hospitalar mostrou uma tendência de diminuição nos grupos com ventilação não-invasiva em comparação ao Oxigênio (p = 0,061).

Os autores concluem que o BiPAP e CPAP são efetivos no tratamento do EAP, chegando a diminuir a mortalidade em 15 dias. O trabalho ainda discute que, se houver diferença entre estas duas modalidades de ventilação não-invasiva para esta situação clínica, ela provavelmente apresentará pouca significância. Além disso, os autores discutem que quando o BiPAP for utilizado para EAP, o EPAP deve ser ajustado em 10 cmH<sub>2</sub>O, pois é esse o valor que traz benefício nos estudos prévios de CPAP e no presente trabalho. Talvez por isso, trabalhos prévios de BiPAP não trouxeram resultado positivo no EAP, uma vez que usaram EPAP 3-5 cmH<sub>2</sub>O.

#### CONCLUSÃO

O uso de BiPAP parece não aumentar a taxa de IAM ou de outros efeitos adversos durante o tratamento do EAP. Quanto aos benefícios, o BiPAP mostrou-se útil no manuseio do EAP, parecendo ser tão eficaz quanto o CPAP; especialmente quando se usa EPAP de 10 cmH<sub>2</sub>O (Tabelas 1 e 2). Porém, no subgrupo de pacientes com EAP que apresenta hipercapnia, o BiPAP surge, provavelmente, como a melhor

**Tabela 1 – Taxa de Intubação em EAP nos grupos BiPAP, CPAP e Oxigênio em Diferentes Trabalhos Aleatórios e Controlados.**

|                            | BiPAP | CPAP | Oxigênio | Valor de p |
|----------------------------|-------|------|----------|------------|
| Mehta e col. <sup>18</sup> | 7%    | 8%   | 33%      | 0,07       |
| Masip e col. <sup>15</sup> | 5%    | -    | 33%      | 0,037      |
| Hipercapnia                | 0%    | -    | 44,4%    | 0,08       |
| Levitt <sup>16</sup>       | 23,8% | -    | 41,2%    | NS         |
| Nava e col. <sup>17</sup>  | 20%   | -    | 25%      | 0,530      |
| PCO <sub>2</sub> > 45 mmHg | 6%    | -    | 29%      | 0,015      |
| Crane e col. <sup>19</sup> | 5%    | 5%   | -        | NS         |
| Park e col. <sup>14</sup>  | 7%    | 7%   | 42%      | 0,001      |

NS: sem diferença estatística (porém o trabalho não forneceu o valor do p).

**Tabela 2 – Ajustes do BiPAP e CPAP nos Diferentes Trabalhos Aleatórios.**

|                            | BiPAP             | CPAP |
|----------------------------|-------------------|------|
| Mehta e col. <sup>18</sup> | EPAP:5 Suporte:10 | 10   |
| Masip e col. <sup>15</sup> | EPAP:5 Suporte:10 | -    |
| Levitt <sup>16</sup>       | EPAP:3 Suporte:5  | -    |
| Nava e col. <sup>17</sup>  | EPAP:5 Suporte:5  | -    |
| Crane e col. <sup>19</sup> | EPAP:3 Suporte:10 | 10   |
| Park e col. <sup>14</sup>  | EPAP:10 Suporte:5 | 10   |

estratégia de suporte ventilatório. Entretanto, ainda se faz necessário um estudo com grande número de pacientes para dirimir certas dúvidas, tais como: se o uso do suporte ventilatório não-invasivo (CPAP ou BiPAP) pode realmente reduzir a mortalidade no EAP e se há maior redução de mortalidade no grupo CPAP em relação ao BiPAP (como sugerido no trabalho de Crane e col.).

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O uso de CPAP no tratamento do edema agudo de pulmão de origem cardiogênica (EAP) já está estabelecido. Porém, só recentemente, tem sido avaliada a utilização de ventilação não-invasiva com dois níveis de pressão (BiPAP) nesta situação clínica. Os estudos de BiPAP no EAP trazem resultados não consistentes e até conflitantes, que podem variar desde a maior taxa de isquemia miocárdica até a redução da necessidade de intubação e mortalidade. Portanto, faz-se necessário avaliar criticamente esses trabalhos, bem como suas possíveis limitações e implicações no manuseio de pacientes com EAP.

**CONTEÚDO:** Essa revisão foi baseada em um levantamento de trabalhos, publicados em língua inglesa entre 1966 e 2005, através da MedLine, utilizando-se as palavras-chave *pulmonary edema e cardiogenic e randomized trial e (noninvasive ventilation or bilevel positive airway pressure)*, obtendo-se um total de seis trabalhos. Pela análise dos trabalhos, observa-se que o uso de BiPAP, muito provavelmente, não causa aumento da taxa de infarto agudo do miocárdio, e reduz a necessidade de intubação (em especial naqueles com hipercapnia). Quanto à mortalidade, possivelmente o uso de CPAP ou de BiPAP, indistintamente, reduz a mortalidade no EAP.

**CONCLUSÕES:** A ventilação não-invasiva com dois níveis de pressão (BiPAP) pode ser aplicada nos pacientes com EAP, em especial naqueles com hipercapnia. Porém, faz-se necessário um estudo com maior número de casos para se concluir quanto à superioridade de qualquer método (CPAP *versus* BiPAP) em relação à redução de mortalidade.

**Unitermos:** cardiogênico, edema pulmonar, estudo aleatório, ventilação não-invasiva

## REFERÊNCIAS

- Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI et al - Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Arq Bras Cardiol*, 2001;76:231-230.
- Advanced Cardiac Life Support. 2<sup>nd</sup> Ed, Dallas, American Heart Association, 1997.
- Poulton EP, Oxon DM - Left-sided heart failure with pulmonary edema—Its treatment with the “pulmonary plus pressure machine”. *Lancet*, 1936;981-983.
- Mehta S, Hill NS - Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;163:540-577.
- Mehta S - Continuous versus bilevel positive airway pressure in acute cardiogenic pulmonary edema? A good question! *Crit Care Med*, 2004;32:2546-2548.
- Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB et al - Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*, 1979;301:453-459.
- Naughton MT, Rahman MA, Hara K et al - Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1995;91:1725-1731.
- Pang D, Keenan SP, Cook DJ et al - The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest*, 1998;114:1185-1192.
- Rasanen J, Heikkila J, Downs J et al - Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol*, 1985;55:296-300.
- Lin M, Chiang H - The efficacy of early continuous positive airway pressure therapy in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J Formos Med Assoc*, 1991;90:736-743.
- Bersten AD, Holt AW, Vedig AE et al - Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med*, 1991;325:1825-1830.
- Lin M, Yang Y, Chiang H et al - Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema: Short-term results and long-term follow-up. *Chest*, 1995;107: 1379-1386.
- L'Her E, Duquesne F, Girou E et al - Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med*, 2004;30:882-888.
- Park M, Sangean MC, Volpe Mde S et al - Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*, 2004;32:2407-2415.
- Masip J, Betbese AJ, Paez J et al - Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet*, 2000;356:2126-2132.
- Levitt MA - A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. *J Emerg Med*, 2001;21:363-369.
- Nava S, Carbone G, DiBattista N et al - Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:1432-1437.
- Mehta S, Jay GD, Woolard RH et al - Randomized prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med*, 1997;25:620-628.
- Crane SD, Elliott MW, Gilligan P et al - Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg Med J*, 2004;21:155-161.