

**BENEFÍCIOS DA COMBINAÇÃO DE VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA DO TIPO BILEVEL  
 E EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Pedro Lucas de Oliveira Soares<sup>1</sup>, Ana Quenia Gomes da Silva Allahdadi<sup>2</sup>

**RESUMO**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição que impacta diretamente a prática de exercício físico. Este trabalho teve como objetivo descrever os efeitos combinados do uso de ventilação não invasiva (VNI) com pressão positiva em dois níveis (bilevel) nas vias aéreas e exercícios físicos em pacientes com DPOC. Foi realizada uma revisão sistemática, utilizando os descritores tolerância ao exercício, VNI e DPOC e seus correspondentes em português e espanhol, nas bases de dados eletrônicas SciELO e PubMed. A busca e seleção dos estudos ocorreu entre dezembro de 2020 a fevereiro de 2021. Os sete artigos incluídos nesta revisão tiveram sua qualidade metodológica avaliada pela escala PEDro. A combinação de VNI do tipo bilevel e exercícios físicos foi benéfica para pacientes com DPOC mesmo nos estágios mais avançados da doença. No sistema respiratório, houve melhora das pressões inspiratória e expiratória máximas, da saturação arterial de oxigênio (O<sub>2</sub>), da pressão arterial de O<sub>2</sub> e redução da dispneia. No sistema cardiovascular, houve redução da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica. Além disso, houve melhora do metabolismo energético, redução das concentrações de lactato, aumento da força muscular periférica e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. Não houve diferença quanto ao uso da VNI antes ou durante o exercício, apresentando bons resultados em ambas as situações. A combinação de VNI do tipo bilevel com exercícios físicos é uma possibilidade terapêutica promissora para pacientes com DPOC, porém são necessários mais estudos para estabelecer melhores parâmetros para a sua utilização.

**Palavras-chave:** DPOC. Ventilação Não Invasiva. Exercício.

1 - Graduando em Fisioterapia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

**ABSTRACT**

Benefits of combined bi-level non-invasive ventilation and physical exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a condition that directly impacts the practice of physical exercise. The aim of this study was to describe the combined effects of the use of non-invasive ventilation (NIV) with two-level positive airway pressure (bi-level) and physical exercise, in patients with COPD. A systematic review was conducted using the descriptors: exercise tolerance, NIV and COPD and their correspondents in Portuguese and Spanish, from the electronic databases SciELO and PubMed. The search and selection of these studies occurred between December 2020 and February 2021. The seven articles included in this review had their methodological quality assessed by the PEDro scale. The combination of bi-level NIV and physical exercise benefited COPD patients, even in more advanced disease stages. In the respiratory system, there was an improvement in the maximum inspiratory and expiratory pressures, arterial oxygen (O<sub>2</sub>) saturation, arterial O<sub>2</sub> pressure and reduction of dyspnea. In the cardiovascular system, there was a reduction in heart rate and systolic blood pressure. In addition, there was improved energy metabolism, a reduction in lactate concentration, an increase in peripheral muscle strength and distance covered in the 6-minute walk test. There was no difference regarding the use of NIV before or during exercise, demonstrating positive results in both situations. The combination of NIV (bi-level) with physical exercise is a promising therapeutic possibility for patients with COPD, but more studies are needed to establish better parameters for the use of this resource.

**Key words:** COPD. Noninvasive ventilation. Exercise.

2 - Professor Associado, Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

**INTRODUÇÃO**

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma afecção pulmonar caracterizada por obstrução não reversível das vias aéreas.

A obstrução ao fluxo aéreo está geralmente associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada primariamente pelo tabagismo.

A DPOC compromete a estrutura e função pulmonar por danificar progressivamente o tecido pulmonar e as vias aéreas. Isto pode resultar em déficit das reservas ventilatórias, um quadro que piora com alterações das pressões vasculares pulmonares, levando à disfunção do ventrículo direito e produzindo consequências sistêmicas significativas, particularmente ao afetar vasos sanguíneos e musculatura esquelética (Herdy e colaboradores, 2014; GOLD, 2020).

Entre os sintomas mais frequentes nestes pacientes está a dispnéia, que impacta de forma direta a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, sendo considerada um preditor de mortalidade (Martinez, Padua e Filho, 2009).

A prevalência global da DPOC vem aumentando com prevalência média estimada de 13% entre a população maior de 40 anos, decorrente do envelhecimento populacional que resulta numa exposição cumulativa dos riscos (Mathioudakis e colaboradores, 2020).

A espirometria se faz obrigatória no caso de suspeita clínica de DPOC, pois permite a avaliação da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e da relação  $VEF_1/CVF$ . A existência de limitação ao fluxo aéreo é definida pela presença da relação  $VEF_1/CVF$  abaixo de 0,70 após a utilização de broncodilatador (Filho e colaboradores, 2005).

O estadiamento da condição clínica do paciente com DPOC pode ser classificado de acordo com a escala da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Segundo esta, de acordo com os valores obtidos no teste espirométrico, o indivíduo pode se encontrar entre os estágios I-IV (GOLD, 2020; Schettino e colaboradores, 2013).

Neste cenário, a ventilação não invasiva (VNI) emerge como possibilidade terapêutica. A VNI refere-se à aplicação de um suporte ventilatório sem recurso a métodos invasivos (intubação orotraqueal) à via aérea,

sendo utilizada por meio de interfaces (máscaras) que podem ser nasais, faciais, faciais totais e capacetes.

Os principais objetivos da VNI são a diminuição do trabalho respiratório, o repouso dos músculos respiratórios e a melhora das trocas gasosas.

Atualmente, os aparelhos mais frequentemente utilizados na VNI são os regulados por pressão. Entre estes, os denominados de Bilevel Positive Pressure Airway (BiPAP), fornecem uma ventilação por pressão positiva com dois níveis de pressão: um nível de suporte inspiratório (Inspiratory positive airway pressure, IPAP) e um nível de pressão durante a expiração (Expiratory Positive Airway Pressure, EPAP ou PEEP) (Ferreira e colaboradores, 2009).

O exercício físico é indicado no tratamento de pacientes com DPOC, sendo recomendados tanto exercícios do tipo aeróbicos, quanto resistidos e combinações entre estes (Longuini e colaboradores, 2009).

A prescrição de exercícios se mostra eficaz em todos os estágios da doença, induzindo melhora do quadro disautônômico instalado pela DPOC, melhora da função inspiratória, diminuição da sensação de dispneia, aumento da tolerância ao esforço e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, impactando positivamente na funcionalidade e qualidade de vida destes indivíduos. Particularmente em casos mais avançados (GOLD III-IV), o perfil clínico deste paciente pode apresentar restrições ou limitações à prática do exercício devido a desajustes hemodinâmicos e à sensação precoce de dispneia.

Dessa forma, a aplicação de VNI poderia ter um efeito auxiliador, incrementando a prática do exercício.

Portanto, o objetivo do presente estudo é relatar os efeitos da combinação da VNI com dois níveis de pressão positiva e do exercício físico terapêutico supervisionado em pacientes com DPOC.

**MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo tratou-se de uma revisão sistemática guiada conforme as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher e colaboradores, 2009).

Os critérios de inclusão considerados foram: ensaios clínicos, sem restrição de idioma, utilização da VNI do modo bilevel

combinada ao exercício em pacientes diagnosticados com DPOC, sendo a amostra dos estudos composta por adultos e/ou idosos de ambos os sexos. O critério de exclusão foi: pacientes que apresentassem outras doenças associadas ao DPOC.

Os artigos encontrados e incluídos nesta revisão tiveram suas referências listadas para que se pudesse identificar a possibilidade de outros estudos selecionáveis.

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas SciELO, PubMed e PEDro, utilizando os termos do Descritores de Ciências da Saúde (DeCS): exercise tolerance; non-invasive ventilation; COPD.

Estes termos foram utilizados nas combinações COPD AND Exercise tolerance, Non-invasive ventilation AND exercise tolerance, COPD AND exercise tolerance AND non-invasive ventilation. Do mesmo modo os descritores em português e espanhol nas mesmas combinações.

A coleta dos artigos foi realizada no período de dezembro de 2020 a fevereiro de 2021. Os títulos e resumos relevantes para essa revisão foram buscados de acordo com a estratégia mencionada anteriormente.

Cada resumo identificado foi avaliado de forma independente por dois revisores. Caso um dos revisores considerasse uma referência elegível, o texto na íntegra seria obtido para avaliação.

Ambos os revisores avaliaram os artigos completos selecionados, visando identificar a elegibilidade e o preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão. Um

formulário de extração de dados padronizado foi utilizado para tais critérios. Em caso de discordância, um terceiro revisor seria convocado.

Todos os artigos que cumpriram os critérios de inclusão tiveram a sua qualidade metodológica avaliada pela escala da Physiotherapy evidence database (PEDro), sendo aplicada por dois revisores independentes.

Esta escala contém 11 questões que avaliam desde a alocação da amostra até a análise estatística, e a pontuação varia de 0 a 10 (o primeiro item não é pontuado), sendo trabalhos com pontuações menores que 3 considerados de baixa qualidade metodológica (Monseley e colaboradores, 2000).

## RESULTADOS

Foram encontrados 934 trabalhos na PubMed e após serem considerados os critérios de inclusão e exclusão 4 trabalhos foram selecionados.

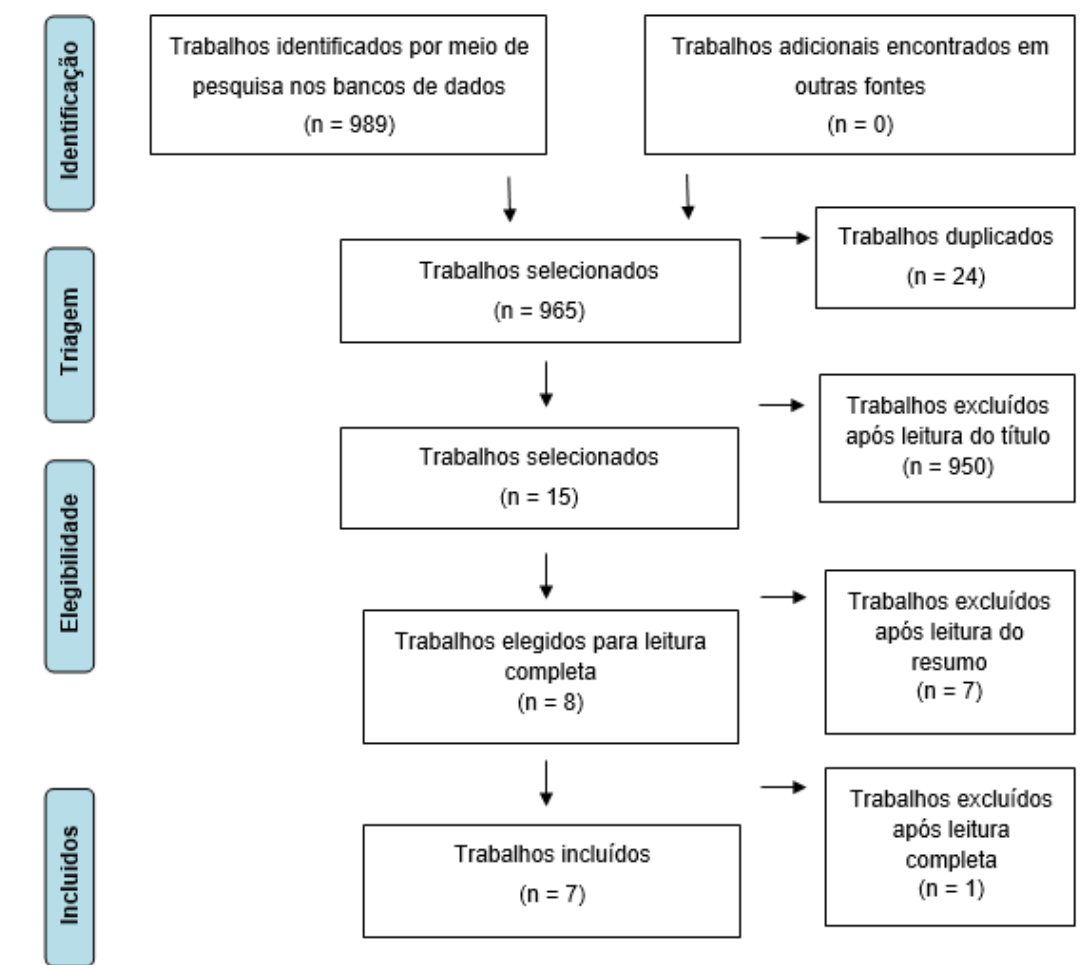
Na SciELO foram encontrados 34 trabalhos, sendo considerados 2 estudos para esta revisão.

Na PEDro foram encontrados 21 estudos sendo selecionado 1 artigo.

Desta forma, um total de 7 artigos foi utilizado para esta revisão.

As referências dos artigos incluídos neste estudo foram listadas, mas nenhum trabalho foi adicionado a esta revisão.

A Figura 1 apresenta o resultado da estratégia de busca



**Figura 1** - Fluxograma PRISMA.

A Tabela 1 apresenta de maneira sucinta as principais características e resultados dos estudos selecionados para esta revisão.

**Tabela 1** - Características dos estudos avaliando a prática de exercícios associada à utilização do bilevel em pacientes com DPOC.

Autor / Tipo de estudo	Amostra	Escala de PEDro	Protocolo	Principais Resultados
Garrot e colaboradores, 2000 Estudo randomizado	n: 37 (homens e mulheres) Idade: 38-84 anos GOLD: III e IV	7	Duração: 2 meses Frequência: 2x/semana Interface: Nasal Modo: Bilevel IPAP: 16 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4 cmH <sub>2</sub> O  GI: dormiu com a VNI e aplicou durante o exercício. GC: utilizou O <sub>2</sub> a baixo fluxo (2L) durante exercício. Treinamento aeróbico (caminhada e cicloergômetro) e exercício resistido (de MMSS). Intensidade: 80% do VO <sub>2</sub> máx	↑ PaO <sub>2</sub> ↑ Pimáx ↑ TC6 ↑ CRDQ ↓ LCADL ↔ HAD

Dirceu e colaboradores, 2006	n: 10 (homens e mulheres)	4	Duração: 6 semanas Frequência: 3x/semana Interface: Nasal Modo: Bilevel IPAP: 10-15 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4 cmH <sub>2</sub> O	↑ Pimáx ↑ Pemáx ↑ TC6 min
Estudo de intervenção	Idade: 55-75 anos		VNI aplicada 30 min antes do exercício	
	GOLD: III e IV			
Toledo e colaboradores, 2007	n: 18 (homens e mulheres)	7	Duração: 3 meses Frequência: 3x/semana Interface: Nasal Modo: Bilevel IPAP: 10-15 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4-6 cmH <sub>2</sub> O	↑ SpO <sub>2</sub> ↓ Dispneia ↑ Pimáx ↓ Lactato ↓ FC ↓ PAS
Estudo randomizado	Idade: 61-77 anos		GI: VNI aplicada durante exercício (esteira por 30 min). GC: Exercício sem uso de VNI. Intensidade: 70% da velocidade atingida no teste ergométrico.	
	GOLD: III e IV			
Borgi-Silva e colaboradores, 2009	n: 42 (homens e mulheres)	7	Duração: não informado Frequência: não informado Interface: Nasal Modo: GI Bilevel /GC PSV IPAP: GI 14 cmH <sub>2</sub> O e GC 3cmH <sub>2</sub> O EPAP: GI 6 cmH <sub>2</sub> O e GC 3 cmH <sub>2</sub> O	↓ FC ↓ Fadigabilidade do quadríceps durante o exercício
Estudo randomizado	Idade: GI 60-76 / GC 56-74 anos		VNI aplicada 30 min antes do exercício (alongamento e teste isocinético para extensão de joelho).	
	GOLD: III e IV			
Marquez-Martin e colaboradores, 2014	n: 45 (homens e mulheres)	7	Duração: 3 meses Frequência: 3x/semana Interface: Nasal Modo: Bilevel IPAP: 10-20 cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4 cmH <sub>2</sub> O	↑ TC6 min ↑ Força muscular periférica ↑ Tolerância ao esforço ↑ BODE ↑ QV ↓ Biomarcadores (IL-8, TNF $\alpha$ , PCR) Melhora nos valores da gasometria
Estudo randomizado	Idade: 64-73 anos		VNI aplicada durante o exercício (treinamento aeróbico com cicloergômetro). Intensidade: 70% do valor de pico	
	GOLD: IV			
Moga e colaboradores, 2015	n:10 (homens e mulheres)	7	Duração: 3 meses Frequência: 2x/semana Interface: Não informada Modo: Bilevel (GI)/PSV(GC) IPAP: GI 14 cmH <sub>2</sub> O e GC 10 cmH <sub>2</sub> O EPAP: GI 4 cmH <sub>2</sub> O e GC 0 cmH <sub>2</sub> O	↑ Tolerância ao exercício ↑ VT ↑ VE ↑ produção de CO <sub>2</sub>
Estudo randomizado	Idade: 62-74 anos		VNI aplicada durante exercício aeróbico (ciclo ergômetro).	
	GOLD: III e IV			
Marrara e colaboradores, 2018	n: 43 (Homens e mulheres)	7	Duração: 3 meses Frequência: 3x/semana Interface: Nasal Modo: Bilevel	↑ TC6m ↑Pimáx ↑Pemáx ↑SpO <sub>2</sub>

Idade: 58-76 anos	IPAP: 8 -14cmH <sub>2</sub> O EPAP: 4-6 cmH <sub>2</sub> O 5min de alongamentos	↑BODE
GOLD: III e IV	5min aquecimento em esteira há 2km/h 30min 70-80% da velocidade do teste cardiopulmonar.	

**Legenda:** GC, grupo controle; GI, grupo intervenção; VNI, ventilação não invasiva; IPAP, inspiratory positive airway pressure; EPAP, expiratory positive airway pressure; PSV, pressão de suporte ventilatório; FC, frequência cardíaca; CO<sub>2</sub>, dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub>, pressão arterial de oxigênio; O<sub>2</sub>, oxigênio; VO<sub>2</sub> máx, consumo máximo de oxigênio; BODE, Body mass index airway Obstruction Dyspnea and Exercise capacity; VE, volume minuto; VT, volume corrente; TC6, teste de caminhada de 6 minutos; QV, qualidade de vida; CRDQ, Chronic Respiratory Disease Questionnaire; LCADL, London Chest Activity of Daily Living Scale; HAD, Hospital Anxiety and Depression; Pimáx, pressão inspiratória máxima; Pemáx, pressão expiratória máxima; PAS, pressão arterial sistólica; SpO<sub>2</sub>, saturação periférica de oxigênio; IL-8, Interleucina 8; TNF $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa; PCR, proteína C reativa; cmH<sub>2</sub>O, centímetros de água; MMSS, membros superiores; ↑, aumentou; ↓, reduziu; ↔, não houve alteração.

## DISCUSSÃO

Esta revisão realizou uma avaliação dos efeitos induzidos por sessões de exercícios combinadas com a utilização de ventilação não invasiva do modo bilevel em pacientes com DPOC.

Pode se observar que a amostra considerada em todos os estudos incluídos nesta revisão foi composta por homens e mulheres não apresentando diferença estatística entre os sexos. É sabido que para o mesmo grau de obstrução das vias aéreas, as mulheres apresentam mais dispneia, maior frequência nos episódios de exacerbação e menor resposta a longo prazo do treinamento físico em comparação com homens.

Não se sabe ao certo o motivo de tal diferença, mas especula-se que os pulmões das mulheres são menores do que os dos homens e exigem, portanto, menor exposição ao tabaco para produzir seus efeitos nocivos.

Entretanto, se forem comparadas as dimensões corporais entre homens e mulheres, estas apresentam outros aspectos reduzidos em relação ao sexo masculino, não sustentando tal hipótese (Celli, 2007; Mangueira e colaboradores, 2009).

Apesar deste importante aspecto, nenhum dos estudos considerados avaliou os dados de homens e mulheres separadamente ou se avaliou não foram observadas diferenças estatísticas entre estes grupos, sendo os dados apresentados em conjunto.

Em relação a idade, a amostra foi composta por indivíduos idosos, exceto o estudo de Garrot e colaboradores, (2000), que incluiu indivíduos a partir dos 38 anos. Essa

variação de idade pode impactar diretamente na resposta do indivíduo à realização do exercício, mesmo estando classificados no mesmo estadiamento da doença, pois indivíduos idosos apresentam redução de funções corporais características da idade que podem piorar o declínio funcional causado pela DPOC.

A partir da quarta década de vida começa a ocorrer uma perda progressiva de massa óssea, cursando com rigidez dos tecidos cartilagosos, tendinosos e ligamentares, e a massa muscular passa a reduzir cerca de 15% a cada década a partir deste marco (Araújo, Bertolini e Junior, 2014).

Vale ressaltar que apesar da grande diferença de idade entre os indivíduos do estudo de Garrot e colaboradores (2000), os benefícios observados foram semelhantes para todos, destacando o benefício da utilização deste protocolo terapêutico mesmo em estágios avançados da doença associado à idade avançada dos pacientes, quando seria esperado pouca ou nenhuma resposta de reversão dos sintomas apresentados.

Todos os trabalhos incluídos nesta revisão utilizaram a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) como classificação da gravidade do quadro de indivíduos com DPOC, através dos resultados da espirometria. Desta forma, é possível descrever, a DPOC em quatro estádios:

Estádio I: DPOC Leve - Caracterizado por limitação do fluxo aéreo leve ( $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $VEF_1 \geq 80\%$  do previsto). Sintomas de tosse crônica e produção de muco podem estar presentes;

Estádio II: DPOC Moderada - Caracterizado por uma piora na limitação do fluxo aéreo ( $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $50\% \leq VEF_1 < 80\%$  do previsto), com falta de ar desenvolvendo-se de maneira típica durante esforço físico, tosse e produção de muco algumas vezes também presentes;

Estádio III: DPOC Grave - Caracterizado por piora adicional da limitação do fluxo aéreo ( $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $30\% \leq VEF_1 < 50\%$  do previsto), aumento da falta de ar, redução da capacidade de exercício físico, fadiga e exacerbações repetidas que quase sempre têm um impacto na qualidade de vida dos pacientes;

Estádio IV: DPOC Muito Grave - Caracterizado por intensa limitação ao fluxo aéreo ( $VEF_1/CVF < 0,70$ ;  $VEF_1 < 30\%$  do previsto ou  $VEF_1 < 50\%$  do previsto associado à presença de insuficiência respiratória crônica.

A amostra dos estudos selecionados para esta revisão foi composta por indivíduos nos estádios III ou IV da DPOC, pois é sabido que estes pacientes se beneficiam mais dos efeitos da VNI (Araújo e colaboradores, 2005).

Todos os estudos incluídos nesta revisão submetem os pacientes a um programa de exercício aeróbico. É sabido que a prática regular de exercício aeróbico promove benefícios como o aumento de concentração de enzimas oxidativas mitocondriais, maior capilarização dos músculos, aumento do limiar anaeróbico e aumento do  $VO_2$  máx (Machado, Corrêa e Rabahi, 2011).

Leite e colaboradores, (2015) submetem 22 pacientes com DPOC a duas sessões de exercício aeróbico em esteira ergométrica e posteriormente avaliou o tempo de trânsito da sacarina (TTS), com intuito de observar se o exercício incrementa o transporte mucociliar nesta população.

Após as sessões, foi observada uma diminuição do TTS, demonstrando que há um aumento do clearance mucociliar, que pode ser explicado pelo aumento da ventilação e fluxo respiratório e alteração da viscosidade do muco nasal durante e após estímulos como a atividade física.

Apenas Garrot e colaboradores, (2000) utilizaram o treinamento resistido associado ao treino aeróbico. Os exercícios resistidos quando prescritos e supervisionados de forma apropriada, apresentam efeitos favoráveis em diferentes aspectos da saúde (força muscular, capacidade funcional, bem-estar psicossocial), além de impacto positivo

sobre fatores de risco cardiovasculares (Calixtre e colaboradores, 2017).

Pacientes com DPOC, não raro, cursam com diminuição da massa muscular e conseqüentemente da força em membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS). Atividades diárias simples que exigem o uso dos MMSS são pouco toleradas, por estarem associadas a alterações ventilatórias e metabólicas significativas.

A simples elevação dos MMSS altera o recrutamento muscular ventilatório e postural, resultando em assincronia toracoabdominal e aumento da sensação de dispneia, impactando a funcionalidade desta população (Ike e colaboradores, 2010).

A VNI tem sido amplamente empregada no programa de reabilitação pulmonar de pacientes com DPOC. É sabido que na forma mais severa da doença, os pacientes apresentam alterações na capacidade residual funcional (CRF), com limitação ao fluxo aéreo e aumento da demanda ventilatória pela hiperventilação, ou durante o exercício, que tornam o tempo expiratório insuficiente para restabelecer o equilíbrio do sistema respiratório.

Assim, este recurso tem o objetivo de reduzir o trabalho dos músculos respiratórios minimizando os efeitos da hiperinsuflação dinâmica, aumentar o volume corrente, diminuir o volume minuto e a frequência cardíaca, aumentar a resistência (endurance) e reduzir os níveis séricos de lactato durante o exercício promovendo melhores níveis de tolerância ao esforço (Araújo e colaboradores, 2005; Braga, Santiago e Santos, 2017).

Pacientes com DPOC apresentam baixa tolerância ao esforço, isto pode ser explicado pela mecânica pulmonar deficiente que estes pacientes possuem, por um aumento da resistência ao fluxo aéreo, aumento da complacência e baixo recuo elástico o que ocasiona aprisionamento de ar (air trapping).

Essa hiperinsuflação torácica muda a conformação do gradil costal horizontalizando as costelas, de modo que o diafragma perde sua forma de cúpula e entra em desvantagem mecânica. As alterações de trocas gasosas pulmonares levam a desequilíbrios da relação ventilação/perfusão, ocorrendo hipoxemia e hipercapnia durante o exercício.

Uma resposta adaptativa da mudança estrutural diafragmática é que as fibras tipo IIa adquirem características de fibras tipo IIb, o que tem como consequência uma anaerobiose

precoce sobrecarregando ainda mais o aparelho respiratório. O nível de citocinas pró inflamatórias se encontra elevado nestes pacientes o que pode resultar em perda de peso.

Além disso, os processos catabólicos predominam sobre os anabólicos impactando diretamente a função da musculatura esquelética e diminuindo a área de secção transversa do músculo.

A nível celular, estes pacientes podem apresentar uma baixa capacidade oxidativa, um déficit de enzimas mitocondriais e diminuição da capacidade do sistema anaeróbico alático, reforçando o predomínio do sistema anaeróbico láctico.

Tal fato resulta em anaerobiose láctica, corroborando com a intolerância ao exercício (Antônio, Gonçalves e Tavares, 2010).

Em contraponto, a elevação da taxa metabólica basal aumenta os níveis de hormônios tireoidianos como triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) que impactam diretamente no volume e na quantidade mitocondrial, melhorando o quadro de intolerância destes pacientes (Gonçalves e colaboradores, 2006).

Um programa de reabilitação pulmonar (RP) para pacientes com DPOC é focado prioritariamente em exercícios aeróbicos e resistidos com o objetivo de devolver a qualidade de vida independente da gravidade da doença.

Atualmente, o uso da VNI vem sendo associado a RP por diminuir o trabalho dos músculos respiratórios, propiciando que estes pacientes tolerem intensidades mais elevadas de exercício, sendo um incremento de um programa de RP.

Pacientes com DPOC apresentam fraqueza na musculatura respiratória. A fadiga dessa musculatura aumenta a atividade nervosa simpática muscular e reduz o fluxo sanguíneo de outras regiões, devido à vasoconstrição adrenérgica.

Essa resposta parece ser mediada pela estimulação metabólica de pequenas fibras aferentes dos tipos III e IV provenientes da musculatura respiratória, especialmente do diafragma, ou seja, a fadiga diafragmática induz uma fadiga sistêmica pela redução do fluxo sanguíneo aos músculos ativos.

A utilização da VNI, por diminuir o trabalho respiratório, favorece o aumento do tempo de exercício em até 14%, provavelmente por inibir o metaborreflexo inspiratório, e isto pode ser observado pela maior distância percorrida no teste de

caminhada de 6 minutos (Ribeiro, Chiappa e Callegaro, 2012).

Garrot, e colaboradores, (2000), e Marrara e colaboradores, (2018) relataram a melhora da Pimáx e da Pemáx.

Tal fato pode ser explicado, pois o treinamento muscular periférico, principalmente com exercícios de cadeia cinética fechada, promove um aumento da liberação de fatores miogênicos e de crescimento na corrente sanguínea, como o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e o hormônio do crescimento.

Smilios e colaboradores, (2007) submetem um grupo de idosos do sexo masculino a um protocolo de exercício composto por 3 séries de 15 repetições a 60% de uma repetição máxima (RM) e observou que houve aumento nos primeiros 15 minutos dos hormônios do crescimento, cortisol e testosterona.

Corroborando, Lewis, LoRusso e Fournier, (1997) injetaram hormônio do crescimento e IGF-I em uma linhagem de ratos adolescentes e puderam observar que houve aumento no anabolismo tecidual, com hipertrofia nas fibras tipo II do diafragma.

Foram incluídos nesta revisão trabalhos que usaram o bilevel como modo de VNI.

Foi observado uma redução nas variáveis hemodinâmicas como a pressão arterial sistólica (PAS) e a FC.

O uso do bilevel é capaz de reduzir a ativação simpática e aumentar o tônus vagal nestes pacientes, mostrando-se superior ao CPAP (continuous positive airway pressure), pois reduz a pós carga, aumenta o débito cardíaco (DC) e o volume sistólico (VS), além de remodelar e melhorar a função do ventrículo esquerdo.

Além disso, a modulação autonômica promovida pela VNI é capaz de gerar uma broncodilatação mecânica que desloca o ponto de igual pressão reduzindo a compressão dinâmica das vias aéreas (Lacerda e colaboradores, 2016; Haruki e colaboradores, 2011).

Borgi-silva e colaboradores, (2009) e Moga e colaboradores, (2015) compararam o bilevel (IPAP + peep) e o PSV, ambos combinados com o exercício para pacientes com DPOC. Nestes estudos, o bilevel mostrou-se superior ao PSV melhorando a tolerância ao exercício, o volume corrente e o volume minuto.



Isto pode ser explicado porque como no bilevel há dois níveis de pressão, o delta de pressão será maior resultando em ganho de volume, com o aumento da ventilação a remoção de CO<sub>2</sub>, reduzindo a hipercapnia e assim, permitindo uma maior tolerância ao exercício.

O uso do IPAP reduz a frequência respiratória o que reflete num aumento do tempo expiratório impactando diretamente na mecânica diafragmática, pois com a redução da hiperinsuflação, há um aumento da zona de oposição do músculo (Faustino, 2007).

Poucos estudos comparam os dois modos ventilatórios, a citar, Scarpinella-Bueno e colaboradores, (2001), que comparou o uso da PSV e do bilevel na exacerbação da DPOC. A amostra deste estudo foi composta por 11 pacientes, alocados de forma aleatória em dois grupos, o PSV utilizou a pressão de suporte de 15 cmH<sub>2</sub>O e o grupo bilevel utilizou IPAP de 20cmH<sub>2</sub>O e EPAP de 5cmH<sub>2</sub>O, não havendo diferença entre os grupos.

Elrazek, (2004), realizou um estudo com metodologia semelhante, mas com pacientes em pós-operatório de cirurgia abdominal e não observou diferenças estatísticas entre os grupos, salientando apenas que o bilevel mostrou-se mais confortável para esta população.

A interface escolhida em todos os trabalhos foi a nasal, dentre suas vantagens podemos citar a redução do risco de aspiração, a possibilidade do paciente poder falar durante a aplicação, menor espaço morto e menor sensação de claustrofobia. É importante salientar que a escolha correta da interface impacta diretamente a efetividade da técnica (Bahammam e colaboradores, 2018).

A DPOC é um distúrbio inflamatório que afeta as vias aéreas. Foi observado que os níveis de mediadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), IL-8, IL-6, TNF apresentam-se elevados nestes pacientes.

Marquez-Martin e colaboradores, (2014) observaram que após a realização do seu protocolo, os níveis destes mediadores diminuiu, isso pode ser explicado pois o treinamento físico sistematizado pode levar a um estado anti-inflamatório local e sistêmico.

Esse ambiente anti-inflamatório viabilizaria a adaptação e, ao mesmo tempo, protegeria o organismo contra o desenvolvimento de patologias inflamatórias crônicas e dos efeitos nocivos da mesma (Queiroz e colaboradores, 2016; Silva e Macedo, 2011).

Pacientes com DPOC apresentam uma hipoxemia crônica que piora quando em atividade. Os mecanismos envolvidos na hipoxemia decorrente do esforço relacionam-se com o desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão, a diminuição da capacidade de difusão e o aumento do shunt pulmonar (áreas perfundidas, mas não ventiladas).

Garrot e colaboradores, (2000) compararam o uso do bilevel e do O<sub>2</sub> a baixo fluxo, ambos combinados com a realização de exercícios e observou uma superioridade dos efeitos com o uso associado da VNI.

Isso pode ser explicado porque o suporte de O<sub>2</sub> não é capaz de reverter o shunt pulmonar, além disso esses pacientes possuem um comprometimento no recuo elástico do pulmão. A oferta de oxigênio apenas contribuiria para a hiperinsuflação dinâmica destes pacientes, o que aumentaria o acúmulo de CO<sub>2</sub> na corrente sanguínea, limitando o exercício. Já com a utilização do bilevel há um incremento tanto no volume pulmonar quanto na capacidade de extração de CO<sub>2</sub> favorecendo a realização da atividade física (Mesquita e colaboradores, 2018).

Dentre as limitações deste estudo, podemos citar a heterogeneidade dos protocolos aplicados, particularmente em relação ao momento ideal para utilização do bilevel. Estudos relatam a aplicação deste recurso antes, durante e após o exercício, não havendo um consenso na literatura sobre o melhor momento para a sua aplicação ou diferenças nos efeitos produzidos pela utilização nestes diferentes momentos.

A prescrição do exercício também se mostra uma problemática, pois poucos estudos desta revisão descreveram o protocolo completo (duração, intensidade, frequência, volume e tipo do exercício).

Segundo o Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM) a prescrição do exercício aeróbico para pacientes com DPOC (GOLD III-IV) deve ser realizado de 3 a 5 vezes na semana podendo ser contínuo ou intervalado, com exercícios leves (30-40% do pico da taxa de trabalho) ou vigorosos (60-80% do pico da taxa de trabalho).

A intensidade leve promove melhora sintomatológica e da qualidade de vida, já a intensidade vigorosa promove maiores adaptações fisiológicas a citar a redução da FC e do VE (ACSM, 2014).

Os exercícios contra resistências podem ser prescritos de 2-3 vezes na semana com pelo menos 48h de intervalo entre as

sessões, sendo 1 serie de 10-15 repetições com intensidade moderada (60-70% de 1RM) para os principais grupos musculares. Estes exercícios podem ser de cadeia cinética aberta ou fechada (ACSM, 2014).

Em relação a qualidade de vida destes pacientes, foi evidenciado que ocorreu uma melhora após a realização do programa de reabilitação, um achado em consonância com a literatura.

Pacientes com DPOC apresentam comprometimento funcional que impacta diretamente na realização de AVD's e consequentemente na qualidade de vida.

Silva e colaboradores, (2015) realizaram um estudo transversal com objetivo de observar se existe correlação no grau de força muscular periférica e respiratória na qualidade de vida desta população.

Foram incluídos 20 pacientes com estadiamento II-IV (GOLD), e concluíram que quanto menor o grau de força muscular pior é a qualidade de vida do indivíduo.

O programa de reabilitação combinado com pressão positiva impacta diretamente no condicionamento muscular destes pacientes, dessa forma melhora a qualidade de vida e a realização de AVD'S (Santos e colaboradores, 2015).

## CONCLUSÃO

A combinação de exercício físico e VNI no modo bilevel demonstra ser uma possibilidade terapêutica promissora para pacientes com DPOC grave e muito grave (GOLD III-IV), trazendo benefícios como redução da dispneia, melhora da saturação de oxigênio e aumento da pressão arterial de oxigênio, redução da pressão arterial sistólica, diminuição da produção e aumento da remoção (clearance) de lactato, além de induzir aumento da força muscular periférica e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, impactando diretamente a qualidade de vida destes pacientes.

Todavia, ainda há necessidade de novas pesquisas acerca do tema.

## REFERÊNCIAS

1-ACSM. American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e prescrição de exercícios. 9ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2014.

2-Antônio, C.; Gonçalves, A.P.; Tavares, A. Pulmonary obstructive chronic disease and physical exercise. Revista Portuguesa de Pneumologia. Vol.16. Num. 4. 2010. p. 649-658.

3-Araújo, A.P.S.; Bertolini, S.M.M.G.; Junior, J.M. Alterações Morfofisiológicas Decorrentes do Processo de Envelhecimento do Sistema Musculoesquelético e suas Consequências para o Organismo Humano. Perspectiva revista online Biológicas e da saúde. Vol. 4. Num.12. 2014. p. 22-34.

4-Araújo, R.B.; Camisasca, M.T.; Britto, R.R.; Parreira, V.F. O uso da ventilação não-invasiva na reabilitação pulmonar em pacientes portadores da doença pulmonar obstrutiva crônica: uma revisão de literatura. Revista Fisioterapia em Movimento. Vol. 18. Num. 1. 2005. p.49-57.

5-Bahammam, A.S.; Singh, T.D.; Gupta. R.; Pandi-Perumal, S.R. Choosing the Proper Interface for Positive Airway Pressure Therapy in Subjects With Acute Respiratory Failure. Respiratory Care Vol. 63. Num. 2. 2018. p.227-237.

6-Borgi-Silva, A.; Di Thommazo, L.; Pantoni, C.B.F.; Mendes, R.G.; Salvini, T.F.; Costa, D. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. Respirology. Vol.14. 2009. p. 537-544.

7-Braga, D.M.; Santiago, M.C.; Santos, M.F. A influência da ventilação não-invasiva na reabilitação pulmonar do DPOC. Revista Científica do Hospital Central do Exército. Num. 1. 2017. p.5-12.

8-Calixtre, E.M.; Nardi, C.G.; Prado, F.A.A.; Mancini, G.F.; Silva, K.F.M.; Almeida, E.; Eto, S.R.R. Avaliação da função cardiopulmonar e da qualidade de vida de pacientes submetidos à ventilação não invasiva associada a um programa de reabilitação. Revista Saúde e Meio Ambiente. Vol. 4. Num. 1. 2017. p.1-18.

9-Celli, B.R. Os fenótipos da doença pulmonar obstrutiva crônica e a sua relevância clínica. Revista Portuguesa de Pneumologia. Vol. 13. Num. 1. 2007. p. 146-150.

10-Elrazek, E.A. Randomized prospective crossover study of biphasic intermittent

positive airway pressure ventilation (BIPAP) versus pressure support ventilation (PSV) in surgical intensive care patients. *Middle East Journal Anaesthesiology*. Vol. 17. Num. 6. 2004. p.1009-1021.

11-Faustino, E.A. Mecânica Pulmonar de Pacientes em Suporte Ventilatório na Unidade de Terapia Intensiva. Conceitos e Monitorização. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. Vol. 19. Num. 2. 2007. p.161-169.

12-Ferreira, S.; Nogueira, C.; Conde, S.; Taveira, N. Ventilação não invasiva. *Revista portuguesa de pneumologia*. Vol. 15. Num. 4. 2009. p. 655-667.

13-Filho, G.; Kritski, A.L.; Cruz, A.A.; Deheinzeln, D.; Schettino, G.; Neder, J.A. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) - Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Vol. 30. Num.1. 2005.

14-Garrot, R.; Mikelsons, C.; Paul, E.; Wedzicha, J. Randomized Controlled Trial of Domiciliary Noninvasive Positive Pressure Ventilation and Physical Training in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol.162. 2000. p. 1335-1341.

15-GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020.

16-Gonçalves, A.; Resende, M.S.; Fernandes, M.L.M.P.; Costa, A.M. Influência dos Hormônios Tireoidianos sobre o Sistema Cardiovascular, Sistema Muscular e a Tolerância ao Esforço: uma Breve Revisão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Vol. 87. Num. 3. 2006. p.45-47.

17-Haruki, N.; Takeuchi, M.; Kaku, K.; Yoshitani, H.; Kuwaki, H.; Tamura, M.; Abe, H.; Okazaki, M.; Tsutsumi, A.; Otsuji, Y. Comparison of acute and chronic impact of adaptive servo-ventilation on left chamber geometry and function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. Vol. 13. Num. 10. 2011. p.1140-1146.

18-Herdy, A.H.; López-Jiménez, F.; Terzic, C.P.; Milani, M.; Stein, R.; Carvalho, T.; Serra, S.; Araujo, C.G.; Zeballos, P.C.; Anchique, C.V.; Burdiat, G.; González, K.; González, G.; Fernández, R.; Santibáñez, C.; Rodríguez-Escudero, J.P.; Ilaraza-Lomelí, H. *Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular*. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. Vol. 103. Num. 2. 2014. p. 1-26.

19-Ike, D.; Jamami, M.; Marino, D.M.; Ruas, G.; Pessoa, V.D.; Di Lorenzo, V.A.P. Efeitos do exercício resistido de membros superiores na força muscular periférica e na capacidade funcional do paciente com DPOC. *Fisioterapia e Movimento*. Vol. 23. Num. 3. 2010. p.429-437.

20-Lacerda, D.; Costa, D.; Reis, M.; Gomes, E.L.F.D.; Costa, I.P.; Silva, A.B.; Marsico, A.; Stirbulov, R.; Arena, R.; Sampaio, L.M.M. Influence of bilevel positive airway pressure on autonomic tone in hospitalized patients with decompensated heart failure. *The Journal of Physical Therapy Science*. Vol. 28. Num. 1. 2016. p.1-6.

21-Leite, M.R.; Ramos, E.M.C.; Freire, A.P.C.F.; Silva, B.S.A.; Nicolino, J.; Toledo, A.C.; Vanderlei, L.C.M.; Ramos, D. Efeito agudo do exercício aeróbio em diferentes intensidades no transporte mucociliar de pacientes com DPOC. *Repositório Institucional UNESP*. Vol.48. Num. 6. 2015. p.523-532.

22-Lewis, M.I.; LoRusso, T.J.; Fournier, M. Anabolic influences of insulin-like growth factor I and/or growth hormone on the diaphragm of young rats. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 82. Num. 6. 1997. p.1972-78.

23-Longuini, A.F.A.; Raimundo, D.A.; Regueiro, E.M.G.; Di Lorenzo, V.A.P.; Jamami, M. Efeitos do treinamento físico em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Fisioterapia e Movimento*. Vol. 22. Num. 4. 2009. p.519-526.

24-Machado, F.R.L.; Corrêa, K.S.; Rabahi, M.F. Efeitos do exercício físico combinado na dispnéia, capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com DPOC em uma clínica privada. *ASSOBRAFIR Ciência*. Vol. 2. Num.2. 2011. p.19-28.

25-Mangueira, N.M.; Viegas, I.L.; Mangueira, M.A.M.M.; Pinheiro, A.N.; Costa, M.R.S.R.

Correlação entre parâmetros clínicos e qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com DPOC. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Vol. 35. Num. 3. 2009. p. 248-255.

26-Marquez-Martín, E.; Ruiz, F.O.; Ramos, P.C.; López-Campos, J.L.; Azcona, B.V.; Cortés, E.B. Randomized trial of non-invasive ventilation combined with exercise training in patients with chronic hypercapnic failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Elsevier*. Vol.108. 2014. p.1741-1751.

27-Marrara, K.T.; Di Lorenzo, V.A.P.; Jaenisch, R.B.; Cabiddu, R.; Oliveira Sato, T.; Mendes, R.G.; Oliveira, C.R.; Costa, D.; Borghi-Silva, A. Noninvasive ventilation as an important adjunct to an exercise training program in subjects with moderate to severe COPD. *Respiratory Care*. Vol. 63. Num. 11. 2018. p.1388-1398.

28-Martinez, J.A.B.; Padua, A.I.; Filho, J.T. Dispneia. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*. Vol. 37. Num. 1. 2009. p.199-207.

29-Mathiodakis, A.G.; Vanfleteren, L.E.G.W.; Lahousse, L.; Higham, A.; Allinson, J.P.; Gotera, C. Current developments and future directions in COPD. *European Respiratory Review*. Vol. 29. Num. 1. 2020. p.1-12.

30-Mesquita, C.B.; Knaut, C.; Caram, L.M.O.; Ferrari, R.; Bazan, S.G.Z.; Godoy, I.; Tann, S.E. Impacto da adesão à oxigenoterapia de longa duração em pacientes com DPOC e hipoxemia decorrente do esforço acompanhados durante um ano. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Vol. 44. Num. 5. 2018. p.390-397.

31-Moga, A.M.; Marchie, M.; Saey, D.; Spahija, J. Bi-level Positive Airway Pressure (BiPAP) with Standard Exhalation Valve Does Not Improve Maximum Exercise Capacity in Patients with COPD. *Journal COPD*. Vol. 12. 2015. p. 46-54.

32-Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. Vol. 6. Num. 7. 2009. p. 1-6.

33-Monseley, A.M.; Herbert, R.D.; Sherrington, C.; Maher, C.G. The Extent and Quality of Evidence in Neurological Physiotherapy: An Analysis of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Brain Impairment*. Vol. 1. Num. 2. 2000. p. 130-140.

34-Queiroz, C.F.; Lemos, A.C.M.; Bastos, M.L.S.; Neves, M.C.L.C.; Camelier, A.A.; Carvalho, N.B.; Carvalho, E.M. Perfil inflamatório e imunológico em pacientes com DPOC: relação com a reversibilidade do VEF1. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. Vol. 42. Num. 4. 2016. p.241-247.

35-Ribeiro, J.P.; Chiappa, G.R.; Callegaro, C.C. Contribuição da musculatura inspiratória na limitação ao exercício na insuficiência cardíaca: mecanismos fisiopatológicos. *Revista Brasileira de Fisioterapia* Vol.16. Num. 4. 2012. p.261-267.

36-Santos, K.; Karloh, M.; Gulart, A.A.; Munari, A.B.; Mayer, A.F. Relação entre força muscular periférica e respiratória e qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Medicina, Ribeirão Preto*. Vol. 48. Num. 5. 2015. p.417-424.

37-Scarpinella-Bueno, M.A.; Rodrigues, M.; Hoelz, C.; Amado, V.M.; Barbas, C.S.V.; Knobel, E. Pressure support ventilation versus bilevel positive airway pressure for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Critical Care*. Vol.5. Num. 3. 2001.p.44.

38-Schettino, C.D.S.; Deus, F.C.C.; Gonçalves, A.A.V.; Wallace, E. Relação entre DPOC e Doença Cardiovascular. *Revista Pulmão*. Vol. 22. Num. 2. 2013. p.19-23.

39-Silva, B.S.A.; Gobbo, L.A.; Freire, A.P.C.F.; Trevisan, I.B.; Silva, I.G.; Ramos, E.M.C. Efeitos de um treinamento resistido com tubos elásticos sobre a força muscular, qualidade de vida e dispneia de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Journal Physio Education*. Vol. 27. 2015. p.1-14.

40-Silva, F.O.C.; Macedo, D.V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: Uma visão geral. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. Vol. 13. Num. 4. 2011. p.320-328.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

41-Smilios, I.; Pilianidis, T.; Karamouzis, M.; Parlavantzas, A.; Tokmakidis, S.P. Hormonal Responses after a Strength Endurance Resistance Exercise Protocol in Young and Elderly Males. *International Journal of Sports Medicine*. Vol. 28. 2007. p.401-406.

42-Toledo, A.; Borghi-Silva, A.; Sampaio, L.M.M.; Ribeiro, K.P.; Baldissera, V.; Costa, D. The impact of non-invasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics*. Vol. 1. Num. 2. 2007. p. 113-120.

E-mail dos autores:

[po.soares@gmail.com](mailto:po.soares@gmail.com)

[anaquenia.silva@gmail.com](mailto:anaquenia.silva@gmail.com)

Autor correspondente:

Ana Quenia Gomes da Silva Allahdadi.

Avenida Reitor Miguel Calmon, SN.

Instituto de Ciências da Saúde, Sala 304.

Departamento de Biorregulação.

Vale do Canela, Salvador, Bahia, Brasil.

CEP: 40110-902.

Telefone: +55 71 3283 8908

+55 71 98686 2010

Recebido para publicação em 17/03/2021

Aceito em 04/04/2021