

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO EM INTENSIDADE LEVE E MODERADA  
NAS CONCENTRAÇÕES DE ADIPOCITOCINAS EM INDIVÍDUOS APÓS  
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA FASE CRÔNICA**

**Belo Horizonte**

**2021**

**Marcus Vinícius de Oliveira Limones**

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO EM INTENSIDADE LEVE E MODERADA  
NAS CONCENTRAÇÕES DE ADIPOCITOCINAS EM INDIVÍDUOS APÓS  
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA FASE CRÔNICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Neurociências (PPGN) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo.

Coorientador: Prof. Dr. Albená Nunes da Silva

**Belo Horizonte**

**2021**

043      Limones, Marcus Vinícius de Oliveira.  
Efeitos do treinamento aeróbio em intensidade leve e moderada nas concentrações de adipocitocinas em indivíduos após acidente vascular encefálico na fase crônica [manuscrito] / Marcus Vinícius de Oliveira Limones. – 2020.

81 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo. Coorientador: Prof. Dr. Albená Nunes da Silva.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Adiponectina. 4. Resistina. 5. Leptina. 6. Exercício Físico. I. Scalzo, Paula Luciana. II. Silva, Albená Nunes da. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBIO EM INTENSIDADE LEVE E MODERADA NAS CONCENTRAÇÕES DE ADIPOCITOCINAS EM INDIVÍDUOS APÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO NA FASE CRÔNICA**

**MARCUS VINÍCIUS DE OLIVEIRA LIMONES**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS.

Aprovada em 17 de dezembro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Paula Luciana Scalzo - Orientador

UFMG

Prof(a). Albená Nunes da Silva - Coorientadora

UFOP

Prof(a). Lucas Miranda Kangussu Gomes Oliveira

UFMG

Prof(a). Luciene Bruno Vieira

UFMG

Belo Horizonte, 17 de dezembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Paula Luciana Scalzo, Professora do Magistério Superior**, em 18/12/2020, às 11:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Miranda Kangussu Gomes Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 18/12/2020, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Bruno Vieira, Professora do Magistério Superior**, em 21/12/2020, às 10:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Albená Nunes da Silva, Usuário Externo**, em 28/12/2020, às 10:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0479779** e o código CRC **97C37327**.

---

A Jesus, por amor. A minha família, por tudo.

## AGRADECIMENTOS

O amor me explicou tudo. Com essa frase dou início ao meu agradecimento, pois assim que conheci o verdadeiro amor de Deus por mim eu consegui entender o real significado da vida e começou uma nova jornada. Por esse amor que é inexplicável, mas ao mesmo tempo me explicou tudo, eu agradeço a Deus de todo meu coração.

À minha orientadora Paula Luciana Scalzo, que apostou em mim e não desistiu, mesmo com vários percalços no caminho, sempre esteve ao meu lado. Obrigado Paula, por ser essa pessoa alegre, amorosa, divertida e que sempre demonstrou muito carinho, paciência e dedicação por mim.

À minha família que foi para mim o maior presente de Deus. Agradeço a eles por todo apoio, força, puxões de orelha, carinho, amor e dedicação.

Ao meu padrinho Giuliano, por ser meu pai.

À Dani, por ser uma mãe que me deu muitos não, mas que foram os não que me deram liberdade, caráter, carinho, disciplina, juízo e muito amor.

À minha mãe Elenice, por ser meu coração, pelo seu jeito alegre e espontâneo, que sempre rezou por mim e me apoiou em todos os momentos, me ensinou a ser um homem e me deu o maior exemplo de humildade que eu poderia ter.

Ao meu pai, que está no céu, me ensinou o que é honestidade. Sempre me protegeu e cuidou de mim, me deu um amor tão grande que eu o sinto após a sua partida.

Aos meus tios/ avós/ pais, Lucinda e Argemiro. Se não fossem por vocês, não alcançaria voos tão longos, vocês foram o amor, a força, esperança e a base para tudo em minha vida. Mesmo que se eu usasse todas as formas de comunicações que já existiram na terra, não conseguiria expressar meu amor e gratidão por vocês.

À tia Lu por ser o sorriso e a sabedoria, a diversão e a seriedade, por todo sacrifício, apoio e colo.

À minha Fernanda, meu amor. Chegou no meio do caminho e bagunçou tudo, mas me deu o sopro de vida que eu precisava, me ensinou a amar, a ser feliz e ver que eu posso ser o melhor de mim todos os dias.

Aos meus amigos, Wendel e Ian, obrigado por todas as aventuras vividas.

À minha pequena Alice, que veio ao mundo e inundou meu coração de amor.

À UFMG, por me abrir as portas para estudar nesse local incrível, cheio de vivências, aprendizados e conhecimento

## RESUMO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é um problema de saúde pública em todo o mundo, representando a segunda causa mais comum de morte e uma das principais causas de incapacidades em adultos. As adipocitocinas, que são moléculas bioativas produzidas pelo tecido adiposo (TA), estão associadas aos fatores de risco e à patogênese do AVE. Essas moléculas são capazes de regular muitos processos biológicos de maneira autócrina, parácrina e endócrina. As concentrações periféricas das adipocitocinas podem ser moduladas pelo exercício físico, mas não há investigações em indivíduos pós AVE. Assim, o objetivo principal desse estudo foi investigar o efeito de um programa de treinamento aeróbico na concentração de adipocitocinas (adiponectina, resistina e leptina) em indivíduos pós AVE na fase crônica. Trinta indivíduos sedentários ou insuficientemente ativos completaram o protocolo de treinamento. Foram divididos em dois grupos: um grupo de baixa intensidade (GBI) (n=16, 56,2±9,4 anos) e um grupo de moderada intensidade (GMI) (n=14, 57,6±7,2 anos). Trinta e seis sessões foram realizadas durante 12 semanas, três sessões por semana, durante 40 minutos por sessão. A intensidade no GBI ficou abaixo de 40% e no GMI ficou entre 60% e 80% da frequência cardíaca (FC) de reserva, com base na FC máx (determinada a partir do teste cardiopulmonar). A progressão da intensidade do treinamento foi realizada de acordo com a percepção subjetiva do esforço e das respostas da FC e da pressão arterial. O ensaio imunoenzimático foi usado para medir as concentrações séricas de adipocitocinas antes e após o treinamento. As características sociodemográficas, condições clínicas e concentrações basais das adipocitocinas foram semelhantes em ambos os grupos. Os resultados mostraram redução nas concentrações de leptina apenas para o GMI (p = 0,020). Não houve mudança nas concentrações de adiponectina e resistina. Houve correlação entre as concentrações de leptina e o índice de massa corporal (IMC) ( $r_s = 0,513$ , p = 0,004). Considerando a relação entre a leptina e os processos proinflamatórios, trombóticos e aterogênicos, que estão implicados na patogênese do AVE e na recorrência de novos eventos, esses dados são relevantes e sugerem que o perfil da leptina pode ser influenciado pelo tipo de intervenção e que a intensidade do exercício deve ser considerada nessa população. Essas informações podem ser utilizadas para nortear a tomada de decisão clínica e a escolha de estratégias de reabilitação nessa população, assim como facilitar ações que promovam a saúde pública. A diferença dos resultados do presente estudo para adiponectina e resistina e outros estudos da literatura pode ser justificada por fatores como o tipo de treinamento, a intensidade, o quadro clínico, a idade dos indivíduos e a história de doenças prévias. Portanto, são necessários estudos que investiguem diferentes tipos de protocolos, tempos de intervenção e com maior número de participantes com AVE.

**Palavras chaves:** Acidente Vascular Encefálico, Adipocitocinas, Exercício Físico



## ABSTRACT

Strokes are a public health problem worldwide, representing the second most common cause of death and a major cause of disability in adults. Adipocytokines, bioactive molecules produced by adipose tissue (AT), are associated with the risk factors and pathogenesis of strokes. These molecules are able to regulate many biological processes in an autocrine, paracrine, and endocrine manner. Peripheral levels of the adipocytokines can be modulated by physical exercise, but no studies have been reported in post-stroke individuals. Thus, the present study sought to investigate the effect of an aerobic training program on the concentration of adipocytokines (adiponectin, leptin, and resistin) in chronic post-stroke individuals. Thirty sedentary or insufficiently active individuals completed the protocol training. They were divided into two groups: low intensity group (LIG) (n= 16, 56.2±9.4 years;) and moderate intensity group (MIG) (n=14, 57.6±7.2 years). Thirty-six sessions were performed over a 12-week period, three sessions per week, for 40 minutes per session. The intensity in the LIG was below 40%, while in the MIG it was between 60% and 80% of the reserve heart rate (HR), based on the HR max (determined by the cardiopulmonary exercise test). The progression of the training intensity was performed according to the subjective perception of effort and the HR and blood pressure responses. Immunoenzymatic assay was used to measure serum adipocytokine concentrations before and after training. Sociodemographic characteristics, clinical conditions, and basal concentrations of adipocytokines were similar in both groups. The results showed a reduction in leptin concentrations only for MIG ( $p = 0.020$ ). No change was found in adiponectin and resistin concentrations. A correlation was also observed between leptin concentrations and body mass index (BMI) ( $r_s = 0.513$ ,  $p = 0.004$ ). Considering the relationship between leptin and inflammatory, thrombotic, and atherogenic processes, which are found in the pathogenesis of strokes and the recurrence of new events, these data are relevant and suggest that the profile of leptin may be influenced by the type of intervention and that the intensity of exercise should be considered in this population. This information can be used to guide clinical decision-making and the choice of rehabilitation strategies in this population, as well as to facilitate actions that promote public health. The difference in the results of the present study for adiponectin and resistin and other studies in the literature can be justified by such factors as the type of training, the intensity of exercise, the clinical condition, the age of the individuals, and the history of previous diseases. Therefore, future studies conducted with a greater number of participants who have suffered a stroke are necessary to investigate different types of protocols and time of intervention.

**Key words:** Stroke, Adipocytokines, Physical Exercise

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Epidemiologia do AVE no mundo. ....	16
<b>Figura 2</b> – Correlação entre as concentrações basais de leptina e o IMC .....	51
<b>Figura 3</b> – Concentrações de adiponectina (pg/ml) antes e após a intervenção no grupo de baixa intensidade (GBI) e no grupo de moderada intensidade (GMI) .....	52
<b>Figura 4</b> – Concentrações de leptina (pg/ml) antes e após a intervenção no grupo de baixa intensidade (GBI) e no grupo de moderada intensidade (GMI) .....	53
<b>Figura 5</b> – Concentrações de resistina (pg/ml) antes e após a intervenção no grupo de baixa intensidade (GBI) e no grupo de moderada intensidade (GMI) .....	54

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b> – Níveis de intensidade de exercício .....	22
<b>Quadro 2</b> – Exercícios físicos aeróbicos e seu impacto no AVE .....	25
<b>Quadro 3</b> – Adipocitocinas e suas funções .....	27
<b>Tabela 1</b> – Características demográficas e clínicas dos participantes .....	50
<b>Tabela 2</b> – Concentração de adipocitocinas antes e após a intervenção para o grupo de baixa intensidade (GBI) e grupo de moderada intensidade (GMI). .....	52

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ACSM - *American College of Sports Medicine*  
AgRP – Proteína relacionada ao gene agouti  
AHA - *American Heart Association*  
APN - KO Deficiência de adiponectina  
ATP - Trifosfato de adenosina  
AVD - Atividade de vida diária  
AVE - Acidente Vascular Encefálico  
AVC - Acidente Vascular Cerebral  
DM - *Diabetes mellitus*  
CART - cocaína anfetamina  
CHR - Hormônio liberador de corticotropina  
ELISA - *Enzyme linked immuno sorbent assay*  
ERO - Espécies reativas de oxigênio  
FC - Frequência cardíaca  
FC<sub>Max</sub> - Frequência cardíaca máxima  
GBI - Grupo de baixa intensidade  
GMI - Grupo de moderada intensidade  
HAS - Hipertensão arterial sistêmica  
HMW - *High molecular weight* (alto peso molecular)  
IL - Interleucina  
IMC - Índice de massa corporal  
LepR – Receptor de Leptina  
MCH - Hormônio concentrador de melanina  
MEEM - Mini exame do estado mental  
NF –  $\kappa$ B- Fator nuclear Kappa  
NPY - Neuropeptídeo Y  
OBRa – Receptor de leptina a  
OBRb – Receptor de leptina b  
PA - Pressão arterial  
PCR - Proteína C reativa  
POMC - Proopiomelanocortina

PSE - Percepção subjetiva ao esforço

PVN – Núcleo paraventricular

RELMs - *Member of resistin like molecular* (moléculas semelhantes a resistina)

RNA<sub>m</sub> - Acido ribonucleico mensageiro

SM - Síndrome metabólica

SNC - Sistema nervoso central

SpO<sub>2</sub> - Saturação de oxigênio

TA - Tecido adiposo

TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral

VO<sub>2</sub> - Volume de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>1.1 Apresentação Geral do Estudo</b> .....	12
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
<b>2.1 Epidemiologia</b> .....	15
<b>2.2 Etiologia</b> .....	17
<b>2.3 Quadro Clínico</b> .....	18
<b>2.4 Atividade física e Exercício físico</b> .....	20
<b>2.4.1 Exercício Físico Aeróbico</b> .....	20
<b>2.4.2 Exercício Físico e AVE</b> .....	23
<b>2.5 Tecido adiposo e Adipocitocinas</b> .....	26
<b>2.5.1 Adiponectina</b> .....	29
<b>2.5.2 Leptina</b> .....	31
<b>2.5.3 Resistina</b> .....	34
<b>2.6 Adipocitocinas e AVE</b> .....	40
<b>2.7 Adipocitocinas e Exercícios</b> .....	40
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	42
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	43
<b>4.1 Objetivos Gerais</b> .....	43
<b>4.2 Objetivos Específicos</b> .....	43
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	44
<b>5.1 Participantes</b> .....	44
<b>5.1.1 Critério de Elegibilidade</b> .....	44
<b>5.1.2 Caracterização da amostra</b> .....	45
<b>5.2 Adipocitocinas</b> .....	45
<b>5.3 Protocolo de Intervenção</b> .....	47
<b>5.4 Análise Estatística</b> .....	48
<b>RESULTADOS</b> .....	50
<b>DISCUSSÃO</b> .....	55
<b>CONCLUSÃO</b> .....	60
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	61

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Apresentação Geral do Estudo

O Acidente Vascular Encefálico (AVE), também conhecido como Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou ainda derrame cerebral, é definido como “um comprometimento neurológico focal (ou às vezes global) de início súbito, com duração de mais de 24 horas (ou que leva à morte) e de origem vascular presumida” (WHO, 2006). Tem uma alta taxa de prevalência, afetando cerca de uma a cada quatro pessoas no mundo. Corresponde à segunda causa de mortes e à terceira causa de incapacidade no mundo (GBD, 2016).

Diversos fatores de risco estão associados ao AVE e esses fatores podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Os fatores modificáveis podem ser divididos em condições médicas (como hipertensão arterial sistêmica - HAS, diabetes *mellitus* - DM, cardiopatia e dislipidemia) e comportamentais (como estilo sedentário, obesidade, alcoolismo, tabagismo e consumo de drogas) (LABARTHE; DUNBAR, 2011). Dentre os fatores não modificáveis podem ser citados a idade, raça e sexo (BOHEME; ESENWA; ELKING, 2017). Os fatores genéticos têm um destaque especial, sendo apresentado nos dois grupos, pois a cada dia aumenta o número de evidências que relacionam a interação do gene com o ambiente, fazendo com que o componente genético seja considerado como potencialmente modificável com a prática de exercícios físicos e bons hábitos alimentares (FABRE *et al.*, 2018).

Outro importante fator de risco que está associado ao AVE, assim como outras doenças crônicas, que por sua vez, podem aumentar a predisposição ao AVE é a obesidade. O alto índice de gordura está relacionado a doenças como HAS, DM e dislipidemias (WALKER; RIM; ASCHERIO, 1996; SUK *et al.*, 2003;). Uma revisão sistemática realizada pelo *Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases* (2014), ao analisar dados de 1,8 milhões de indivíduos de 97 estudos, constatou que o efeito do índice de massa corporal (IMC), sendo esta medida intimamente ligada aos graus de sobrepeso e obesidade, foi responsável por 76% dos

casos de AVE. Um outro índice indicado por esse estudo é que a relação cintura quadril está mais relacionada a um risco de AVE (BOHEME; ESENWA; ELKING, 2017). No entanto, o aumento do IMC está associado a outros fatores de risco potencialmente causadores do AVE tais como, HAS e DM (WALKER *et al.*, 1996; SUK *et al.*, 2003).

Somado ao fato de a obesidade já ser um fator de risco individual para o acometimento do AVE, a síndrome metabólica (SM) aumenta ainda mais as chances de ocorrer esse evento cerebrovascular (RODRIGUEZ *et al.*, 2009). A SM engloba alguns fatores de riscos que podem ser causados primordialmente pelo aumento do peso e circunferência abdominal, HAS e DM (WANG *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2006). Estudos mostraram que essa associação entre o AVE e a SM pode chegar ao dobro do risco de uma pessoa ter um evento isquêmico, ao passo que a gravidade e o número de fatores de risco associados a SM aumentem (KOREN; GOLDBOURT; TANNE, 2005; NAJARIAN *et al.*, 2006).

Atualmente sabe-se que o tecido adiposo (TA) é um órgão importante, metabolicamente ativo, que secreta adipocitocinas, também denominadas adipocinas. As adipocinas são importantes em processos metabólicos, imunes e neuroendócrinos relacionados e possui uma relação direta com a obesidade e sedentarismo (MAC DOUGALD; BURANT, 2007) e com processos inflamatórios e ateroscleróticos (RAJPATHAK *et al.*, 2011; JITENDER *et al.*, 2017). Dentre as adipocitocinas, a adiponectina, a leptina e a resistina estão intimamente relacionadas com os casos de AVE (KOCHANOWSKI *et al.*, 2012). Essa relação justifica-se já que essas adipocitocinas estão implicadas no aumento da pressão sanguínea, resistência à insulina, agregação plaquetária, trombose, inflamação vascular, ativação endotelial, promovendo assim, danos como disfunção endotelial e inflamação sistêmica, aumentando a chance de aterosclerose, e conseqüentemente, o desenvolvimento de um AVE (RAJPATHAK *et al.*, 2011; KOCHANOWSKI *et al.*, 2012; MENON; KRISHNAN, 2018).

Estudos apontam que o exercício físico pode atuar na prevenção e no tratamento de



doenças, principalmente de doenças crônicas relacionadas a fatores inflamatórios como aterosclerose, SM e AVE (PETERSEN; PEDERSEN, 2005; GLEESON *et al.*, 2011; MYERS; KOKKINOS; NYELIN, 2019). A Associação Americana do Coração (AHA, do inglês, *American Heart Association*) recomenda que o exercício físico aeróbico seja feito de forma regular e com intensidade moderada para prevenção e tratamento do AVE (WINSTEIN; STEIN; ARENA, 2016). Ainda segundo *guidelines* publicados por estes mesmo autores, o exercício físico aeróbico tem como função promover uma melhora em diferentes parâmetros, como força muscular, resistência e condicionamento cardiovascular, funções cognitivas, dentre outros que compreendem o bem estar biopsicossocial (HASAN *et al.*, 2016; RUEGSEGGER; BOOTH, 2018; PIERCY *et al.*, 2018).

Indivíduos que tiveram um primeiro AVE têm um grande risco de ter um segundo evento, além de aumentar o risco de sofrer de novas doenças, como por exemplo, doenças cardíacas que é a causa de mortes mais comum nesse grupo (ROGER *et al.*, 2011). Sendo assim, o exercício físico aeróbico como intervenção após o AVE é de extrema importância para reabilitação dos indivíduos acometidos (PANG *et al.*, 2013; CONSTANS; PIN-BARRE *et al.*, 2016). Os estudos têm mostrado que indivíduos pós AVE conseguem tolerar e realizar programas de intervenção aeróbica (TEIXEIRA *et al.*, 1999; DUNCAN *et al.*, 2003; PANG *et al.*, 2005; OVANDO *et al.*, 2010).

Nesse contexto, considerando a relação entre adipocitocinas e o AVE (KOCHANOWSKI *et al.*, 2012; KRISHNAN, 2018) e sua possível modulação por meio do exercício físico (SAKURAI *et al.*, 2017; GONZALEZ-GIL; ELIZONDO-MONTEMAYOR, 2020), o objetivo desse estudo foi investigar o efeito de um programa de treinamento aeróbico, durante 12 semanas, em baixa intensidade (GBI, grupo de baixa intensidade) e em moderada intensidade (GMI, grupo de moderada intensidade) na concentração de adipocitocinas (adiponectina, resistina e leptina) em indivíduos pós AVE na fase crônica.

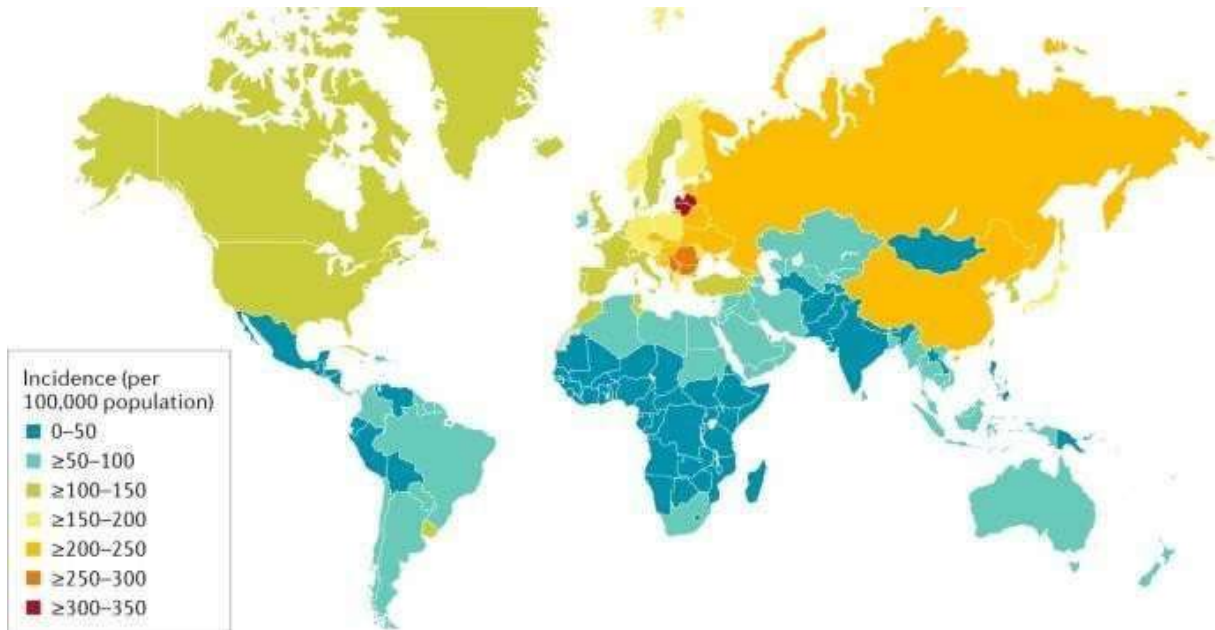
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia

O AVE é responsável por uma alta taxa de morbimortalidade no mundo, afetando cerca de 13,7 milhões de pessoas (GBD, 2019), sendo a segunda maior em nível mundial e a maior prevalência entre as doenças neurológicas e representando cerca de 6,7 milhões de óbitos em 2016 (ROBBINS *et al.*, 2013; OPAS/OMS, 2016). Nos Estados Unidos, o AVE representa a maior causa de incapacidade em adultos e a quinta causa de morte no país, representando aproximadamente 800.000 casos por ano (ROGER *et al.*, 2011).

Estudos estimam que 1 a cada 4 adultos sofrem um AVE, sendo que há, atualmente, cerca de 80 milhões de sobreviventes, que são o foco de estratégias de prevenção, uma vez que são considerados população de alto risco (FEIGIN *et al.*, 2018; WSO, 2019). A análise dos dados mostra que ao longo dos anos os números relacionados a incidência e prevalência de AVE evoluíram. Em 2016, a incidência foi de 9,5 milhões de casos no mundo todo relacionados ao evento isquêmico (FEIGIN *et al.*, 2018; GBD, 2019). Em 2017 houve, aproximadamente, 2,7 milhões de óbitos registrados (GBD, 2018).

A incidência global de AVE diminuiu no período de 1990 a 2013 (FEIGIN *et al.*, 2015). No entanto, a prevalência de casos teve um ligeiro aumento no período de 1990 a 2013, primeiramente no período de 1990 a 2005. Esse aumento foi observado, porém diminuiu de 2005 a 2013, mostrando um aumento na prevalência, mas sem diferença estatisticamente significativa (FEIGIN *et al.*, 2015). As razões para essa mudança na prevalência estão relacionadas a reduções da mortalidade, aumento da prevenção e cuidados básicos e melhores métodos de diagnóstico, sendo essa explicação também relacionada ao fato de países ricos conseguirem esses resultados mais rapidamente quando comparados a países emergentes (KRISHNAMURTHI *et al.*, 2013).



**Figura 1:** Epidemiologia do AVE no mundo. Fonte: Campbell *et al.*, 2019

No Brasil, o AVE é a principal causa de morte, internações e de incapacidade parcial ou completa. Em 2009, o DATASUS publicou que houve 160.621 internações e 51,8 óbitos por 100.000 habitantes como resultado de doenças cerebrovasculares. Em 2011, Carvalho e colaboradores mostraram que a prevalência no Brasil, entre um grupo de estudo de 2407 pacientes, foi maior no sexo feminino com 51,8%. A pesquisa nacional de saúde mostrou que há aproximadamente 2.231.000 pessoas com AVE, sendo 568.000 com incapacidade grave (BENSENOR *et al.*, 2015).

Apesar de liderar os índices de incidência e prevalência de mortalidade no Brasil, um estudo analisando a tendência da mortalidade causada pelo AVE no século XXI, no território nacional, demonstrou que entre 2001 e 2009 houve uma queda na mortalidade nas faixas etárias estudadas e em ambos os sexos (GARRITANO, 2012). Uma das possíveis explicações para essa diminuição no índice de mortalidade é a melhora na distribuição de renda no país, impactando nas condições socioeconômicas, acesso à informação sobre os fatores de riscos envolvidos na etiologia da doença e atenção primária à saúde com enfoque na prevenção (CARVALHO *et al.*, 2011).

Essas taxas expressam a transição demográfico-epidemiológica com o envelhecimento populacional associado a um estilo de vida que determina o aumento dos fatores de risco para doenças crônico-degenerativas, entre as quais destacam-se o DM, a HAS e a obesidade (SINNET; WHITE, 2011).

## 2.2 Etiologia

O AVE resulta de alterações metabólicas e traumáticas nos vasos sanguíneos que irrigam o encéfalo ou o cérebro (nesse caso, também denominado AVC). Três causas possíveis são descritas como principais: oclusão trombótica, oclusão embólica e ruptura vascular. O AVE trombótico e embólico determinam a diminuição de oxigênio e nutrientes para a região suprida pelo vaso sanguíneo afetado, correspondendo a 87% dos casos de AVE (DONNAN *et al.*, 2008). Já o AVE hemorrágico, causado pela ruptura vascular, corresponde ao restante dos casos e leva a um dano tecidual direto e, por consequência secundária, uma isquemia (ROBBINS *et al.*, 2013; MOZAF *et al.*, 2016).

O AVE trombótico tem dois causadores principais. O primeiro é a aterosclerose que tem como fisiopatologia a formação de uma placa de ateroma abaixo do endotélio vascular, obstruindo o lúmen do vaso e levando à diminuição do fluxo sanguíneo para o tecido alvo. As placas de ateroma possuem três componentes principais: 1. Células, incluindo células musculares lisas, macrófagos e outros leucócitos; 2. Matriz extracelular do tecido conjuntivo, incluindo colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos; e 3. Depósitos lipídicos intracelulares e extracelulares (MAHAN, 2012). A segunda causa principal do AVE trombótico é a formação de um coágulo sanguíneo. Os fatores de riscos citados anteriormente contribuem para a formação de trombos, assim como outros fatores não discutidos, como o uso de anticoncepcionais para as mulheres (BRITO *et al.*, 2011). A teoria clássica de Virchow, proposta em 1856, postula uma tríade relacionada à fisiopatologia da coagulação com a trombose (BLANN, 2001). Sendo aceita até

hoje, mesmo com algumas modificações e revisões devido à aquisição de novos conhecimentos, a teoria fala sobre mudanças indesejadas no endotélio vascular, desequilíbrio no sistema pró-coagulante e anticoagulante, bem como a ativação plaquetária (MEYS; LEVY, 2006).

O trombo plaquetário geralmente é formado em outras áreas do corpo, quebrado em partes menores e migrando para artérias e veias de menor calibre, causando diversas doenças como embolia pulmonar, trombose venosa profunda e AVE (ROBBINS *et al.*, 2013). O trombo é formado quando há uma alteração na hemostasia, sendo resultado de disfunção nos processos de pró coagulação e anticoagulação (MEYS; LEVY, 2006). Um distúrbio na cascata da coagulação, alterações bioquímicas e fisiológicas causadas por fatores de risco e doenças vão alterar a hemostasia, causando coágulos sanguíneos, podendo provocar um trombo e consequentemente um AVE isquêmico (ROBBINS *et al.*, 2013).

### **2.3 Quadro Clínico**

Sabe-se que a alteração do fluxo sanguíneo no sistema arterial carotídeo é responsável por aproximadamente 70% dos casos de AVE isquêmico, restando 30% para o sistema vertebro-basilar (CERRATO *et al.*, 2004). O local da isquemia (no hemisfério cerebral ou infratentorial), o tamanho da lesão e a presença de circulação colateral irão determinar o quadro clínico do paciente (BATES *et al.*, 2003). A lesão no hemisfério abrange uma área anterior de 2/3 irrigados pelas carótidas e 1/3 pelo sistema vertebro-basilar e a lesão infratentorial engloba estruturas do tronco encefálico e cerebelo (CAMPBELL *et al.*, 2019).

Os sinais neurológicos como comprometimento da linguagem e hemiparesia, assim como outros sintomas menos específicos, como vômitos, tonturas, náuseas, diminuição de consciência, sinalizam o sistema de circulação afetado (ARCH *et al.*, 2016). Entretanto, exames de imagem são de suma importância para o conhecimento e especificação da área atingida pela lesão e exames complementares vão indicar a gravidade da lesão, correlacionando com os sintomas clínicos do paciente.

O tratamento inicial após o AVE é essencialmente clínico ou, pode haver a necessidade de intervenção cirúrgica (RABINSTEIN, 2017). É importante ressaltar que a isquemia geralmente atinge apenas uma parte do território irrigado pela artéria e que a presença de circulações colaterais pode prevenir possíveis lesões causadas pela isquemia (YAMAMOTO, 2012). Essas regiões que são reperfundidas pelas circulações colaterais ficam com um suprimento sanguíneo reduzido, mas são potencialmente recuperáveis se tratados, sendo denominadas área de penumbra (CAMPBELL; KHATRI, 2020).

Após esse processo inicial, a reabilitação é fundamental na tentativa de reestabelecer funções e/ou minimizar sequelas (GITTLER; DAVIS, 2018) A principal deficiência após o AVE é a hemiplegia ou hemiparesia (SOUZA *et al.*, 2003). Segundo Landau (1980, p. 17-24), “ainda podem fazer parte do quadro clínico alterações de equilíbrio e marcha, prejuízos de função cognitiva e da linguagem, comprometimento sensorial e de percepção” (*apud* SCIANNI; SALMELA; ADA, 2010). Como o sedentarismo, há uma sustentação de um ciclo vicioso que repercute negativamente na realização de atividades de vida diária (AVD) e diminuiu o nível de atividade física, o que aumenta a predisposição a um novo episódio (COSTA; DUARTE, 2002; SCIANNI; SALMELA; ADA, 2010).

Das pessoas que sofrem o AVE, no Brasil, cerca de 30% precisam de auxílio para caminhar e cerca de 20% possuem sequelas que são consideradas graves e incapacitantes. Um dos motivos que causam essas dificuldades provocadas pelas sequelas causadas pelo AVE é o comprometimento da integração do sistema sensório-motor, o que implica em restrição nos movimentos, incapacidade de manter o tronco estável por perda de equilíbrio e força muscular, piorando a marcha (RYERSON *et al.*, 2008) e aumentando a predisposição às quedas (ALLEN; BAYRAKTUTAN, 2008). Por isso, as estratégias de intervenção devem visar a manutenção da independência funcional e a melhora da qualidade de vida (DURWARD, 2004).

## 2.4 Atividade Física e Exercício Físico

A atividade física tem por definição qualquer movimento corporal realizado pelo sistema musculoesquelético e que tenha gasto energético acima dos valores basais (CASPERSEN *et al.*, 1985). Dentro dessas atividades estão incluídas atividade diárias, domésticas, lazer, esportes, caminhadas (HAGSTROMER *et al.*, 2006).

Já o exercício físico tem como definição, uma sequência sistematizada de movimentos, que são executados de maneira planejada e possuem um objetivo específico (EARLY *et al.*, 2013). O exercício físico é repetitivo e deve ser feito com a ajuda de um profissional de saúde. Para haver uma promoção de saúde e prevenir doenças é necessário que seja realizado ao menos 150 minutos de atividade física aeróbica por semana, com intensidade moderada, ou 75 minutos de atividade aeróbica por semana, com alta intensidade, ou a combinação de ambos, sendo pelo menos 10 minutos de duração que ocorrerão durante a semana. É recomendável também que haja exercícios que trabalhem a força muscular duas ou mais vezes na semana (POLISSENI *et al.*, 2014).

### 2.4.1 Exercício Físico Aeróbico

Segundo o *American College of Sports Medicine* (ACSM), o exercício aeróbico tem por definição a atividade física que movimentava grandes grupos musculares de forma contínua e rítmica (WAHID *et al.*, 2016). O exercício aeróbico recebe esse nome por utilizar energia do metabolismo aeróbico, extraindo energia na forma de adenosina trifosfato (ATP), utilizando-se aminoácidos, carboidratos e ácidos graxos (PATEL *et al.*, 2017). Ainda segundo Patel, os exercícios considerados aeróbicos podem ser variados como corrida, dança, caminhada e natação. Essas atividades, de baixa intensidade e longa duração são mais efetivas para que o sistema cardiorrespiratório consiga fornecer oxigênio suficiente para os músculos se contraírem (ACSM, 2013).

Para definir a capacidade aeróbica é utilizado como critério o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) e podem ser utilizados testes para realização dessa medição, sendo eles a ergometria de esforço graduada ou protocolos com esteira e um analisador de consumo de oxigênio, ou através de fórmulas matemáticas (PATEL *et al.*, 2017). O estudo de Wisloff mostrou as vantagens do exercício aeróbico na prevenção e reversão de doenças cardiovasculares (WISLOFF *et al.*, 2002). Nesse estudo em animais, os autores mostraram os benefícios do treinamento aeróbico na remodelação cardíaca e contratilidade do coração. Posteriormente, mostraram em humanos os benefícios do exercício aeróbico nas doenças e o fortalecimento do sistema cardiorrespiratório (WISLOFF *et al.*, 2007). Um estudo dinamarquês definiu a quantidade ótima de exercícios aeróbicos de 1 a 2,4 horas de 2 a 3 vezes por semana para promoção de melhoria da saúde (CHNOHR *et al.*, 2015).

O exercício aeróbico possui faixas de intensidade no qual está relacionado com o  $VO_2$  e a frequência cardíaca (FC) máxima (FCmax). A fórmula comumente aceita para achar a FC de trabalho é  $220 - \text{idade}$  (ROBERGS; LANDWEHR 2002). Os níveis de intensidade de exercícios estão no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Níveis de intensidade de exercício.

<b>Zona de Treino</b>	<b>Intensidade</b>
Máxima	$\geq 96\%$
Vigoroso	76% - < 96%
Moderada	64% - < 76 %
Leve	57% - < 64 %
Muito Leve	< 57%

Fonte: ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 2014 (ADAPTADA)



Os níveis de intensidade representam zonas de atividades para cada tipo de condicionamento físico de cada indivíduo e cada zona tem funções diferentes. Quando o exercício é muito leve ele costuma ser utilizado para pessoas que não fazem atividade física ou estão retornando de um período grande parado de atividades (PASTRE *et al.*, 2009). É utilizada também para recuperação quando se há um treino exaustivo. A zona leve já começa a ter mudanças na capacidade aeróbica, além de ajudar na queima de gordura, entretanto, essa não é a zona ideal para potencialização desses fatores (GALLOZA *et al.*, 2017).

A zona moderada é a zona ideal para atletas que praticam esportes de resistência, como natação, ciclismo, corrida. A capacidade aeróbica melhora consideravelmente e há maior aumento na queima de gordura (WEWEGE *et al.*, 2017). A intensidade moderada é recomendada para a promoção de saúde e prevenção de doenças. Por esse motivo, essa faixa é geralmente escolhida para protocolos de estudos com indivíduos com doenças crônicas, como o AVE.

A zona de exercício vigoroso é para atletas altamente treinados. Nessa zona há melhora do VO<sub>2</sub> máximo e uma maior tolerância do organismo ao lactato (LENNON *et al.*, 2008). Por fim, a zona máxima é uma zona que pessoas que possuem um excepcional condicionamento conseguem atingir, sendo necessário o acompanhamento de um profissional já que causa um grande esforço do sistema cardiorrespiratório, além de ser necessário intercalar com outras faixas para evitar lesões (ACSM, 2014).

É conhecido na literatura que o exercício físico é capaz de promover diversas mudanças nos padrões fisiológicos, metabólicos, imunológicos, trazendo benefícios, melhoria na qualidade de vida e aumento na expectativa de vida (DONELLY *et al.*, 2009; SHIROMA; LEE, 2010). Além disso, o exercício físico consegue provocar melhoras significativas em diversas doenças, como depressão, doenças cardiovasculares, DM, doenças neurológicas, como Parkinson e Alzheimer, entre outras (DINAS; KOUTEDAKIS; FLOURIS, 2011; MORRIS *et al.*, 2017; KIRWAN; SACKS; NIEUWOUDT, 2017; XU; FU; LE, 2019).

#### 2.4.2 *Exercício Físico e AVE*

O AVE tem, geralmente, uma série de consequências que variam em diversas esferas, tais, como motoras, cognitivas, sociais e emocionais (FERRAZ; NORTON; SILVEIRA, 2013; DA SILVA et al., 2015). As sequelas neurológicas, como alterações visuais, de equilíbrio e de deambulação, podem comprometer a realização das AVD (HAGHGOO *et al.*, 2013). Além desses fatores físicos, podem ser citados os fatores psicológicos e emocionais como potenciais para desenvolvimento de alguma intolerância ou menor disponibilidade para a realização da prática do exercício físico (KRAMER *et al.*, 2016). Outro fator relacionado à não realização de atividade física poderia ser o medo de quedas e lesões (SIMPSON; MILLER; ENG, 2011). As consequências dessa falta de exercício são o aumento do sedentarismo (GEBRUERS *et al.*, 2010), do risco de um novo AVE e de doenças cardiovasculares (RUTTENJACOBS *et al.*, 2013). Além disso, o isolamento social e a depressão também são fatores relacionados ao paciente após o acometimento do AVE (FERRAZ; NORTON; SILVEIRA, 2013). Pessoas com AVE possuem uma aptidão menor para atividade física. Segundo Bernhardt, baixos níveis de atividade física são comuns logo após o AVE (BERNHARDT, 2004; HARDT, 2007). Em indivíduos comunitários com AVE, a aptidão cardiorrespiratória varia de 26% a 87% do valor esperado para pessoas saudáveis com idade e gênero pareados (SMITH, 2012). Força muscular (HORSTMAN et al., 2009) e potência muscular (SAUNDERS, 2014) também são prejudicados com déficits bilaterais, o que sugere a influência da inatividade física. O nível de aptidão pós-treino pode ser baixo devido a uma série de fatores direta e indiretamente ligados ao AVE.

Após o período agudo do AVE e estabilidade clínica é importante estabelecer um protocolo de atividades, com foco na reabilitação, para garantir que o paciente consiga recuperar suas funções e realizar as AVD de forma mais natural possível, além de evitar algum novo evento, ou alguma outra doença secundária ao AVE, como as doenças cardiovasculares (BILLINGER *et*

*al.*, 2014). Além disso, uma equipe multiprofissional contendo médicos, fisioterapeutas, educadores físicos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, psicólogos e enfermeiros é de extrema importância para o sucesso da reabilitação. O acompanhamento desses profissionais, junto ao paciente e a família, é fundamental (WINSTEIN *et al.*, 2016).

Neste contexto, o exercício físico vem como uma importante ferramenta para auxiliar na recuperação e melhora desfechos clínicos pós AVE. Já é bem descrito na literatura que o exercício físico tem diversos benefícios na saúde e reabilitação desses pacientes. Sendo assim, algumas diretrizes foram feitas pela AHA, sendo a primeira em 2004 (GORDON *et al.*, 2004), com uma atualização em 2014 (BILLINGER *et al.*, 2014) e a última em 2016 (WINSTEIN *et al.*, 2016), com a função de orientar os profissionais da saúde em relação aos tipos de exercícios, que tem como objetivo melhorar a capacidade física do indivíduo em três frentes - capacidade aeróbica, força e flexibilidade.

O treino aeróbico possui diversas modalidades e tem sido um grande aliado na melhora clínica de indivíduos pós-AVE. Uma revisão sistemática com meta análise realizada por Saltychev e colaboradores em 2016, analisou 13 estudos. A maioria das intervenções apontadas estão em acordo com a diretriz da AHA proposta em 2014, na qual são sugeridos exercícios aeróbicos, como caminhadas, bicicletas, esteiras de 3 a 5 sessões por semana, com duração de 20 a 60 minutos cada sessão e com uma intensidade moderada que varia de 60% a 80% da FCmáx. Os resultados obtidos pelo estudo de Saltychev e colaboradores (2016) estão dispostos no **Quadro 2**.

**Quadro 2:** Exercícios físicos aeróbico e seu impacto no Acidente Vascular Encefálico.

ESTUDO	DURAÇÃO DO PROGRAMA	TIPO DE TREINAMENTO Frequência cardíaca	INTENSIDADE	RESULTADOS
POTEMPA, 1995	10 semanas	Bicicleta estacionária 30% - 50%	3 x 30 min/ semana	Positivo
CHU, 2004	8 semanas	Bicicleta estacionária na água 50% - 80%	3 x 60 min/ semana	Positivo
MACKO, 2005	6 meses	Esteira 60% - 70%	3 x 40 min/ semana	Positivo
PANG, 2005	19 semanas	Caminhada e outros exercícios funcionais 40% - 50% progrediu até 70% - 80%	3 x 60min/ semana	Positivo
IVEY, 2007	6 meses	Esteira 60% - 70%	3 x 40 min/ semana	Positivo
LEE, 2008	12 semanas	Bicicleta ergométrica 50% - 70%	3 x 60 min/ semana	Positivo
LENNON, 2008	10 semanas	Bicicleta ergométrica 50% - 60%	2 x 30 min/ semana	Positivo
LUFT, 2008	6 meses	Esteira 60%	3 x 40 min/ semana	Positivo
QUANEY, 2009	8 semanas	Bicicleta estacionária 70%	3 x 45 min/ semana	Efeito pequeno
IVEY, 2010	6 meses	Esteira 60% - 70%	3 x 40 min/ semana	Positivo
GLOBAS, 2012	3 meses	Esteira 60% - 80%	3 x 30 – 50 min/ semana	Positivo
JIN, 2013	12 semanas	Bicicleta estacionária 50% - 70%	5 x 40 min/ semana	Positivo
MACKAY, 2013	12 semanas	Esteira 40% - 50% progrediu até 60% - 75%	5 x 60 min/ semana	Positivo

Fonte: Adaptado de SALTICHEV *et al.*, 2016)

Essa revisão sistemática corrobora outros estudos na literatura que mostram o efeito benéfico do exercício físico aeróbico no AVE (GLOBAS *et al.*, 2012; PANG *et al.*, 2013; HAN *et al.*, 2017).

A implementação das práticas de exercícios físicos aeróbicos potencializa a recuperação clínica e psicológica do indivíduo. Além dos seus diversos benefícios para a saúde, é uma prática interativa, de baixo gasto financeiro, fácil de ser realizada, implementada e monitorada, sendo assim, uma excelente escolha de reabilitação (LANGE *et al.*, 2012).

## 2.5 Tecido Adiposo e Adipocitocinas

O TA é formado por células, denominadas adipócitos, que têm como função clássica o armazenamento de gordura (UNAMUNO *et al.*, 2018). É um tecido extremamente metabólico e ativo no corpo, desempenhando diversas funções, desde a proteção contra choques mecânicos e isolamento térmico até a secreção de substâncias que vão agir tanto de forma autócrina, parácrina e endócrina. Essas substâncias são denominadas adipocitocinas ou adipocinas (UNAMUNO *et al.*, 2018).

As adipocitocinas estão relacionadas com diversas atividades e funções do corpo humano, como a homeostase energética, sensibilidade insulínica, homeostase vascular, regulação do apetite, metabolismo de lipídios e respostas inflamatórias (FRUHBECK; GOMEZ-AMBROSI, 2001; RODRIGUEZ *et al.*, 2015). Podem ser divididas em categorias de acordo com suas funções, como descrito no **Quadro 3**.

Inicialmente, dois estudos demonstraram macrófagos sendo recrutados em grande número pelo TA (XU; BARNES; YANG, 2003; WEISBERG *et al.*, 2003), o que sinalizou a influência desse tecido no sistema imune. Posteriormente, foi demonstrado que várias células do sistema imune são recrutadas, como eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, mastócitos, causando uma inflamação aguda de forma coordenada (HUNTER *et al.*, 2006; FERRANTE, 2013). Estudos mostram que o adipócito induz uma resposta imune bem complexa, ampla e que está intrincado com vias do sistema imune inato e adaptativo, liderando funções importantes no metabolismo e inflamação (MC LAUGHLIN *et al.*, 2017).

**Quadro 3.** Adipocitocinas e suas funções.

ADIPOCITOCINAS	FUNÇÕES
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interleucina 6 (IL-6)</li> <li>▪ Fator de necrose tumoral (TNF, do inglês <i>tumor necrosis factor</i>) Adipsina</li> </ul>	Imunológica
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Renina angiotensina</li> <li>▪ Proteína antifibrótica (PAI-1, do inglês <i>Plasminogen Activator Inhibitor- 1</i>)</li> </ul>	Cardiovascular
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adiponectina</li> <li>▪ Resistina</li> <li>▪ Proteína Relacionada ao Gene Agouti (AgRP, do inglês <i>Agouti related protein</i>)</li> <li>▪ Ácidos graxos livres</li> </ul>	Metabólica
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leptina</li> </ul>	Endócrina

Fonte: Adaptado de (BUNDRED; KITCHINER; BUCHAN, 2001; KATZMARZYK *et al.*, 2004; FUNAHASHI, SHIMOMURA, 2004).

O TA possui uma caracterização de tecido conjuntivo com uma maior prevalência de adipócito, correspondendo entre 15% e 20% do peso corporal masculino e 20% e 25% do peso corporal feminino, ambos considerando um peso normal para altura e idade (DE LORENZO *et al.*, 2016). Outra característica do TA é que ele pode ser dividido em dois tipos, o TA amarelo e o TA marrom (CHAIT; DEN HARTIGH, 2020). O primeiro é presente em adultos, sendo denominado unilocular, possuindo nervos, vascularização e tecido conjuntivo entre as células. Já o segundo é denominado multilocular, sendo altamente irrigado por vasos sanguíneos e possuindo muitas mitocôndrias. Por isso tem um importante papel metabólico, entretanto, sua prevalência no adulto é muito pequena, sendo mais comum nos primeiros anos de vida (LAMOUNIER; LAMOUNIER; WEFFORT, 2009).

Os adipócitos nas mulheres e nos homens concentram-se em locais diferentes. Na mulher, essas células estão mais localizadas na parte ginecoide (região dos quadris e coxas). Já nos homens, essas células estão mais localizadas na parte androide (região do abdômen, tórax e

mamas), sendo a parte abdominal dividida em subcutânea e intraperitoneal (LAMOUNIER; LAMOUNIER; WEFFORT, 2009; FREIRA, 2006).

Além das diferentes localizações do TA, há também diferentes quantidades de expressões de adipocitocinas para cada local específico do depósito de gordura. A parte localizada na região do omento, ou seja, no lado visceral é metabolicamente mais ativa, sendo sensível à quebra das moléculas de gordura, denominada lipólise, através da ativação das catecolaminas e  $\beta$  adrenoreceptores. Por sua vez, torna-se mais resistente à insulina e libera maior concentração de ácidos graxos livres no sangue (ARNER, 2003; KELLEY *et al.*, 2000). Outra característica desse tecido visceral é que a secreção de adipocitocinas pró-inflamatórias é maior quando comparado ao tecido subcutâneo abdominal e TA subcutâneo glúteo femoral. Dentre essas citocinas inflamatórias liberadas pelos adipócitos podem ser citadas a resistina, angiotensina I, PAI-1 e interleucina 6 (IL-6) (WAJCHENBERG, 2000; MC TERNAN *et al.*, 2002; GIACCHETTI *et al.*, 2002).

O TA localizado na região abdominal vem sendo relacionado com vários tipos de doenças inflamatórias, cardiovasculares, cerebrovasculares, DM, dislipidemias e HAS (NOSALSKI; GUZIK, 2017; SAXTON *et al.*, 2019). A principal relação dessas doenças com uma alta quantidade de adipócitos está ligada ao fato de o TA ser um órgão endócrino, metabolicamente ativo, que sintetiza moléculas com funções hormonais e imunológicas, o que controla muitos processos bioquímicos e fisiológicos (AHIMA; FLIER, 2000).

### 2.5.1 Adiponectina

Com 244 aminoácidos, a adiponectina (APN) é uma proteína de 30 Kilo Daltons (KDa) que foi descoberta por Scherer no ano de 1995, quando estava se estudando novas proteínas secretadas pelo TA (SCHERER *et al.*, 1995). Denominada Acrp30, AdipoQ, apM1 e GBP28 também foi descrita por outros pesquisadores posteriormente (MAEDA; OKUBO; SHIMOMURA *et al.*, 1996; HU; LIANG; SPIEGELMAN, 1996). Possui em sua composição quatro domínios diferentes entre si: uma sequência peptídica amino terminal, uma sequência variável, um domínio carboxiterminal e um domínio globular (TSAO; TOMAS; MURREY *et al.*, 2003; PAJVANI; DU; COMBS *et al.*, 2003). A parte globular da adiponectina possui uma semelhança com o fator de complemento C1q, com os colágenos tipo VIII e X e com a parte globular do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (SCHERER *et al.*, 1995; MAEDA; OKUBO; SHIMOMURA *et al.*, 1996; TSAO; LODISH; FRUEBIS, 2002; TSAO; TOMAS; MURREY *et al.*, 2003;), estando envolvido na resposta imune tanto inata como adaptativa e tendo esse domínio globular como a parte da adiponectina com mais ação biológica e metabólica do que as outras partes da proteína (YAMAUCHI *et al.*, 2001; GAIROLLA; KLER; MODI; KHURANA *et al.*, 2017).

A adiponectina é fabricada principalmente por adipócitos (KADOWAKI *et al.*, 2006), mas estudos mostraram que ela pode ser sintetizada em outras células, tais como: célula muscular esquelética, hepatócito, cardiomiócito e células endoteliais (JONAS; BAUCHE *et al.*, 2004; PINEIRO *et al.*, 2005; WOLF *et al.*, 2006)

A adiponectina é codificada pelo cromossomo 3, localizado no braço “q” na posição 27 e consiste em três éxons e dois introns (SAITO *et al.*, 1999 ;TAKAHASHI *et al.*, 2000; STUMVOLL *et al.*, 2002 ; SIITONEN *et al.*, 2011). A adiponectina está presente em três formas diferentes - alto, médio e baixo peso molecular - sendo a de alto peso molecular (HMW, do inglês,



*high molecular weight*) considerada a forma ativa (PAJVANI *et al.*, 2003; HADA *et al.*, 2007). Possui dois receptores principais, acoplados a proteína G, o AdipoR1 e AdipoR2. Cada receptor possui genes localizados em cromossomos diferentes responsáveis por sua codificação, tendo esse receptor proteico sete domínios transmembrânicos que vão se apresentar nas suas duas formas em vários tipos celulares supracitados (YAMAUCHI *et al.*, 2003; KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005; MAO *et al.*, 2006). Os receptores são expressos em quantidades diferentes, de acordo com o tipo celular e com afinidades diferentes. O AdipoR1 tem a sua concentração principalmente em músculo esquelético e possui uma afinidade pela adiponectina globular, porém o AdipoR2 tem afinidade por ambas as formas de adiponectina e é expresso em sua grande maioria no fígado (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005; BJURSELL, *et al.*, 2007).

O estudo realizado por Cooper e colaboradores (2008) mostrou uma concentração dos receptores de adiponectina no hipotálamo, especificamente em regiões que controlam a fome e a regulação da temperatura do corpo, sendo esses locais exatamente em regiões onde se encontram receptores para leptina e insulina (COOPER *et al.*, 2008). Ainda segundo esses autores, mesmo que de forma discreta, quando comparada à leptina e insulina, a adiponectina é capaz de reduzir a ingestão de alimentos através do receptor AdipoR1.

Sendo a adipocitocina em maior quantidade no plasma (YILDIZ *et al.*, 2004), quando estimulada pela insulina, a adiponectina é secretada e tem sua expressão aumentada em 100 vezes. Sua produção depende de alguns fatores extrínsecos, como estado nutricional, estando em menor quantidade no plasma em indivíduos obesos e provocando resistência à insulina nos adipócitos (YANG *et al.*, 2003; XU; BARNES; YANG, 2003; BERG; SCHERER, 2005; DREVON, 2005).

Entre os vários efeitos que a adiponectina desenvolve no organismo, podemos citar efeitos anti aterogênicos, anti inflamatórios, anti diabéticos (aumentando a sensibilidade a insulina), antitrombóticos (BERG *et al.*, 2001; YAMAUCHI *et al.*, 2002 ; KATO *et al.*, 2006; TIAN *et*

*al.*, 2009; OHASHI *et al.*, 2012). Um estudo mostrou que a adiponectina possui uma relação inversa com a massa adiposa e com níveis de leptina (MATSUBARA *et al.*, 2002), ou seja, é secretada mais em indivíduos magros do que obesos, sendo esses efeitos comprovados em outros estudos (STEFAN; STUMVOLL, 2002; SZOPA; MALCZEWSKA-MALEC; WYBRANSKA *et al.*, 2004; WHITEHEAD *et al.*, 2006).

### 2.5.2 *Leptina*

Leptina é uma palavra que vem do grego leptos, que significa magro. É uma proteína, descoberta em 1994, codificada pelo gene *ob* que se localiza no cromossomo 7q31 com o peso molecular de 16 kD e 146 aminoácidos (FRIEDMAN, 2009). É produzida e liberada, principalmente por adipócitos (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Sua relação com adipócitos está intimamente ligada, uma vez que a concentração de leptina no plasma é diretamente ligada a quantidade de TA, tornando-a um ótimo marcador para a quantidade de gordura corporal (ZHANG; CHUA, 2017).

Durante o período noturno e ao amanhecer ocorre o seu pico de liberação pelo organismo, tendo uma meia vida de 30 minutos no plasma. Possui uma atuação no sistema nervoso central (SNC) mais especificamente no hipotálamo controlando a ingestão alimentar (TARTAGLIA *et al.*, 1995; MAURIGERI *et al.*, 2002). Apesar de ser produzida em maior quantidade no TA, a leptina pode ser produzida nas glândulas mamárias, no músculo esquelético, nas células epiteliais do estômago. Além do controle alimentar, também está relacionada com outras funções, como aumento do gasto energético, regulação do sistema neuroendócrino, metabolismo da glicose e de lipídios (FRIEDMAN; HALAAS, 1998).

Nos neurônios do núcleo hipotalâmico, é onde a leptina tem a sua ação primária, causando modificações no balanço energético através da estimulação da expressão de neurotransmissores

e ativação do sistema nervoso simpático, que por sua vez, vão atuar em hormônios que estão relacionados com mecanismos de ingestão de alimentos e aumento do gasto energético, respectivamente (ZHANG; CHUA, 2017). Desta maneira, a leptina vai atuar reduzindo a ingestão de alimentos quando estiver em altos níveis, mas vai fazer o efeito contrário, induzindo a hiperfagia em baixa concentração (BANKS; LEBEL, 2002; NISWENDER SCHWARTZ, 2003). Esse processo ocorre quando a leptina é liberada no sangue e circula para o cérebro, onde atravessa a barreira hematoencefálica por meio de um processo saturável, agindo nos receptores de leptina no SNC e afetando o apetite e a termogênese. O núcleo hipotalâmico responsável pela expressão do receptor de leptina (LepR) é, principalmente, o núcleo arqueado podendo ser outros núcleos da região médio basal, onde, nessa região vai fazer esse controle homeostático da alimentação e do gasto energético. Outras áreas do hipotálamo que vão possuir essa expressão do LepR são o hipotálamo lateral e a área tegmentar ventral que vão controlar o mecanismo de recompensa alimentar (DI SPIEZIO *et al.*, 2018; BECERRIL *et al.*, 2019).

Os neuropeptídeos hipotalâmicos envolvidos na ação da leptina foram classificados em dois grupos principais. Os peptídeos orexigênicos incluindo o neuropeptídeo Y (NPY), uma proteína relacionada ao gene *Agouti* (AgRP), hormônio concentrador de melanina (MCH) e orexinas que vão estimular o apetite, aumentar a termogênese e que são inibidos pela leptina, mas aumentam em resposta à deficiência de leptina (BECERRIL *et al.*, 2019; SOUSA *et al.*, 2009).

Os peptídeos anorexigênicos, que inibem a alimentação, são estimulados pela leptina e diminuem em resposta à deficiência de leptina e incluem  $\alpha$ -MSH, derivado de proopiomelanocortina (POMC), o transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART) e

hormônio liberador de corticotropina (CRH). Além disso, o núcleo paraventricular (PVN) transduz a sinalização da leptina durante períodos de mudança na disponibilidade de energia, estando envolvido na manutenção da homeostase energética e no comportamento alimentar, e contribuindo significativamente para os efeitos da leptina (BECERRIL *et al.*, 2019; SOUSA *et al.*, 2009; COLL; FAROOQI IS; O'RAHILLY, 2007; CUI; LOPEZ; RAHMOUNI, 2017).

Além das funções supracitadas, a leptina possui diversas funções metabólicas, fisiológicas e bioquímicas no organismo e dentre esses locais podemos citar alguns sistemas, como respiratório, imune, hematopoiético e reprodutivo (CIOFFI *et al.*, 1996; LORD *et al.*, 1998; YAO *et al.*, 2016; ABELLA *et al.*, 2017; PÉREZ-PÉREZ *et al.*, 2018).

A leptina vai desempenhar seu papel através da estimulação de receptores específicos que são ativados nos órgãos alvos, mas o tipo de receptor varia de acordo com o órgão em questão. Há dois tipos de receptores: 1) o OBRa que são encontrados em diversos órgãos, como por exemplo o pâncreas e suas células  $\alpha$  e  $\delta$  nas ilhotas de Langerhans e 2) o OBRb, sendo este o principal receptor, que possui uma cadeia longa e está presente no hipotálamo (SANDOVAL; DAVIS, 2003).

A obesidade é um fator que contribui para o aumento do nível de leptina no sangue. Um estudo mostrou que o nível de leptina é cinco vezes maior em um indivíduo obeso comparado a um magro (CONSIDINI *et al.*, 1996) e a quantidade de leptina no sangue da mulher é maior quando se comparado a homens (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Essa relação entre a diferença de concentração de leptina em homens e mulheres se deve pela produção de leptina pelos adipócitos que estão na região subcutânea ser maior quando se comparada aos adipócitos viscerais, uma vez que as mulheres possuem maior gordura subcutânea é de se esperar que a concentração plasmática de leptina seja maior se comparada aos homens, além do estrógeno estimular a produção de leptina também (AHIMA; FLIER, 2000).

Alguns fatores externos podem diminuir a concentração plasmática de leptina, tais como estresse, jejum por longos períodos, exercícios físicos longo ou de alta intensidade, o que prova que o SNC controla a leptina de forma a inibir sua liberação (SANDOVAL; DAVIS, 2003). A relação entre o aumento de gordura corporal e o aumento da concentração de leptina no sangue é explicada primeiramente pelo aumento do tamanho de adipócitos, ou seja, mais adipócitos, mais leptina sérica e o outro mecanismo é a inferência do RNAm ob (MAFFEI *et al.*, 1995). Essa relação do tamanho celular é bem simples e explicada pelo fato de adipócitos maiores expressarem mais RNAm ob do que células com tamanho menor (HAMILTON *et al.*, 1995; JÉQUIER, 2002). Todavia, a quantidade plasmática de leptina depende de outros fatores além da quantidade de TA e do tamanho dos adipócitos, pois estudos mostraram que se o peso corporal for reduzido em cerca de 10% a concentração de leptina diminui cerca de 53% e isso mostra que há outros possíveis fatores relacionados na produção (SANDOVAL; DAVIS, 2003; LEYVA *et al.*, 1998; VIERHAPPER *et al.*, 2003).

### 2.5.3 Resistina

A resistina é um molécula proteica de 108 aminoácidos que pertence à família das proteínas ricas em cisteína e o seu código genético é localizado no cromossomo 19p na região 13.3, consistindo em 4 éxons e 3 introns (DING *et al.*, 2011; MENZAGHI *et al.*, 2012, NOGUEIRAS *et al.*, 2010). Foi identificada em roedores, sendo produzida pelo TA, pela primeira vez em 2001 (STEPPAN *et al.*, 2001), diferentemente dos humanos no qual a sua produção é realizada principalmente por macrófagos e monócitos, sendo induzidas pelo TNF $\alpha$  (LEHRKE *et al.*, 2004; KASER *et al.*, 2003). Adipócitos e hepatócitos também podem produzir, mas em quantidades mínimas (PARK; AHIMA, 2013). Essa baixa produção de resistina pelos adipócitos humanos, pode ser explicada pela ausência de um sítio de ligação genômica

responsável pelo receptor nuclear  $\gamma$ , que por sua vez é ativado por proliferador de peroxissoma que tem como função controlar a expressão genica da resistina no TA de camundongos (TOMARU *et al.*, 2009).

A resistina é a primeira e principal proteína das moléculas semelhantes às resistina (RELMs, do inglês, *member of resistin-like molecules*). Essas moléculas são proteínas ricas em aminoácidos do tipo cisteína e são secretadas com atividades semelhantes a funções hormonais (PATEL *et al.*, 2004) que possuem potencial para iniciar processos inflamatórios (HELCOMB *et al.*, 2000).

Na corrente sanguínea, a resistina existe em três isoformas - dímero, trímero e oligômero, sendo este último constituído de vários trimeros juntos com ligações dissulfetos que parecem regular a produção de citocinas proinflamatórias, como  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 e IL-12, sendo essas citocinas mediadas pelo fator nuclear kappa B (NF-kB) (BOKAREWA *et al.*, 2005; SILSWAL *et al.*, 2005). Os valores normais de resistina no sangue ficam entre 5 e 20 mg/ml, mas seu valor é aumentado em indivíduos obesos (DING *et al.*, 2011; EFSTATHIOU *et al.*, 2007). A secreção de resistina é controlada e estimulada através de níveis de glicose, insulina e inflamação presente (PARK; AHIMA, 2013) e seus níveis estão diretamente ligados com a concentração de citocinas proinflamatórias na circulação e moléculas de adesão (ATHYROS *et al.*, 2010; SCHWARTZ; LAZAR, 2011).

Com efeitos metabólicos parecidos com a leptina, a resistina também participa na regulação do metabolismo e é associada com a inflamação subclínica, uma vez que participa do metabolismo de lipídios e promove a lipogênese hepática (SAVOUPOULOS *et al.*, 2011; ATHYROS *et al.*, 2011). Estudos mostram que a resistina induz estresse no retículo endoplasmático e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). O estresse do retículo endoplasmático induzido pela resistina pode desempenhar um papel importante na patogênese da disfunção vascular ou doenças vasculares (LOU *et al.*, 2018). Esses efeitos

relacionados a inflamação vascular e aterosclerose são ativados através de vários mecanismos, além da produção ERO, como maior recrutamento de moléculas de adesão, diminuição da produção de óxido nítrico, transformação de macrófagos em células espumosas e aumento do número através do recrutamento de células lisas vasculares (DING *et al.*, 2011; PARK; AHIMA, 2013).

## 2.6 Adipocitocinas e AVE

O equilíbrio entre a secreção de citocinas pró e antiinflamatórias é um fator chave no metabolismo e nas respostas imunológicas de um organismo, e tem efeitos sobre a angiogênese, a pressão arterial e o metabolismo lipídico (NORTHCOTT *et al.*, 2012; SMITH; MINSON, 2012).

O processo inflamatório é um mecanismo bem evidente no AVE e ocorre tanto na fase aguda quanto crônica (JIN *et al.*, 2010; LAMBERTSEN *et al.*, 2012). A mediação de citocinas é o meio pelo qual o processo inflamatório age. O TA é um grande responsável por liberação de citocinas aumentando a liberação de macrófagos e linfócitos, células responsáveis por fazerem essa liberação de mediadores químicos (BOULOUMIÉ *et al.*, 2005).

Liberada pelo TA, a leptina é uma adipocitocina que tem uma relação direta com o estado proinflamatório e, conseqüentemente, uma relação com o AVE (KIM *et al.*, 2012). A leptina tem seus efeitos hormonais relacionados com o balanço energético e alimentação. Além do efeito hormonal, age como citocina proinflamatória, sendo a inflamação um precursor na fisiopatologia de algumas doenças, como AVE e doenças cardiovasculares (SWEENEY, 2010). Os efeitos da leptina estão implicados na aterosclerose por vários mecanismos, podendo implicar a indução da disfunção endotelial, um desencadeamento do processo inflamatório, estresse oxidativo, agregação plaquetária, migração, hipertrofia e aumento de células musculares lisas vascular (BOULOUMIÉ *et al.*, 1999; KOH *et al.*, 2008; SCHNEIDERMAN *et al.*, 2012). A leptina estimula linfócitos T e aumenta a síntese de interleucina 2 e interferon  $\gamma$  (MARTIN-

ROMERO *et al.*, 2000). Dessa forma aumenta a estimulação de Th1 e inibe a produção de Th2 (LORD *et al.*, 1998). A leptina facilita a estimulação de proteína C reativa (PCR), um marcador inflamatório, nas células endoteliais, o que mostra os efeitos pró aterogênicos (SINGH *et al.*, 2007).

Ao contrário da leptina, a adiponectina, na inflamação e aterosclerose, possui um efeito protetor. Estudos em humanos e em camundongo mostraram que essas propriedades anti aterogênica e antiplaquetária reduzem a resposta inflamatória (BODARY, EITZMAN, 2006; TIAN *et al.*, 2009). Segundo Nakamura e colaboradores (2013), a PCR é uma proteína produzida na fase aguda da inflamação, que está ligada a isquemia cardíaca, está diretamente ligada a leptina e inversamente a adiponectina (NAKAMURA *et al.*, 2013). Outro estudo mostrou que em pacientes com aterosclerose a concentrações de adiponectina está associada com níveis de PCR no soro humano e no tecido adiposo (OUCHI *et al.*, 2003).

Em condições fisiológicas normais, a adiponectina inibe adesão monocitária, que por sua vez, é induzida por TNF $\alpha$ , inibe também a expressão de E-selectina, molécula de adesão intercelular 1 e moléculas de adesão vasculares 1 de forma dose dependente (OUCHI *et al.*, 1999). Outra função da adiponectina é a supressão de células espumosas de macrófagos via inibição de receptor sequestrador de macrófago classe A (SR-A) (OUCHI *et al.*, 2001).

Como já descrito inicialmente, o AVE possui alguns fatores de riscos que são modificáveis, tais como obesidade, HAS, DM e dislipidemias (ROMERO *et al.*, 2008; KANTOROVÁ *et al.*, 2015) e os mecanismos moleculares, relacionados com o AVE, são inflamação, trombose ou embolia e aterosclerose (LAKHAN *et al.*, 2009; DEB *et al.*, 2010). Entre esses fatores de risco e os mecanismos moleculares que levam a fisiopatologia do AVE há citocinas como a leptina e adiponectina. O desequilíbrio desses dois fatores pode levar a um desequilíbrio homeostático (MATARESE *et al.*, 2005; SWEENEY, 2010; GU, XU, 2013; KANTOROVÁ *et al.*, 2015). Estudos mostram que baixos níveis de adiponectina e uma alta



concentração plasmática de leptina estão associadas a vários tipos de AVE (SODERBERG *et al.*, 2003; CHEN *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2012).

Alguns estudos mostram a relação da leptina com o AVE considerando esta como um marcador para o risco de AVE (SODERBERG *et al.*, 1999). Sodeberg e colaboradores fizeram alguns estudos relacionando o AVE com os níveis de leptina e um estudo identificou que os níveis de leptina parecem estar associados de forma independente com o evento isquêmico e hemorrágico em homens (SODEBERG *et al.*, 2003). Posteriormente, o mesmo autor mostrou que os níveis elevados de leptina estão relacionados ao AVE em homens, mas não em mulheres (SODEBERG *et al.*, 2004). Entretanto, um estudo publicado em 2010 mostrou que o alto nível plasmático de leptina é um fator de risco independente para homens e mulheres (LIU *et al.*, 2010). No AVE, níveis altos de leptina foram relacionados com a incidência maior de casos e com a diminuição de níveis de adiponectina (JALEEL *et al.*, 2010; KANTOROVA *et al.*, 2011; WANNAMETHEE *et al.*, 2013).

A adiponectina também é considerada como um mediador muito importante da isquemia cerebral. Em 2008 foi publicado um estudo por Nishimura, no qual ele pegou camundongos com deficiência em APN (APN-KO) e camundongos selvagens. Submeteu os animais a oclusão da artéria cerebral média e, em seguida, fez a reperfusão. Nos camundongos APN-KO, os níveis de óxido nítrico sintase nos tecidos cerebrais e metabólitos do óxido nítrico no plasma estavam diminuídos (NISHIMURA *et al.*, 2008).

Além do AVE, a adiponectina e seu papel protetor, foi relacionada em diversos processos metabólicos em outras doenças, como HAS, disfunção endotelial, doenças cardiovasculares (IWASHIMA *et al.*, 2004 ZHU *et al.*, 2008; CHEN *et al.*, 2009; CASELI *et al.*, 2014). Um estudo feito em 2004 mostrou que a concentração sérica de adiponectina não variaram entre os indivíduos com AVE e controle (SODERBERG *et al.*, 2004). Em 2008 um estudo de caso controle confirmou os resultados achados por Sodeberg e mostrou que não houve associação do

AVE com níveis de adiponectina (MATSUMOTO *et al.*, 2008).

Um estudo prospectivo realizado com 972 mulheres, que possuíam o diagnóstico de AVE isquêmico, mostrou que os níveis de resistina plasmática circulante estão intimamente ligados com o risco de AVE, quando ligado a outros fatores como obesidade (RAJPATHAK *et al.*, 2011). Outros dois estudos realizados sugerem que a concentração plasmática de resistina era significativamente maior em indivíduos que tiveram um episódio de AVE isquêmico, comparado com os controles (OSAWA *et al.*, 2009; TSUKAHARA *et al.*, 2009).

Essa relação entre AVE e a resistina é facilmente explicada. Dentre as funções biológicas da resistina ela consegue regular, de forma positiva, citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo IL-6 e TNF $\alpha$  e esse controle se dá por meio da via NF- $\kappa$ B, que é ativada por células mononucleares que existem no sangue (BULLO *et al.*, 2003). Outra função da resistina é a ativação de células endoteliais, que por sua vez, vão liberar endotelina-1, além de fazer uma supra regulação de moléculas de adesão celular, como VCAM-1 e ICAM-1 (VERMA *et al.*, 2003). Sabendo disso, é possível observar uma relação direta entre resistina e o risco de ocorrer um evento isquêmico, através da promoção inflamatória sistêmica, disfunção endotelial e agregação celular, levando a um papel importante na aterosclerose (BURNETT *et al.*, 2005).

Por fim, outro fator importante que contribui para a relação da resistina com o AVE é que a resistina é liberada por outras células, principalmente as células mononucleares circulantes no sangue, como os macrófagos, diferentemente da leptina e adiponectina que são liberadas pelo TA (CURAT *et al.*, 2006; SAVAGE *et al.*, 2001). Ou seja, esses macrófagos que vão estar presentes em processos ateroscleróticos fazem a secreção de resistina localmente, exercendo seus efeitos pró-inflamatórios e aterogênicos independentemente do TA (SAVAGE *et al.*, 2001).

## 2.7 Adipocitocinas e Exercício

São bem conhecidos os benefícios fisiológicos, metabólicos e psicológicos do exercício físico. Diferentes estudos mostram uma relação inversa entre exercício e inflamação de baixo grau (JONES *et al.*, 2010; LAVIE *et al.*, 2019; VAN PELT *et al.*, 2017; PINTO *et al.*, 2012). Ou seja, foi mostrado que níveis mais baixos de citocinas pró-inflamatórias foram encontrados em indivíduos que praticam atividade física de forma frequente e intensidade moderada a alta (BEAVERS *et al.*, 2010). Dentre os diversos tipos de treinamento físico disponíveis, o treino aeróbico e o treino de resistência mostram resultados consistentes quando relacionados a diminuição do perfil inflamatório (NASSIS *et al.*, 2005).

Um estudo realizado em 2013 mostrou que melhorias importantes do perfil inflamatório são encontradas quando há uma combinação de treino aeróbico e treino de resistência de alta intensidade (NIMMO *et al.*, 2013). Outro estudo mostrou que os efeitos nos marcadores relacionados com a inflamação são afetados de maneira dose dependente, sendo assim quanto mais exercício físico, melhor é o perfil inflamatório (FATOUROS *et al.*, 2009).

Ihalainen e colaboradores publicaram um estudo em 2018 no qual foi realizado um treino aeróbico combinado com um treino de força para avaliar o perfil inflamatório. No estudo foi realizado treinos combinando os tipos de exercícios por 24 semanas. Dentre as moléculas avaliadas estavam leptina, resistina e adiponectina e os resultados encontrados pelos pesquisadores foi uma redução significativa de leptina e resistina. Em relação a adiponectina houve uma correlação significativa observada entre a mudança na concentração plasmática e mudanças na gordura abdominal, esse mesmo achado foi relacionado aos níveis de leptina e resistina (IHALAINEN *et al.*, 2018). Um outro estudo obteve resultados semelhantes quando avaliado o perfil inflamatório, depois de um treinamento de alta intensidade. Foi observada uma melhora nos níveis de leptina e resistina e um aumento de adiponectina o que indica os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico (BALDUCCI *et al.*, 2010).

Em adolescentes com sobrepeso foi avaliado a concentração hormonal de substâncias relacionadas ao apetite, como a leptina e de sensibilidade a insulina, como adiponectina e resistina, em treinamento aeróbico de longo prazo. O objetivo foi averiguar quais os efeitos desses hormônios e suas alterações em um período de treino de 8 meses. A conclusão foi que a gordura corporal diminuiu, junto com triglicérides e resistina como resposta ao treinamento físico de longo prazo. Os níveis de leptina pré e pós treinamento foram correlacionados com os níveis de gordura corporal pré e pós treinamento, já os níveis de adiponectina não tiveram mudança significativa (JONES *et al.*, 2009).

Outro estudo avaliou 143 pacientes de ambos os sexos, que foram alocados em três grupos, peso normal, sobrepeso e obesos. Foram submetidos a treinos de natação com exercícios supervisionados por 12 meses, duas vezes por semana, 50 minutos por treino. Foi avaliado o perfil metabólico de diversas citocinas e marcadores inflamatórios, além das adipocitocinas adiponectina, leptina e resistina. As análises foram realizadas em dois períodos, em 6 meses e no final dos 12 meses. Os resultados encontrados mostraram uma melhora na inflamação de baixo grau, com a redução da leptina e resistina após o treinamento aeróbico (GONDIN *et al.*, 2015).

Kadoglou e colaboradores (2007) realizaram um programa de treinamento em indivíduos com sobrepeso e DM tipo 2, submetendo-os a treinos aeróbicos na bicicleta, ginástica envolvendo os membros inferiores e superiores, além de caminhada ou corrida na esteira. As sessões tinham no mínimo 45 minutos e máximo 60, com frequência de quatro vezes na semana a uma intensidade moderada, com a frequência cardíaca entre 50 a 85% do consumo de oxigênio máximo. O resultado obtido pelo estudo aponta que o treinamento físico, sem perda de peso, aumentou os níveis de adiponectina e diminuiu as citocinas inflamatórias (KADOGLOU *et al.*, 2007).

Marcelino-Rodríguez e colaboradores (2017) evidenciam que a alta concentração plasmática de resistina levam ao risco de complicações derivadas por fatores inflamatórios e que a prática de atividade física por mais de 20 minutos por dia diminui esse risco quando comparados a indivíduos sedentários (MARCELINO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2017).

### 3 JUSTIFICATIVA

O AVE é um problema de saúde pública mundial que gera custos para o sistema de saúde e indivíduos acometidos, além de debilidades físicas e psicológicas. Sabendo disso, promover programas de treino que possam trazer benefícios para essa população é de extrema importância na redução de custos e promoção do bem estar biopsicossocial. Desta forma, este estudo tem um papel importante, pois vem trazer informações relevantes sobre o exercício físico aeróbico em indivíduos acometidos com AVE e se esse exercício é capaz de promover mudanças no perfil inflamatório desses participantes, uma vez que a inflamação está associada com diversas doenças crônicas degenerativas, além de aumentar o risco de um segundo evento isquêmico ou hemorrágico. Outro ponto importante deste estudo e que é importante ressaltar é a falta de estudos na literatura que mostrem os benefícios do exercício físico aeróbico nessa população estudada relacionado com essas adipocitocinas. Sendo assim, até o presente momento, este estudo é pioneiro nessa área, gerando uma relevância ainda maior.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Investigar o efeito de um programa de treinamento aeróbico, durante 12 semanas, em baixa intensidade (grupo de baixa intensidade) e em moderada intensidade (grupo de moderada intensidade) na concentração de adipocitocinas (adiponectina, leptina resistina) em indivíduos pós AVE na fase crônica.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Mensurar as concentrações no soro de adiponectina, leptina e resistina em indivíduos pós AVE na fase crônica;
- Avaliar se há associação entre a concentração de adipocitocinas e IMC antes da intervenção em indivíduos pós AVE na fase crônica;
- Comparar a diferença das concentrações de adipocitocinas antes e após um protocolo de treinamento aeróbio, durante 12 semanas, em baixa intensidade em indivíduos pós AVE na fase crônica;
- Comparar a diferença das concentrações de adipocitocinas antes e após um protocolo de treinamento aeróbio, durante 12 semanas, em moderada intensidade em indivíduos pós AVE na fase crônica.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de um desdobramento de um ensaio clínico randomizado aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas (CAAE: 79105217.1.0000.5149) (**Anexo 1**) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (U1111-1207-0819). É um estudo clínico pré-pós com grupo controle e experimental.

### 5.1 Participantes

A amostra foi constituída por voluntários recrutados na comunidade a partir de contatos com ambulatórios, clínicas, hospitais, centros de saúde e grupos de pesquisa de Belo Horizonte.

#### 5.1.1 Critérios de Elegibilidade

Indivíduos com idade maior ou igual a 20 anos, com histórico de AVE crônico (tempo de acometimento maior ou igual a seis meses), sedentários ou insuficientemente ativos (de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (2001) e com liberação médica por escrito para realizar o treino aeróbio atendiam os critérios de inclusão desse estudo.

A presença de possível déficit cognitivo, conforme determinado pela pontuação no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (pontos de corte específicos para o nível de escolaridade: analfabetos 13 pontos; ensino fundamental 18 pontos, e ensino médio 26 pontos) (BERTOLUCCI *et al.*, 1994); de afasia de compreensão pela capacidade de responder ao comando verbal “levante seu braço não comprometido e abra a sua mão” (TEIXEIRA *et al.*, 2007); a presença de dor ou outras disfunções neurológicas, cardiorrespiratórias e ortopédicas que comprometia a realização dos testes ou participação no treinamento e o uso de medicamentos antiinflamatórios no último mês foram considerados como critérios de exclusão.

### 5.1.2 Caracterização da Amostra

Foi aplicado um questionário para coleta de dados sociodemográficos dos participantes do estudo. Informações quanto ao tipo de AVE, tempo de lesão, lado da hemiparesia e nível de atividade física foram coletadas.

## 5.2 Adipocitocinas

As concentrações de adiponectina, leptina e resistina no soro foram mensuradas por ensaio imunoenzimático (ELISA, do inglês *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*). A técnica baseia-se no uso de antígenos ou anticorpos marcados com uma enzima, de forma que os conjugados resultantes tenham atividade tanto imunológica quanto enzimática. Apresenta um dos componentes (antígeno ou anticorpo) fixado sobre um suporte adsorvente, o complexo antígeno anticorpo-conjugado fica imobilizado, e a reação pode ser facilmente revelada mediante a adição de um substrato específico que poderá atuar com a enzima produzindo uma cor visível a olho nu ou quantificável mediante o uso de técnicas colorimétricas e espectrofotométricas.

Foram utilizados kits comerciais *DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA* ou kits ultra-sensíveis *Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA (qual kit?)*. Todas as amostras foram analisadas em simplicata. O valor de detecção das amostras é de 450 nm para todas as adipocitocinas

Inicialmente, os kits de adipocitocinas foram preparados de acordo com as instruções do fabricante. No primeiro dia, a placa de ELISA foi sensibilizada com 100 µL de anticorpo de captura por poço na concentração de 55,5 µL/10,5 ml diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS, do inglês “Phosphate-Buffered Saline”) estéril. Em seguida, a placa foi vedada e incubada a 4°C *overnight*. No segundo dia, a placa foi lavada quatro vezes utilizando solução de



lavagem constituída de 1 litro de PBS 1x mais 1000µl de Tween 20 (*Sigma, St. Louis, MO, USA*) no lavador automático de placas de ELISA (*ELx50 Auto Strip Washer*), para retirar o anticorpo de captura que não se aderiu à fase sólida. Posteriormente, foram adicionados 200 µL por poço da solução de bloqueio (BSA, do inglês “Bovine Serum Albumin” 1% em PBS) e a placa foi incubada em temperatura ambiente por 2 horas sob agitação constante no agitador automático de placas de ELISA (*Titer Plate Shaker, Lab. Line Instruments, INC*). Esse procedimento promove a ligação da solução de bloqueio nos sítios inespecíficos onde não ocorreu ligação do anticorpo de captura. A placa foi novamente lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados em duplicata 100 µL das amostras, dos padrões e do branco (solução diluente das amostras, BSA 0,1%). A placa foi vedada e incubada a temperatura ambiente por 2 horas. Depois da incubação a placa foi lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100 µL por poço do anticorpo de detecção biotinilado, na concentração de 50 µL/10,5 mL, diluído em BSA 0,1%. Em seguida, a placa foi incubada em temperatura ambiente por 2 horas. A placa foi lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100 µL por poço de solução estreptavidina conjugada a peroxidase e mantida em temperatura ambiente por 30 minutos no agitador de placas. A placa foi novamente lavada e foram adicionados 100 µL por poço da solução cromógeno/substrato contendo 4 mg/mL de solução substrato OPD (o-fenilenodiamina dihidroclorido) (*Sigma, St. Louis, MO, USA*) em 10 mL de tampão citrato e 2 µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, por 20 a 30 minutos, abrigado da luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 µL por poço da solução *stop* (1M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Foi realizada a leitura da placa de ELISA em espectrofotômetro com filtro de referência de 450 nm (*Spectra Max 250, Molecular Devices, Minneapolis, MN, USA*), sendo determinadas as concentrações dos marcadores a partir da curva-padrão através do programa *Soft Max Pro* versão 3.1.1, *Molecular Devices, Minneapolis, MN, USA*. Os resultados foram expressos em pg/mL.

### 5.3 Protocolo de Intervenção

Todos os participantes do estudo foram submetidos a 12 semanas de treinamento, de exercícios aeróbicos três vezes por semana. As sessões foram supervisionadas e acompanhadas por um grupo de fisioterapeutas treinados e realizadas em grupos de 3 a 4 participantes (BILLINGER *et al.*, 2014).

Antes de iniciar o treinamento, todos os participantes permaneceram em repouso por 10 a 15 minutos e foram aferidas a FC com o monitor de FC, a pressão arterial (PA) e a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>). Durante o treinamento do grupo que realizou o treinamento na esteira (GMI, Grupo de Moderada Intensidade) e do grupo que realizou o treinamento no solo (GBI, Grupo de Baixa Intensidade), a FC foi mensurada de forma contínua, e foram mensuradas a PA, a SpO<sub>2</sub> e a percepção subjetiva de esforço (PSE) após 10 minutos de exercício. Quando foi observado que os participantes do grupo GMI não estavam realizando o exercício dentro da faixa cardíaca de treinamento, determinada pela FC, foi solicitado aos participantes o aumento da velocidade até atingir a faixa de treinamento. Quando foi observado que os participantes do GBI estavam realizando a caminhada acima de 40% da FCR, determinada pela mensuração da FC, os indivíduos foram solicitados a reduzir a velocidade até que a FCR permanecesse abaixo de 40%. Após o treinamento, novamente todos os participantes permaneceram em repouso por 10 a 15 minutos e os mesmos dados vitais foram mensurados (FC, PA e a SpO<sub>2</sub>).

Todos os participantes do estudo foram submetidos ao teste cardiopulmonar para determinar a FC<sub>máx</sub>. Para o GBI, a duração da sessão de exercício foi de 40 minutos, com cinco minutos de aquecimento, cinco minutos de resfriamento e 30 minutos de treinamento em intensidade abaixo de 40% da FC de reserva, com base na FC<sub>máx</sub> (GORDON *et al.*, 2013).

Para o GMI, a duração das sessões também foi de 40 minutos, com cinco minutos de aquecimento, cinco minutos de resfriamento e 30 minutos de treinamento aeróbio. No entanto,

os participantes que não conseguiram realizar o treinamento contínuo de 30 minutos, por terem pouca tolerância ao esforço, realizaram, inicialmente, períodos de treinamento de curta duração

(período mínimo de 10 minutos até completar 30 minutos) com períodos de descanso intercalados. Com a melhora da tolerância ao exercício, períodos mais longos de exercício contínuo com pequenos períodos de repouso foram implementados, conforme capacidade do indivíduo (BILLINGER *et al.*, 2014). A intensidade do treinamento mudou entre 60% a 80% da

frequência cardíaca de reserva, com base na FC<sub>máx</sub> (determinada a partir de teste ergoespirométrico com eletrocardiograma). A progressão da intensidade de treino foi realizada de acordo com a percepção subjetiva de esforço (PSE) e às respostas de FC e de pressão arterial.

Durante o estudo, o participante não poderia realizar outros programas de intervenção ou de outros estudos que envolvessem tratamento, intervenções ou exercícios físicos adicionais, como fortalecimento muscular ou treino aeróbio (por exemplo, hidroginástica e musculação).

#### 5.4 Análise Estatística

Estatística descritiva foi apresentada como média (desvio padrão) ou mediana (amplitude) para variáveis contínuas com distribuição paramétrica ou não paramétrica, respectivamente; ou contagem (porcentagem) para variáveis nominais. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para a análise de normalidade dos dados.

Para a comparação das variáveis sociodemográficas e clínicas entre os participantes dos dois grupos, foram utilizados os testes T para amostra não pareada ou teste de *Mann-Whitney U* para variáveis quantitativas e teste do Qui-Quadrado para variáveis categóricas.

Para a comparação da concentração basal das adipocitocinas entre os grupos controle experimental, foi utilizado o teste T para amostras independentes. Para comparação das concentrações das adipocitocinas antes e após a intervenção dentro dos grupos, foi utilizado o teste T para amostras pareadas. O teste de Correlação de Pearson foi utilizado para verificar a associação entre o IMC e as concentrações basais das adipocitocinas.

A análise estatística foi realizada usando o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 15.0, e considerado  $p < 0,05$  como nível de significância.

## 6 RESULTADOS

Trinta indivíduos pós AVE na fase crônica, sedentários ou insuficientemente ativos, completaram o treinamento, sendo 16 no grupo baixa intensidade e 14 no grupo moderada intensidade. Os dados clínicos e sociodemográficos estão dispostos na **Tabela 1**.

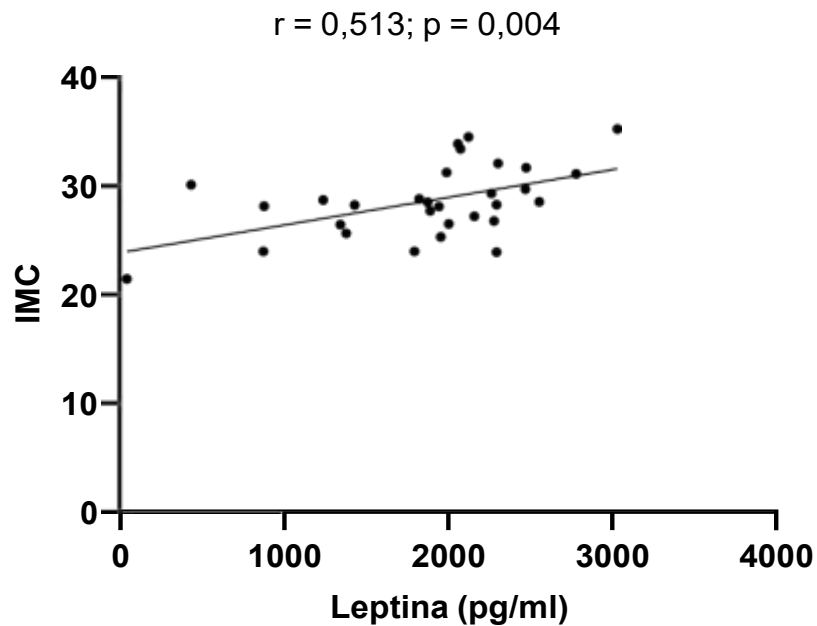
**Tabela 1:** Características demográficas e clínicas dos participantes

Variáveis	Grupo de Baixa Intensidade (n=16)	Grupo de Moderada Intensidade (n=14)	p valor
<b>Sexo, masculino</b>	12 (75%)	11 (78.6%)	0.581 <sup>&amp;</sup>
<b>Idade em anos</b>	56.2 (9.4)	57.6 (7.2)	0.432
<b>IMC</b>	29.3 (2.8)	27.9 (3.8)	0.274
<b>Estado civil</b>			0.381 <sup>#</sup>
<i>Solteiro</i>	2 (12.5%)	4 (28.6%)	
<i>Casado</i>	9 (56.25%)	9 (64.3%)	
<i>Divorciado</i>	3 (18.75%)	-	
<i>Viúvo</i>	2 (12.5%)	1 (7.1%)	
<b>Vínculo empregatício</b>			0.938 <sup>#</sup>
<i>Empregado</i>	4 (25%)	7 (50%)	
<i>Aposentado</i>	9 (56.2%)	4 (28.6%)	
<i>Outros</i>	3 (18.8%)	3 (21.4%)	
<b>Hábitos de vida</b>			
<i>Alcoolismo</i>	2 (12.5%)	-	0.533 <sup>#</sup>
<i>Tabagismo</i>	1 (6.25%)	-	0.485 <sup>#</sup>
<b>Comorbidades</b>			
<i>Doenças cardiovasculares</i>	2 (12.5%)	-	0.485 <sup>#</sup>
<i>Diabetes Melito</i>	5 (31.25%)	5 (35.7%)	0.550 <sup>#</sup>
<i>Hipertensão</i>	11 (68.75%)	8 (57.1%)	0.707 <sup>&amp;</sup>
<i>Hipercolesterolemia</i>	2 (12.5%)	4 (28.6%)	0.642 <sup>#</sup>
<b>Tipo de AVE</b>			0.336 <sup>#</sup>
<i>Isquêmico</i>	12 (75%)	13 (92.9%)	
<i>Hemorragico</i>	4 (25%)	1 (7.1%)	
<b>Tempo de AVE em meses</b>	44.5 (11 – 252)	23 (6 – 180)	0.224 <sup>*</sup>
<b>Lado hemiparético, esquerdo</b>	9 (56.25%)	8 (57.1%)	0.876 <sup>&amp;</sup>
<b>Nível de atividade física</b>			0.440 <sup>#</sup>
<i>Inativo</i>	10 (62.5%)	11 (78.6%)	
<i>Insuficientemente ativo</i>	6 (37.5%)	3 (21.4%)	

Abreviaturas: DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corporal.

Teste do qui-quadrado. #Fisher test. \* Teste U de Mann-Whitney ou Teste t de Amostras Independente

Houve correlação estatisticamente significativa entre as concentrações basais de leptina e o IMC para os indivíduos com AVE. Não houve correlação com as concentrações de adiponectina e resistina.



**Figura 2.** Correlação entre as concentrações basais de leptina e o índice de massa corporal (IMC).

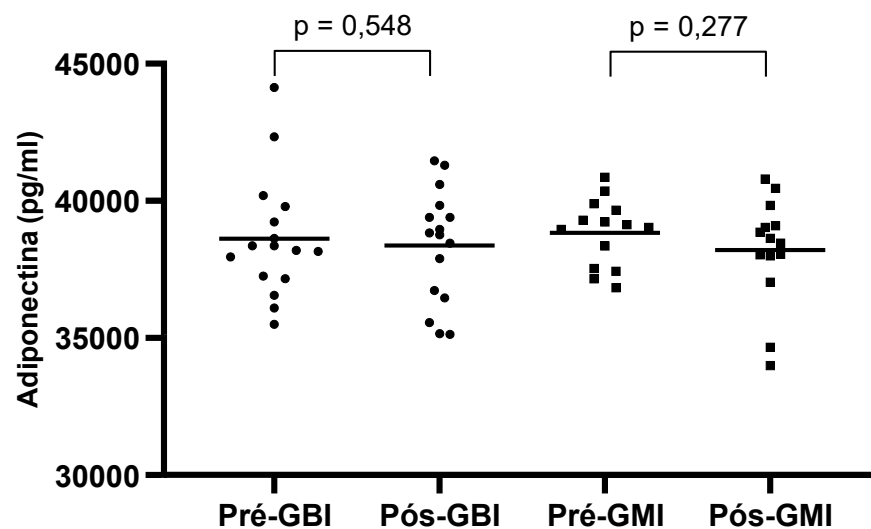
Não houve diferença ao comparar as concentrações basais, antes da intervenção, de adiponectina ( $p = 0,747$ ), leptina ( $p = 0,695$ ) e resistina ( $p = 0,937$ ) ao comparar os grupos.

As concentrações das adipocitocinas antes e após o protocolo de treinamento estão ilustradas na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Concentração de adipocitocinas antes e após a intervenção para os dois grupos de treinamento.

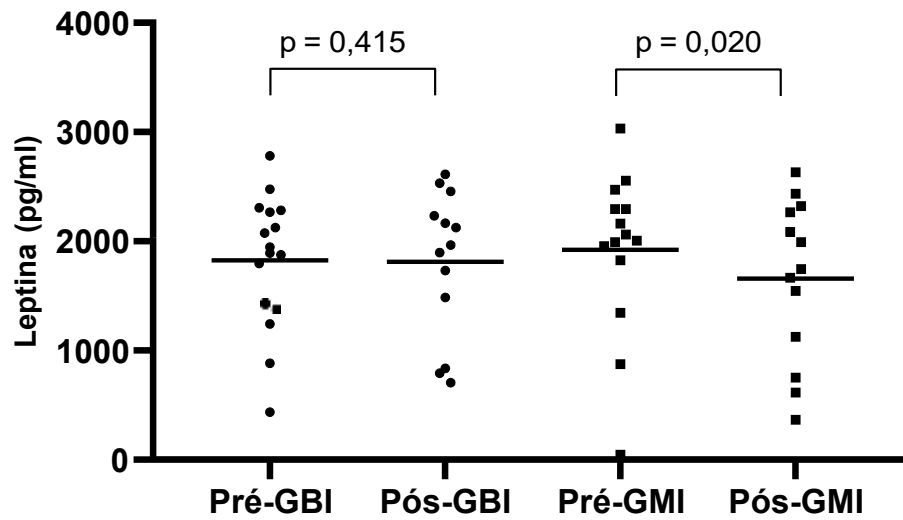
Adipocitocinas	Grupo de Baixa Intensidade (n=16)	Grupo de Moderada Intensidade (n=14)
Adiponectina		
Pré	38618,3 ± 2215,6	38836,2 ± 1224,4
Pós	38368,3 ± 2053,7	38207,6 ± 1928,4
Leptina		
Pré	1824,9 ± 614,4	1923,3 ± 747,1
Pós	1810,7 ± 666,5	1658,0 ± 738,0
Resistina		
Pré	2034,4 ± 792,6	2057,3 ± 778,0
Pós	2042,9 ± 551,9	1918,8 ± 801,0

Não houve mudanças nas concentrações de adiponectina (**Figura 3**) para ambos os grupos após o treinamento.



**Figura 3:** Comparação das concentrações de adiponectina (pg/ml) antes e após o protocolo de treinamento no grupo de baixa intensidade (GBI) e no grupo de moderada intensidade (GMI).

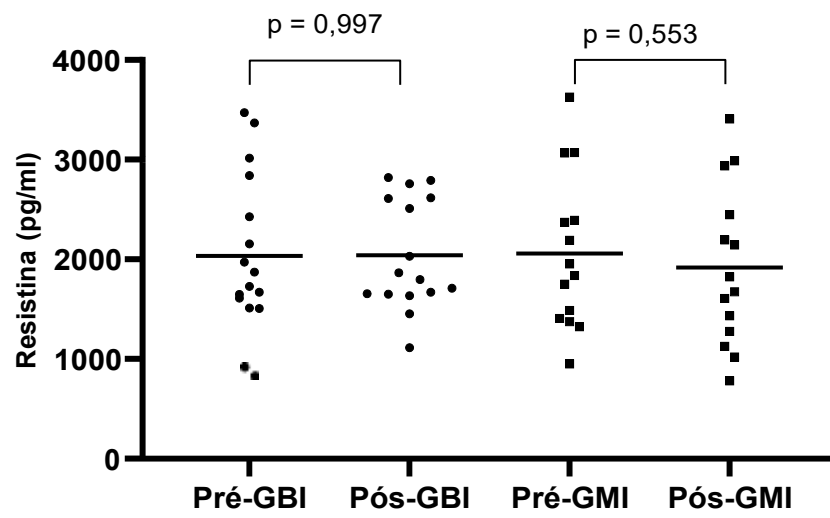
Apenas o treinamento em intensidade moderada promoveu mudança (diminuição) nas concentrações de leptina, conforme mostrado na **Figura 4**.



**Figura 4:** Comparação das concentrações de leptina (pg/ml) antes e após o protocolo de treinamento no grupo de baixa intensidade (GBI) e no grupo de moderada intensidade (GMI).

Também não foram observadas mudanças nas concentrações de resistina (**Figura 5**) para ambos os grupos após o treinamento.





**Figura 5:** Comparação das concentrações de resistina (pg/ml) antes e após o protocolo de treinamento no grupo de baixa intensidade (GBI) e no grupo de moderada intensidade (GMI).

## 7 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo que investiga o efeito de um programa de treinamento, em baixa intensidade e em moderada intensidade, durante 12 semanas, nas concentrações de adiponectina, leptina e resistina, em indivíduos pós AVE na fase crônica. Nossos resultados mostraram diminuição das concentrações de leptina apenas para o grupo que foi submetido ao treinamento em moderada intensidade. Não houve mudança nas concentrações de adiponectina e resistina para ambos os grupos, assim como leptina para o grupo submetido ao treinamento em baixa intensidade. Os grupos foram homogêneos quanto às características sociodemográficas, clínicas e para as concentrações basais de adipocitocinas. Houve correlação entre as concentrações basais de leptina e o IMC.

O exercício físico tem um importante papel na regulação dos níveis de leptina (BALDUCCI *et al.*, 2010; IHALAINEN *et al.*, 2018). Balducci e colaboradores (2010) avaliaram as concentrações de leptina em indivíduos com DM tipo 2 e Síndrome metabólica (SM) submetidos a quatro protocolos de treinamento durante 12 meses: grupo controle sedentário, grupo submetido a treino aeróbico de baixa intensidade, grupo submetido a treino aeróbico de alta intensidade (70% a 80%) e grupo submetido a treino aeróbico de alta intensidade (70% a 80%) associado a treino de resistência (força muscular) a 80%. Esses autores observaram redução das concentrações de leptina nos grupos submetidos a treino aeróbico a 70% a 80% do  $VO_{2MÁX}$  e a treino aeróbico na mesma intensidade adicionado a treino de resistência. Ihalainen e colaboradores (2018) também mostraram diminuição nas concentrações de leptina em indivíduos adultos jovens saudáveis do sexo masculino submetidos a um programa de treinamento aeróbico em intensidade moderada associado ao treino de resistência muscular durante 24 semanas. Nosso estudo corrobora esses achados, mostrando que apenas o grupo submetido a treino aeróbico em intensidade moderada apresentou redução nas concentrações de leptina. Cabe ressaltar que o

tempo do programa de treinamento desse estudo foi de 12 semanas, em contraposição às 24 ou 52 semanas dos estudos supracitados (BALDUCCI *et al.*, 2010; IHALAINEN *et al.*, 2018).

A relação entre a leptina e o AVE é bem descrita na literatura, por estar associada com processos proinflamatórios, trombóticos e aterogênicos. A inflamação é um processo presente e recorrente no AVE (JIN *et al.*, 2010; LAMBERTSEN *et al.*, 2012). Além disso, a concentração sanguínea de leptina é diretamente relacionada a quantidade de gordura corporal (CONSIDINI *et al.*, 1996), sendo que indivíduos com alto índice de gordura apresentam maior risco de eventos isquêmicos ou trombóticos (REXRODE *et al.*, 1997; KURTH *et al.*, 2002). Kurth e colaboradores (2020) evidenciaram uma relação entre IMC e risco de AVE isquêmico e trombótico. Esses autores mostraram que o aumento de uma unidade no IMC, quando considerado uma variável contínua, está associado a um aumento múltiplo ajustado de 6% no risco de AVE (KURTH *et al.*, 2020). De acordo com os nossos resultados, foi encontrada associação positiva entre as concentrações basais de leptina e IMC, de forma que os indivíduos com maior IMC tiveram maiores concentrações dessa adipocitocina e que o treinamento aeróbico em intensidade moderada foi capaz de promover mudanças nesse perfil. Essa mudança no perfil pode diminuir o risco de novo AVE, em longo prazo, o que se torna relevante. Embora tenha havido o declínio nas taxas de mortalidade, o AVE ainda representa a primeira causa de morte e incapacidade no Brasil, além do índice de recorrência após um evento ser de aproximadamente 16%, o que gera grande impacto econômico e social (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS., 2013).

Os resultados desse estudo não mostraram mudanças nas concentrações de adiponectina e resistina para ambos os grupos. Os resultados da literatura são conflitantes em relação aos efeitos do exercício na concentração dessas adipocitocinas. Isso pode ser explicado em parte por diferentes protocolos de treinamento e tempo de intervenção utilizados, assim como a realização

de estudos em diferentes condições clínicas (RAJPATHAK *et al.*, 2011; ILHAN *et al.*, 2019).

Uma revisão sistemática realizada em 2017 investigou o efeito de diversos tipos de exercícios, incluindo o exercício aeróbico em moderada e alta intensidade, nas concentrações de adipocitocinas em crianças obesas. Foi identificado aumento nas concentrações de adiponectina, mas apenas quando as crianças foram submetidas a treino de alta intensidade (GARCIA-HERMOSO *et al.*, 2017). No entanto, os mesmos resultados não foram obtidos quando o treinamento foi realizado em intensidade moderada (GARCIA-HERMOSO *et al.*, 2017), como já demonstrado em outros estudos (XYDAKIS *et al.*, 2004; HARA *et al.*, 2005).

No entanto, o aumento da concentração sérica de adiponectina pode exercer efeitos antiinflamatórios em longo prazo (BALDUCCI *et al.*, 2010). O estudo de Jeon *et al.* (2013) realizou um treinamento de 12 semanas, com dois grupos, sendo o grupo experimental fazendo caminhada em intensidade moderada com 65% a 75% da FC<sub>máx</sub> e o grupo controle fazendo exercícios progressivos com elástico. Não foi encontrada diferença para a concentração de adiponectina, mas houve aumento dos seus níveis séricos após um período de destreinamento de 6 semanas (JEON *et al.*, 2013). Esse destreinamento é definido como uma “perda total ou parcial da adaptação do desempenho psicológico, anatômico e fisiológico induzida pelo treinamento, como resultado da redução ou interrupção do mesmo” (MUJIKÁ; PADILLA, 2000). Isso reforça a ideia de que o exercício provoca mudanças antiinflamatórias e que quando há a interrupção do exercício, adquire-se novamente um perfil proinflamatório.

O tipo de treinamento, a intensidade, a população que está sendo estudada, a idade dos indivíduos e o histórico de doenças prévias são alguns dos fatores que podem explicar os dados conflitantes em relação ao efeito do treinamento nas concentrações de adiponectina (GOLBIDI; LAHER, 2014). A falta de estudos relacionando a concentração de adiponectina após um programa de treinamento aeróbico em indivíduos pós AVE também é um fator limitante para comparação de resultados.

A resistina é considerada um importante marcador proinflamatório por suas funções pró aterogênicas, inflamatórias de agregação plaquetária e de recrutamento de moléculas de adesão (FARGNOLI *et al.*, 2010). É um potencial mediador de doenças associadas à obesidade. É positivamente relacionada ao percentual de gordura, massa e circunferência abdominal (VARADY *et al.*, 2010; CODONER-FRANCH; ALONSO IGLESIAS, 2014). Uma vez que, há relação entre obesidade e risco de AVE e uma relação entre a concentração de resistina e obesidade, é de se esperar que esses indivíduos possuam um perfil inflamatório maior quando comparado à indivíduos saudáveis, além de um nível basal de resistina maior (JIN *et al.*, 2013; BONADEO; VOGT; OTTOBELLI CHIELLE, 2015).

O papel do exercício físico na resistina também é conflitante (GONZALEZ-GIL; ELIZONDO-MONTEMAYOR, 2020). Alguns estudos mostram a redução da concentração sérica de resistina (COBBOLD, 2019; GONDIN *et al.*, 2015). Por outro lado, há estudos que não mostram mudanças no perfil após o exercício aeróbico (HAYASHINO *et al.*, 2014) ou que mostram o aumento nas concentrações dessa adipocitocina. Um desses estudos usou corredores de maratona saudáveis e treinados, mostrando o aumento de duas vezes nas concentrações após a corrida (VUOUTEENAHO *et al.*, 2014).

Esses resultados diferentes também podem ser justificados pelo tipo de treinamento e tempo de intervenção, assim como pelo grau de condicionamento físico dos indivíduos. Um estudo conduzido por Varady e colaboradores (2016) mostrou que o exercício de resistência agudo está relacionado aos níveis plasmáticos de resistina de acordo com o estado de treinamento dos sujeitos. Concentrações reduzidas foram encontradas em participantes que realizavam musculação regular (uma hora por dia, três vezes por semana durante seis meses antes do estudo). Ao contrário, nenhum efeito foi encontrado em homens sedentários ou corredores ativos (correndo 15 milhas (24 km) por semana durante seis meses antes do estudo) (VARADY *et al.*, 2010). É importante destacar que um dos critérios de inclusão para o presente estudo foi o nível

de atividade física, de forma que apenas indivíduos sedentários ou insuficientemente ativos poderiam participar, e os grupos foram homogêneos quanto a esse critério.

A principal limitação desse estudo é não ter obtido os valores de IMC e peso corporal ao final do treinamento, além da medida de circunferência abdominal antes e após o treinamento. É bem definido na literatura a relação entre a diminuição dos fatores supracitados com a diminuição da concentração sérica da leptina, sendo a mesma considerada um marcador para a quantidade de gordura corporal (JACKSON; AHIMA, 2007; LÖNNQVIST *et al.*, 1995; FARR *et al.*, 2015). No entanto, estudos mostram redução dos níveis de leptina e risco de AVE sem necessariamente ter mudança do IMC (SIERRA-JHONSON *et al.*, 2007; KIZER *et al.*, 2011; DI PIETRO *et al.*, 1994; WANNAMETHEE *et al.*, 2012). Além disso, outro fator de limitação é o fato de não ter sido realizado o *follow-up* com esses indivíduos.

No entanto, nosso estudo é relevante, considerando que até o momento não há investigações avaliando o efeito de treinamento aeróbico nas concentrações dessas adipocitocinas em indivíduos pós AVE. Novas pesquisas, com número maior de participantes, presença de um grupo controle e diferentes protocolos de intervenção, são necessários para avaliar as mudanças no perfil de adipocitocinas em indivíduos pós AVE e associações com medidas de desfecho clínico.

## 8 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que um programa de treinamento aeróbico em intensidade moderada, realizado na esteira durante 12 semanas, reduziu as concentrações de leptina em indivíduos pós AVE na fase crônica. No entanto, o mesmo efeito não foi observado ao submeter os indivíduos ao treinamento em intensidade leve, assim como não houve mudanças nas concentrações de adiponectina e resistina em ambos os grupos. Além disso, foi identificada associação entre as concentrações basais de leptina e o IMC.

Considerando a relação da leptina com processos proinflamatórios, trombóticos e aterogênicos, implicados na patogênese do AVE, esses dados são de extrema importância, sugerindo que o perfil dessa adipocitocina pode ser influenciado pelo tipo de intervenção e que a intensidade do exercício deve ser considerada. Essas informações poderão ser utilizadas para nortear a tomada de decisão clínica e a escolha de estratégias de reabilitação nessa população, além de auxiliar gestores em saúde no planejamento de políticas de saúde pública para a população em estudo. Por outro lado, embora não tenha havido mudança para as concentrações de adiponectina e resistina, a diferença entre esses resultados e outros estudos da literatura pode ser justificado por fatores como o tipo de treinamento, a intensidade, a condição clínica, a idade dos indivíduos e o histórico de doenças prévias. Portanto, são necessários estudos para investigar diferentes tipos de protocolos, tempo de intervenção e com maior número de participantes com AVE.

## REFERÊNCIAS

ABELLA, V; SCOTECE, M; CONDE, J. *et al.* Leptin in the interplay of inflammation, metabolism, and immune system disorders. **Nature Reviews Rheumatology**, v.13, p. 100-109, 2017.

ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014." **The Journal of the Canadian Chiropractic Association**, vol. 58, n.3, p. 328, 2014.

ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. **American College of Sports Medicine**. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

AHIMA RS, FLIER JS. Adipose tissue as na endocrine organ. **Trends in Endocrinology Metabolism**, v.11, p.327-332, 2000

ALLEN, C. L.; BAYRAKTUTAN, U. Risk factors for stroke. **International Journal of Stroke**, v. 3. p.105-116, 2008.

ARCH AE, WEISMAN DC, COCA S, NYSTROM KV, WIRA 3RD, CR ,SCHINDLER JL. Missed ischemic stroke diagnosis in the emergency department by emergency medicine and neurology services. **Stroke**. 2016.

ARNER P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. **Trends in Endocrinology Metabolism**, v. 14, n. 3, p.137-45, 2003.

ATHYROS, V; GIOULEME, O; GANOTAKIS, E. *et al.* Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study. **Archives of medical science : AMS**, v.7, n.5, p.796–805, 2011.

ATHYROS, V; TZIOMALOS, K; KARAGIANNIS, A; ANAGNOSTIS, P; MIKHAILIDIS, D. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? **Curr Drug Targets**, v.11, n.1, p.122-35, 2010

BALDUCCI, S. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 20, n. 8, p. 608–617, 2010.

BALDUCCI, S. ZANUSO, A. NICOLUCCI, F. FERNANDO, S. CAVALLO, P. CARDELLI, S. FALLUCCA, E. ALESSI, C. LETIZIA, A. JIMENEZ, F. FALLUCCA, G. PUGLIESE. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease.**, pp. 608-617. 2010

BANKS, WA; LEBEL, CR. Strategies for the delivery of leptin to the CNS. **Journal of Drug Targeting** v. 10, n. 4, p. 297-308, 2002

BATES E., WILSON SM, SAYGIN AP, DICK F., SERENO MI, KNIGHT RT, DRONKERS NF. Voxel-based lesion -mptom mapping. **Nature Neuroscience**. 6 : 448–450. 2003



BEAVERS, K.M T.E. BRINKLEY, B.J. NICKLAS. Effect of exercise training on chronic inflammation. **Clinica Chimica. Acta**, 411 pp. 785-793, 2010.

BECERRIL, S; RODRÍGUEZ, A; CATALÁM, V. et al. Targeted disruption of the iNOS gene improves adipose tissue inflammation and fibrosis in leptin-deficient ob/ob mice: role of tenascin C. **International Journal of Obesity**. 2018.

BENSENOR, Isabela M. et al. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey - 2013. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria.**, São Paulo , v. 73, n. 9, p. 746-750, Sept. 2015

BERG AH, COMBS TP, SCHERER PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. **Trends in Endocrinology Metabolism**. 2002;13(2):84-9.

BERG, A. et al. The adipocytosecreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. **Nature Medicine**, v. 7, p. 947–953, 2001.

BERG, A.; SCHERER, P. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. **Circulation Research**, v. 96, n. 9, p. 939–949, 2005.

BERNHARDT J, CHAN J, NICOLA I, COLLIER JM. Little therapy, little physical activity: rehabilitation within the first 14 days of organized stroke unit care. **Journal of Rehabilitation Medicine** 2007

BERNHARDT J, DEWEY H, THRIFT A, DONNAN G. Inactive and alone: physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. **Stroke**. 2004.

BILLINGER SA, ARENA R, BERNHARDT J, ENG JJ, FRANKLIN BA, JOHNSON CM, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke** 2014; 45(8):2532-53.

BLANN AD, Lip GY. Virchow's triad revisited: The importance of soluble coagulation factors, the endothelium and platelets. **Thrombosis Research**. 2001;101(4):323-27.

BODARY, P.F. AND EITZMAN, D.T. Adiponectin: vascular protection from the fat? **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular biology**. 26, 235–236. 2006

BOEHME, A. K., ESENWA, C., & ELKIND, M. S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. **Circulation research**, 120(3), 472–495. 2017

BOKAREWA, M. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. **Journal of Immunology**, v. 174, p. 5789–5795, 2005.

BONADEO, J; VOGT, J; OTTOBELLI CHIELLE, E. Avaliação da concentração sérica de resistina em obesos adultos jovens: Um estudo transversal. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 9, n. 54, p. 265-271–271, 2015.

BOULOUMIÉ, A., CURAT, C.A., SENGENÈS, C., LOLMÈDE, K., ALEXANDRA M., AND BUSSE, R. Role of Macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. **Current Opinion in clinical Nutrition and Metabolic care.** 8, 347–54. 2005.

BOULOUMIE, A., MARUMO, T., LAFONTAN, M., AND BUSSE, R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. **FASEB journal.** 13, 1231–1238. 1999

BOUZIANA, S. The role of adipokines in ischemic stroke risk stratification. **International Journal of Stroke,** v. 11, n. 4, p. 389–398, 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE AÇÕES PROGRAMÁTICAS ESTRATÉGICAS. Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral. [S.l: s.n.], 2013. Disponível em: <www.saude.gov.br/bvs>.

BRITO, Milena Bastos; NOBRE, Fernando; VIEIRA, Carolina Sales. Contracepção hormonal e sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** São Paulo , v. 96, n. 4, p. e81-e89, Apr. 2011

BUNDRED, PETER; KITCHINER, DENISE; BUCHAN, IAIN. and 1998 : Population Based Series of Cross Sectional Studies. **BMJ Clinical research.** v. 322, n. February, p. 10–13, 2001.

BULLO M, GARCIA-LORDA P, MEGIAS I, SALAS-SALVADO J. Inflamação sistêmica, fator de necrose tumoral do tecido adiposo e expressão de leptina. **Obesity Research.** 2003

BURNETT MS, LEE CW, KINNAIRD TD, STABILE E, DURRANI S, DULLUM MK, EVANEY JM, FISHMAN C, STAMOU S, CANOS D, ZBINDEN S, CLAVIJO LC, JANG GJ, ANDREWS JA, ZHU J, EPSTEIN SE. O papel potencial da resistina na aterogênese. **Atherosclerosis.** 2005

CAMPBELL, BCV, DE SILVA, DA, MACLEOD, MR *et al.* AVC isquêmico. **Nature Reviews Disease Primers** 5, 70. 2019.

CAMPBELL, BCV; KHATRI, P. Stroke. **Lancet,** v.396, n.10244, p.129-142, 2020.

CARVALHO JJF, ALVES MB, VIANA GAA, MACHADO CB, SANTOS BFC, KANA-MURA AH, *et al.* Stroke Epidemiology, Patterns of Management, and Outcomes in Fortaleza, Brazil - A Hospital-Based Multicenter Prospective Study. **Stroke** 2011;42:3341-6

CASELLI, C., D'AMICO, A., CABIATI, M., PRESCIMONE, T., DEL RY, S., GIANNESSE, D. Back to the heart: the protective role of adiponectin. **Pharmacology Research.** 82, 9–20. 2014

CASPERSEN CJ, POWELL KE, CHRISTENSON GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public Health Reports.** 1985;100(2):126-31

CERRATO P, GRASSO M, IMPERIALE D, *et al.* Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. **Cerebrovascular Disease.** 18:154–9. 2004

CHAIT, A., & DEN HARTIGH, L. J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. **Frontiers in cardiovascular medicine**, 7, 22. 2020

CHEN, B., LIAO, W.Q., XU, N., XU., H., WEN, J.Y., YU, C.A., LIU, X.Y., LI, C.L., ZHAO, S.M., AND CAMPBELL, W. Adiponectin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory action. **Brain Research**. 1273, 129–137. 2009

CHEN, M.P., TSAI, J.C., CHUNG, F.M., YANG, S.S., HSING, L.L., SHIN, S.J., AND LEE, Y.J. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. 25, 821–826. 2005

CHNOHR P, O'KEEFE JH, MAROTT JL, LANGE P, JENSEN GB. Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. **Journal of American College Cardiology**. 2015;65:411–419.

CIOFFI, A; SHAFER, ALAN W; ZUPANCIC, THOMAS. Novel B219/OB receptor isoforms: Possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. **Nature medicine**. v. 2, n. 5, p. 1–5, 1996.

COBBOLD C. Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: is resistin involved? **Journal Sports of Medicine and Physical Fitness**. 2019.

CODONER-FRANCH P, ALONSO-IGLESIAS E. Resistin: insulin resistance to malignancy. **Clinical Chemical Acta**. 2014.

CONSIDINI, RV. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n.5, p.292-5, 1996.

CONSTANS A, PIN-BARRE C, TEMPRADO JJ et al., Influence of aerobic training and combinations of interventions on cognition and neuroplasticity after stroke. **Front Aging Neuroscience**. 2016

COLL, ANTHONY P.; FAROOQI, I. SADAF; O'RAHILLY, STEPHEN. The Hormonal Control of Food Intake. **Cell**, v. 129, n. 2, p. 251–262, 2007.

COOPE, A. et al. AdipoR1 mediates the anorexigenic and insulin/leptin-like actions of adiponectin in the hypothalamus. **FEBS Letters**, v. 582, p. 1471–1476, 2008.

COSTA, A. M.; DUARTE, E. Atividade física e a relação com a qualidade de vida, de pessoas com sequelas de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI). **Revista Brasileira Ciência e Movimento**. Vol. 10. Núm. 1. p.47- 54. 2002.

CUI, HUXING; LÓPEZ, MIGUEL; RAHMOUNI, KAMAL. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 6, p. 338–351, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.222>>.

CURAT CA, WEGNER V, SENGENES C, MIRANVILLE A, TONUS C, BUSSE R, BOULOUMIE A. Macrófagos em tecido adiposo visceral humano: Acumulação aumentada na obesidade e uma fonte de resistina e visfatina. **Diabetologia**. 2006

DA SILVA, JESSICA MARQUES *et al.* Efeitos da dupla tarefa com demanda motora e demanda cognitiva na marcha de sujeitos hemiparéticos pós AVC. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 1, p. 48–54, 2015.

DE LORENZO, A., SOLDATI, L., SARLO, F., CALVANI, M., DI LORENZO, N., & DI RENZO, L. Novos critérios de classificação de obesidade como ferramenta para indicação de cirurgia bariátrica. **World journal of Gastroenterology**, 22 (2), 681–703. 2016

DEB, P., SHARMA, S., AND HASSAN, K.M. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. **Pathophysiology** 17, 197–218. 2010

DEN OTTER, A. R.; GEURTS, A. C.; MULDER, T.; DUYSSENS, J. Speed related changes in muscle activity from normal to very slow walking speeds. **Gait Posture**. Vol. 19. p.270-278. 2004.

DING, QINXUE *et al.* Resistin and Cardiovascular Disease. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 1, p. 20–27, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2012.01.004>>.

DI SPIEZIO, A; SANDIN, ES; DORE, R. et al. The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward. **Molecular Metabolism**, v. 8, p.13-22, 2018.

DINAS PC, KOUTEDAKIS Y, FLOURIS AD. Effects of exercise and physical activity on depression. **Irish Journal of Medicine Science**. Jun;180(2):319-25. 2011.

DONNAN GA, FISHER M, MACLEOD M et al. Stroke. **The lancet**. 371:1612–1623. 2008

DONNELLY, Joseph E. et al. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.459-471, fev. 2009

DREVON, C. Fatty acids and expression of adipokines. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1740, n. 2, p. 287–292, 2005.

DURWARD B, BAER G, WADE J. Acidente vascular cerebral. In: Stokes M. Neurologia para fisioterapeutas. São Paulo: **Premier**, 2004, p.83-9

BONADEO, Jaíne; VOGT, Josiele; OTTOBELLI CHIELLE, Eduardo. Avaliação da concentração sérica de resistina em obesos adultos jovens: Um estudo transversal. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 9, n. 54, p. 265-271–271, 2015.

EFSTATHIOU, S. et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. **Clinica Chimica Acta**, v. 378, p. 78–85, 2007.

FARGNOLI, J. L., SUN, Q., OLENCZUK, D., QI, L., ZHU, Y., HU, F. B., & MANTZOROS, C. S. (2010). Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. **European Journal of Endocrinology**, 2010

FATOUROS, I.G. A. CHATZINIKOLAOU, S. TOURNIS, M.G. NIKOLAIDIS, A.Z. JAMURAS, I.I. DOUROUDOS, I. PAPASSOTIRIOU, P.M. THOMAKOS, K. TAXILDARIS, G. MASTORAKOS, A. MITRAKOU. Intensity of resistance exercise determines adipokine and resting energy expenditure responses in overweight elderly individuals. **Diabetes Care**, 32 pp. 2161-2167, 2009.

FEIGIN, V. L. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. **New England Journal of Medicine**. 379, 2429–2437. 2018.

FEIGIN, V. L. et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. **Neuroepidemiology** 45, 161–176. 2015.

FEIGIN, V.; NGUYEN, G.; CERCY, K. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. **New England Journal of Medicine**, v. 379, p. 2429–2437, 2018.

FERRANTE, A.W. Macrophages, fat, and the emergence of immunometabolism. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, p. 4992- 4993, 2013.

FERRAZ, INÊS; NORTON, ANDREIA; SILVEIRA, CELESTE. Depressão e Acidente Vascular Cerebral: Causa ou consequência? **Arquivos de Medicina**, v. 27, n. 4, p. 148–153, 2013.

FREIRA LM. **Diagnóstico diferencial em Pediatria**. 2006.

FRIEDMAN, J.M. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 89, p. 973S– 979S, 2009

FRIEDMANN, JM. HALAAS, JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 22, p. 763-70, 1998.

FRUHBECK, G; GÓMEZ-AMBROSI, J. Rationale for the existence of additional adipostatic Hormones. **FASEB Journal**. v.2001, n.15, p.1996- 2006.

FUNAHASHI, TOHRU; SHIMOMURA, IICHIRO. Adipocytokines. **Internal medicine**. v. 1, p. 41–44, 2004.

GAIROLLA, J. Leptin and adiponectin: Pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke. **Reviews in the Neurosciences**, v. 28, n. 3, p. 295–306, 2017

GALLOZA, J., CASTILLO, B., & MICHEO, W. Benefits of Exercise in the Older Population. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, 28(4). 2017

GARCÍA-HERMOSO, A., CEBALLOS-CEBALLOS, R. J., POBLETE-ARO, C. E., HACKNEY, A. C., MOTA, J., & RAMÍREZ-VÉLEZ, R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Obesity**. 2017.

GARRITANO, Célia Regina et al. Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo , v. 98, n. 6, p. 519-527, June 2012 .

GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurology**. 2019; 18: 439-458

GBD, GLOBAL BURDEN OF DISEASE CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. **Lancet** 392, 1736–1788. 2018.

GBD, GLOBAL BURDEN OF DISEASE STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurology** 18, 439–458. 2019.

GEBRUERS, NICK *et al.* Monitoring of Physical Activity After Stroke: A Systematic Review of Accelerometry-Based Measures. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 91, n. 2, p. 288–297, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2009.10.025>>.

GIACCHETTI G, FALOIA E, MARINIELLO B, SARDU C, GATTI C, CAMILONI MA *et al.* Overexpression of the rennin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. **American Journal of Hypertension** . 15:381-8. 2002

GITTLER M, DAVIS AM. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. **JAMA**. 2018

BONADEO, Jaíne; VOGT, Josiele; OTTOBELLI CHIELLE, Eduardo. Avaliação da concentração sérica de resistina em obesos adultos jovens: Um estudo transversal. **RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 9, n. 54, p. 265-271–271, 2015.

GLOBAS C, BECKER C, CERNY J ET AL., Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: a randomized control trial. **Neuro rehabilitation Neural Repair** 26(1):85–95

GOLBIDI, S., & LAHER, I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. **Journal of diabetes research**, 2014

GONDIM, OS, DE CAMARGO, VT, GUTIERREZ, FA, MARTINS, PF, PASSOS, ME, MOMESSO, CM, SANTOS, VC, GORJÃO, R., PITHON-CURI, TC, & CURY-BOAVENTURA, MF. Benefícios do exercício regular sobre marcadores de risco inflamatório e cardiovascular em adultos com peso normal, com sobrepeso e obesos. **PloS one** , 10 (10), e0140596. 2015

GONZALEZ-GIL, AM E ELIZONDO-MONTEMAYOR, The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. **Nutrients**, 2020.

GORDON, N. *et al.* Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular. **Circulation**, v. 109, p. 2031–2041, 2004.

GU, P. AND XU, A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorder**. 14, 49–58. 2013.

HADA, Y; YAMAUCHI, T; WAKI, H. et al. Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem. Biophys. Research Commun*, v. 356, p. 487–493, 2007.

HAGHGOO, H. A. et al. Depression, activities of daily living and quality of life in patients with stroke. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 328, n. 1–2, p. 87–91, 2013.

HAGSTRÖMER M, OJA P, SJÖSTRÖM M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. **Public Health Nutrition**. 2006;9(6):755-62.

HAMILTON, B., PAGLIA, D., KWAN, A. *et al.* Increased *obese* mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. **Nature Medicine** 1, 953–956 (1995).

HAN P, ZHANG W, KANG L, MA Y, FU L, JIA L, YU H, CHEN X, HOU L, WANG L, YU X, KOHZUKI M, GUO Q. Clinical Evidence of Exercise Benefits for Stroke. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. 2017

HARA T, FUJIWARA H, NAKAO H, MIMURA T, YOSHIKAWA T, FUJIMOTO S. Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. **European Journal of Applied Physiology**. 2005

HASAN SM, RANCOURT SN, AUSTIN MW et al., Defining optimal aerobic exercise parameters to affect complex motor and cognitive outcomes after stroke: a systematic review and synthesis. **Neural Plasticity**. 2016.

HAYASHINO Y, JACKSON JL, HIRATA T, FUKUMORI N, NAKAMURA F, FUKUHARA S, TSUJII S, ISHII H. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Metabolism**. 2014

HILTON LK, LOUCKS AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**. 2000

HOLCOMB, I. et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. **EMBO Journal**, v. 19, p. 4046–4055, 2000.

HORSTMAN, ASTRID *et al.* Muscle function of knee extensors and flexors after stroke is selectively impaired at shorter muscle lengths. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 41, n. 5, p. 317–321, 2009.

HU E, LIANG P, SPIEGELMAN BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **J Biology Chemical**. 1996;271(18):10697-703.

IHALAINEN, J.K. M. SCHUMANN, D. EKLUND, M. HÄMÄLÄINEN, E. MOILANEN, G. PAULSENK. HÄKKINEN, A.A. MERO. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. **Scandinavian Journal of Medicine and Science Sports**, pp. 40-47, 2018.

IWASHIMA, Y., KATSUYA, T., ISHIKAWA, K., OUCHI, N., OHISHI, M., SUGIMOTO, K., FU, Y., MOTONE, M., YAMAMOTO, K., MATSUO, A., et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. **Hypertension** 43, 1318–1323. 2004

JALEEL, A., AQIL, S., JALEEL, S., AND JALEEL, F. Adipocytokines in subjects with and without ischemic cerebrovascular disease. **Acta Neurology Belgica**. 110, 234–238. 2010.

JEON, J. Y., HAN, J., KIM, H. J., PARK, M. S., SEO, D. Y., & KWAK, Y. S. The combined effects of physical exercise training and detraining on adiponectin in overweight and obese children. **Integrative medicine research**. 2013

JIN, R., LIU, L., ZHANG, S., NANDA, A., & LI, G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. **Journal of cardiovascular translational research**, 6(5), 834–851. 2013

JIN, R., YANG, G., AND LI, G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. **Journal Leukocyte Biology** 87, 779–789. 2012.

JITENDER, G; KLER, R; MODI, ; KHURANA, D. Leptin and adiponectin: pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke. **Review Neuroscience**. 2017

JONES, J.L. BASILIO, P.M. BROPHY, M.R. MCCAMMON, R.C. HICKNER. Long-term exercise training in overweight adolescents improves plasma peptide YY and resistin. **Obesity (Silver Spring)**. 2010

KADOGLU, D. PERREA, F. ILIADIS, N. ANGELOPOULOU, C. LIAPIS, M. ALEVIZO S. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, 30 pp. 719-721. 2007

KADOWAKI, T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, p. 1784–1792, 2006.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocrine Reviews**, v. 26, p. 439–451, 2005.

KANTOROVA, E., CHOMOVA, M., KURCA, E., SIVAK, S., ZELENÁK, K., KUCERA, P., AND GALAJDA, P. Leptin, adiponectin and ghrelin, new potential mediators of ischemic stroke. **Neurology Endocrinology Lett**. 32, 716–721. 2011

KANTOROVÁ, E., JESENSKÁ, Ľ., ČIERNY, D., ZELENÁK, K., SIVÁK, S., STANČÍK, M., GALAJDA, P., NOSÁL, V., AND KURČA, E. The intricate network of adipokines and stroke. **International Journal Endocrinology**. 2015, 967698. 2015.

KASER, S. et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, v. 309, p. 286–290, 2003.



- KATO, H; KASHIWAGI, H; SHIRAGA, M. et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler. Thrombosis Vascular Biology*, v.26, p. 224–230, 2006.
- KELLEY DE, THAETE FL, TROOST F, HUWE T, GOODPASTER BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal Physiology and Endocrinology Metabolism*; 278: E941-E948. 2000
- KIM, B.J., LEE, S.H., RYU, W.S., KIM, C.K., AND YOON, B.W. Adipocytokines and ischemic stroke: differential associations between stroke subtypes. *Journal of Neurology Science* 312, 117– 122. 2012
- KIRWAN JP, SACKS J, NIEUWOUDT S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clinical Journal Medical*. 2017
- KLOK MD, JAKOBSDOTTIR S, DRENT ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Review*. 2007
- KOCHANOWSKI J, GRUDNIAK M, BARANOWSKA-BIK A, WOLINSKA-WITORT E, KALISZ M, BARANOWSKA B, BIK W. Resistin levels in women with ischemic stroke. *Neuro Endocrinology Lett*. 2012
- KOH, K.K., PARK., S.M., AND QUON, M.J. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation* 117, 3238–3249. 2008
- KRAMER, TAMARA *et al.* A longitudinal study of physical fitness in Elite junior tennis players. *Pediatric Exercise Science*, v. 28, n. 4, p. 553–564, 2016.
- KRISHNAN URTI, RV et al. Global and regional burden of the first ischemic and hemorrhagic stroke during 1990-2010: results of the 2010 global disease burden study. *Lancet Global Health*. 2018
- KURTH T, GAZIANO JM, BERGER K, KASE CS, REXRODE KM, COOK NR, BURING JE, MANSON JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Archive Internal Medicine*. 2002
- LABARTHE DR, Dunbar SB. Global Cardiovascular Health Promotion and Disease Prevention: 2011 and Beyond. *Circulation*. 2012;125:2667-76.
- LAKHAN, S.E., KIRCHGESSNER, A., AND HOFER, M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J. Translational Medicine*. 7, 97. 2009
- LAMBERTSEN, K.L., BIBER, K., AND FINSSEN, B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 32, 1677–1698. 2012
- LAMOUNIER JA, LAMOUNIER FB, WEFFORT VRS. Aspectos gerais da obesidade na infância e na adolescência. *In Nutrição em Pediatria - da neonatologia a adolescência*. Barueri: Manole, p.327-334. 2009
- LANDAU WM. Spasticity: What is it? What is it not? Spasticity: Disorder of Motor Control. Chicago: *Year Book Medical*, 17–24. 1980

LAVIE,C.J., T.S. CHURCH, R.V. MILANI, C.P. EARNEST, N.D. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. **Journal Cardiopulmonary Rehabilitation**. Prev., 31 pp. 137-145, 2011

LEHRKE, M. et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. **PLOS Medicine**, v. 1, p. 45, 2004.

LEYVA,F, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.18, n.6, p. 928-33, 1998.

LIU, J., BUTLER, K.R., BUXBAUM, S.G., SUNG, J.H., CAMPBELL, B.W., AND TAYLOR, H.A. Leptinemia and its association with stroke and coronary heart disease in the Jackson Heart Study. **Clinical Endocrinology (Oxf)**. 72, 32–37. 2010

LORD, G.M., MATARESE, G., HOWARD, J.K., BAKER, R.J., BLOOM, S.R., AND LECHLER, R.I. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. **Nature** 394, 897–901. 1998

LOU J, HUANG L, WANG A et al., Resistin-induced endoplasmic reticulum stress contributes to the impairment of insulin signaling in endothelium. **Front Pharmacology** 9:1226. 2018

MOYOERS MG JR, LEIBEL RL, SEELEY RJ, SCHWARTZ MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. **Trends Endocrinology Metabolism**. 2010;21(11):643–51.

MACDOUGALD, O; BURANT, C. The rapidly expanding family of adipokines. **Cell Metabolism** v.6, p.159–161, 2007.

MAEDA, K. et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 221, p. 286–289, 1996.

MAFFEI, MJ. et al. Leptin levels in humans and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**, v.11, n.11, p. 1995

MAHAN, K. L. Nutrição na doença cardiovascular. **In. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**, 10 ed., 2012.

MAO, X. et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signaling and function. **Nature Cell Biology**, v. 8, p. 516–523, 2006.

MARCELINO-RODRÍGUEZ, D. ALMEIDA,GONZALEZ, J.J. ALEMÁN SÁNCHEZ, B. BRITO,DÍAZ, M.D.C. RODRÍGUEZP. F. GANNAR, S. DOMÍNGUEZ, COELLO, F.J. CUEVASFERNÁNDEZ, A. CABRERA DE LEÓN. Inverse association of resistin with physical activity in the general population. **PLoS One**, 2017

MARS M, DE GRAAF C, DE GROOT CP, VAN ROSSUM CT, KOK FJ. Fasting leptin and appetite responses induced by a 4-day 65%- energy-restricted diet. **International Journal Obesity**. 30(1):122–8. 2006.

- MARTIN-ROMERO, C., SANTOS-ALVAREZ, J., GOBERNA, R., AND SANCHEZMARGALET, V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. **Cell Immunology**. 199, 15–24. 2000
- MASSARO A. Dia mundial do AVC: prevenção e tratamento adequado diminuem índice de sequelas e melhoram qualidade de vida do paciente. **Revista Nutrição em Pauta**. 2005.
- MATARESE, G., MOSCHOS, S., AND MANTZOROS, C.S. **Leptin in Immunology**. J. Immunol. 174, 3137–3142. 2005
- MATSUBARA, M; MARUOKA, S; KATAYOSE, S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. **European Journal. Endocrinology**, v.14, P.173–180, 2002.
- MATSUMOTO, M., ISHIKAWA, S., AND KAJII, E. Association of adiponectin with cerebrovascular disease: a nested case-control study. **Stroke** 39, 323–328. 2008.
- MAURIGERI, D. et al. The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric. **Archive Gerontology and Geriatrics** 2002; v. 34, n. 1, p. 47-54, 2002.
- MC TERNAN PG, MCTERNAN CL, CHETTY R, JENNER K, FISHER FM, LAUER MN et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. **Journal Clinical and Endocrinology Metabolism**. 87(5):2407-10. 2002.
- MCLAUGHLIN, T; ACKERMAN, SE; SHEN, L; ENGLEMAN, E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, p. 5- 13, 2017.
- MENON, B., & KRISHNAN, R. Role of Leptin in Acute Ischemic Stroke. **Journal of neurosciences in rural practice**, 9(3), 376–380. 2018
- MENZAGHI, C. et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. **PLOS ONE**., v. 7, 2012.
- MEYS, E. LEVY, R. A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 53, p.183-193, 04 out. 2006.
- MORRIS JK, VIDONI ED, JOHNSON DK, VAN SCIVER A, MAHNKEN JD, HONEA RA, WILKINS HM, BROOKS WM, BILLINGER SA, SWERDLOW RH, BURNS JM. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. **PLoS One**. 2017
- MOZAF FARIAN, D., BENJAMIN, E.J., GO, A.S., ARNETT, D.K., BLAHA, M.J., CUSHMAN, M., DAS, S.R., DE FERRANTI, S., DESPRES, J.P., FULLERTON, H.J., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American **Heart Association. Circulation**. 2016; 133, e38–e360.
- MUJIKA I., PADILLA S. Detraining: loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I: short term insufficient training stimulus. **Sports Med**. 2000.

MYERS J, KOKKINOS P, NYELIN E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. **Nutrients**. 2019

NAKAMURA, Y., UESHIMA, H., OKUDA, N., MIURA, K., KITA, Y., OKAMURA, T., OKAYAMA, A., CHOUDHURY, S.R., RODRIGUEZ, B., MASAKI, K.H., et al. Relation of serum leptin and adiponectin level to serum c-reactive protein: the INTERLIPID Study. **Internal Journal of Vascular Medicine**. 2013

NASSIS, K. PAPANTAKOU, K. SKENDERI, M. TRIANDAFILLOPOULOU, S.A. KAVOURAS, M. YANNAKOULIA, G.P. CHROUSOS, L.S. SIDOSSIS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. **Metabolism**, 54 pp. 1472-1479, 2005

NIMMO, N. A., M. LEGGATE, J.L. VIANA, J.A. KING. The effect of physical activity on mediators of inflammation. **Diabetes Obesity and Metabolism.**, 15 (Suppl. 3) pp. 51-60, 2013

NISHIMURA, M., IZUMIYA, Y., HIGUCHI, A., SHIBATA, R., QIU, J., KUDO, C., SHIN, H.K., MOSKOWITZ, M.A., AND OUCHI, N. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. **Circulation** 117, 216–223. 2008.

NISWENDER, KD; SCHWARTZ, MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiology and intracellular signaling capabilities. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2003.

NOGUEIRAS, RUBEN *et al.* Resistin: Regulation of food intake, glucose homeostasis and lipid metabolism. **Endocrine Development**, v. 17, p. 175–184, 2009.

NORTHCOTT JM, YEGANEH A, TAYLOR CG, ZAHRADKA P, WIGLE JT. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**. 2012

NOSALSKI R, GUZIK TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. **British Journal of Pharmacology**. 174(20):3496-3513. 2017.

O'DONNELL, MJ; XAVIER, D; LIU, L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. **Lancet**, v.376, p.112-123, 2010.

OHASHI, K; OUCHI, N; MATSUZAWA, Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. **Biochimic**. v.94, p. 2137–2142, 2012.

OPAS/OMS. **Doenças cardiovasculares**, 2016. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencascardiovasculares&catid=845:noticias&Itemid=839](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencascardiovasculares&catid=845:noticias&Itemid=839).

OSAWA H, DOI Y, MAKINO H, NINOMIYA T, YONEMOTO K, KAWAMURA R, HATA J, TANIZAKI Y, IIDA M, KIYOHARA Y. Diabetes e hipertensão aumentaram significativamente o risco de acidente vascular cerebral isquêmico associado à alta concentração de resistina sérica em um população japonesa em geral: o estudo hisayama. **Cardiovasc Diabetol.** 2009

OUCHI, N., KIHARA, S., ARITA, Y., MAEDA, K., KURIYAMA, H., OKAMOTO, Y., HOTTA, K., NISHIDA, M., TAKAHASHI, M., NAKAMURA, T., et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation** 100, 2473–2476. 1999

OUCHI, N., KIHARA, S., ARITA, Y., NISHIDA, M., MATSUYAMA, A., OKAMOTO, Y., ISHIGAMI, M., KURIYAMA, H., KISHIDA, K., NISHIZAWA, H., et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. **Circulation** 103, 1057–1063. 2001

OUCHI, N., KIHARA, S., FUNAHASHI, T., NAKAMURA, T., NISHIDA, M., KUMADA, M., OKAMOTO, Y., OHASHI, K., NAGARETANI, H., KISHIDA, K., et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. **Circulation** 107, 671–674. 2003

OVANDO, ANGÉLICA CRISTIANE et al. Treinamento de marcha, cardiorrespiratório e muscular após acidente vascular encefálico: estratégias, dosagens e desfechos. **Fisioterapia em movimento**, Curitiba, v. 23, n. 2, p. 253-269, 2010.

PAJVANI, U. et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, p. 9073–9085, 2003.

PANG, Marco YC et al. Using aerobic exercise to improve health outcomes and quality of life in stroke: evidence-based exercise prescription recommendations. **Cerebrovascular Diseases**, v. 35, n. 1, p. 7-22, 2013.

PARK, H.; AHIMA, R. Resistin in rodents and humans. **Diabetes & Metabolism**, v. 37, 2013.

PASTRE, C. M. et al. Métodos de recuperação pós-exercício: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 15, no. 2, p. 138-144, mar./apr. 2009.

PATEL, HARSH et al. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. **World journal of cardiology**, 2017: 134-138.

PÉREZ-PÉREZ, ANTONIO *et al.* Leptin action in normal and pathological pregnancies. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 22, n. 2, p. 716–727, 2018.

PETERSEN, A., M., W.; PEDERSEN, Bente Klarlund. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, 2005

- PIERCY KL, TROIANO RP, BALLARD RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018
- PINEIRO, R. et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *Journal of Hepatology*, v. 579, p. 5163–5169, 2005.
- PINTO, D. DIRAIMONDO, A. TUTTOLOMONDO, C. BUTTÀ, G. MILIO, G. LICATA. Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis *Curr. Pharm. Des.*, 18, pp. 4326-4349. 2012
- POLISSENI, M. L. C; RIBEIRO, L. C. Exercício físico como fator de proteção para a saúde em servidores públicos. *Revista Brasileira de Medicina Esportiva*, São Paulo, v. 20, n. 5, p. 340-344, Oct. 2014.
- RABINSTEIN, A. Tratamiento Agudo De Evc Isquemico. *The Lancet*, v. 396, n. 10244, p. 129–142, 2020.
- RAJPATHAK, S. N., KAPLAN, R. C., WASSERTHEIL-SMOLLER, S., CUSHMAN, M., ROHAN, T. E., MCGINN, A. P., WANG, T., STRICKLER, H. D., SCHERER, P. E., MACKAY, R., CURB, D., & HO, G. Y. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke*, 2011
- ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. ; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. Patologia: Bases Patológicas das doenças. 9ª ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2013.
- RODRÍGUEZ, A; EZQUERRO, S; MÉNDEZ-GIMENES, L; BECERRIL, S; FRUHBECK, G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *The American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*, v. 309, p. 691-714, 2015
- ROGER VL, GO AS, LLOYD-JONES DM, ADAMS RJ, BERRY JD, BROWN TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;
- ROMERO, JR., MORRIS, J., PIKULA, A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Therapeutics Advances in Cardiovascular Diseases*. 2, 287–303. 2008
- RUEGSEGGER GN, BOOTH FW. Health Benefits of Exercise. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. 2018
- RYERSON, S.; Byl, N.; BROWN, D.; WONG, R.; HIDLER, J. Altered trunk position sense and its relation to balance functions in people post stroke. *J Neurol Phys Ther*. Vol. 32. p.14- 20. 2008.
- SAITO, K; TOBE, T; MINOSHIMA, S. et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*, v. 229, p. 67–73, 1999.

SALTYCHEV, MIKHAIL & SJÖGREN, TUULIKKI & BARLUND, ESA & LAIMI, KATRI & PALTAMAA, JAANA. Do aerobic exercises really improve aerobic capacity of stroke survivors? A systematic review and meta-analysis. **European journal of physical and rehabilitation medicine**. 2015.

SANDOVAL, DA; Davis, SN. Leptin: metabolic control and regulation; **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 17, n.2, p.108-13, 2003

SAUNDERS, David H.; GREIG, Carolyn A.; MEAD, Gillian E. Physical activity and exercise after stroke: review of multiple meaningful benefits. **Stroke**; **journal of cerebral circulation**, v. 45, n.12, p. 3742, 2014.

SAVAGE DB, SEWTER CP, KLENK ES, SEGAL DG, VIDAL-PUIG A, CONSIDINE RV, O'RAHILLY S. Expressão de resistina / fizz3 em relação à obesidade e ação do receptor gama ativada por proliferador de peroxissoma em humanos. **Diabetes**. 2001.

SAVOPOULOS, C; MICHALAKIS, K; APOSTOLOPOULOU, M. et al. Adipokines and stroke: a review of the literature. **Maturitas**, v.70, n.4, p.322-327, 2011.

SAXTON SN, CLARK BJ, WITHERS SB, ERINGA EC, HEAGERTY AM. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. **Physiology Reviews**. 2019

SCHERER PE, WILLIAMS S, FOGLIANO M, BALDINI G, LODISH HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **Journal of Biology Chemical**. 1995;270(45):26746- 9.

SCHNEIDERMAN, J., SCHAEFER, K., KOLODZIE, F.D., SAVION, N., KOTEVEMETH, S., DARDIK, R., SIMON, A.J., HALAK, M., PARIENTE, C., ENGELBERG, I., et al. Leptin locally synthesized in carotid atherosclerotic plaques could be associated with lesion instability and cerebral emboli. **Journal of American Heart Association**. 2012

SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE D, SEELEY RJ, BASKIN DG. Central nervous system control of food intake. **Nature**. 2000

SCHWARTZ, D.; LAZAR, M. Human resistin: found in translation from mouse to man. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 22, p. 259–265, 2011.

SCIANNI, A., TEIXEIRA-SALMELA, L. F., & ADA, L. Effect of Strengthening Exercise in Addition to Task-Specific Gait Training after Stroke: a Randomized Trial. **International Journal of Stroke**. 2010

SIITONEN, N; PULKKINEN, L; LINDSTROM, J. et al. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. **BMC Medicine. Genet**, v.12, p. 5, 2011

SILSWAL, N. et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathwa. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, v. 334, p. 1092–1101, 2005.

SIMPSON, L. A.; MILLER, W. C.; ENG, J. J. Effect of stroke on fall rate, location and predictors: A prospective comparison of older adults with and without stroke. **PLoS ONE**, v. 6, n. 4, p. 1–7, 2011.

SINGH, P., HOFFMANN, M., WOLK, R., SHAMSUZZAMAN, A.S., AND SOMERS, V.K. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. **Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biology**. 2007

SINNET, P. & WHITE, M. Lifestyle health and disease: a comparison between Papua New Guinea and Australia. **Medicine Journal Australian.**, 1: 1-5, 2011.

SMITH MM1, MINSON CT. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. **Journal of Physiology**. 2012

SODERBERG, S., AHREN, B., STEGMAYR, B., JOHNSON, O., WIKLUND, P.G., WEINEHALL, L., HALLMANS, G., AND OLSSON, T. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population based cohort. **Stroke**. 1999

SODERBERG, S., STEGMAYR, B., AHLBECK-GLADER, C., SLUNGA-BIRGANDER, L., AHREN, B., AND OLSSON, T. High leptin levels are associated with stroke. **Cerebrovascular Disease**. 15, 63–69. 2003

SÖDERBERG, S., STEGMAYR, B., STENLUND, H., SJÖSTRÖM, L.-G., ÅGREN, Å., JOHANSSON, L., WEINEHALL, L. AND OLSSON, T. Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males. **Journal of Internal Medicine**, 256: 128-136. 2004

SOUSA, MÓNICA; BRÁS-SILVA, CARMEN; LEITE-MOREIRA, ADELINO. O papel da leptina na regulação da homeostasia energética. **Acta Medica Portuguesa**, v. 22, n. 3, p. 291–298, 2009.

SOUZA, S. R. S.; OLIVEIRA, C. A.; MIZUTA, N. A.; SANTOS, M. H.; MOREIRA, A. P. Reabilitação funcional para membros superiores pós acidente vascular encefálico. **Fisioterapia Brasil**. Vol. 4. p.195-199. 2003.

STEPPAN, C. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, p. 307–312, 2001.

STUMVOLL M, TSCHRITTER O, FRITSCHKE A, STAIGER H, RENN W, WEISSER M, et al. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. **Diabetes**. 2002;51(1):37-41.

SUK SH, SACCO RL, BODEN-ALBALA B, CHEUN JF, PITTMAN JG, ELKIND MS, PAIK MC; Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. **Stroke**. Jul;34(7):1586-92. 2003

SWEENEY, G. Cardiovascular effects of leptin. **Nature Reviews in Cardiology**. 7, 22–29. 2010.

TAKAHASHI, M; ARITA, Y; YAMAGATA, K. et al. Genomic structure and mutations in adipospecific gene, adiponectin. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorder**, v.24, p. 861–868, 2000.



TARTAGLIA, L; DEMBSKI, M; WENG, X. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. **Cell**, v.83, n.7, p.1263-71, 1995.

TIAN, L., LUO, N., KLEIN, R.L., CHUNG, B.H., GARVEY, W.T., AND FU, Y. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. **Atherosclerosis** 202, 152–161. 2009

TOMARU, TAKUYA *et al.* Adipocyte-specific expression of murine resistin is mediated by synergism between peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and CCAAT/enhancer-binding proteins. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 10, p. 6116–6125, 2009.

TSAO, T. et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, p. 50810–50817, 2003.

TSAO, T.; LODISH, H.; FRUEBIS, J. ACPR30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. **European Journal of Pharmacology**, v. 440, p. 213–221, 2002.

TSUKAHARA T, NAKASHIMA E, WATARAI A, HAMADA Y, NARUSE K, KAMIYA H, NAKAMURA N, KATO N, HAMAJIMA N, SEKIDO Y, NIWA T, TOMITA M, OISO Y, NAKAMURA J. Polimorfismo na região do promotor de resistina em –420 determina os níveis de resistina sérica e pode ser um marcador de risco de acidente vascular cerebral em pacientes japoneses diabéticos tipo 2. **Diabetes Research and Clinical Practice**. 2009.

UNAMUNO, X; GÓMEZ-AMBROSI, J; RODRÍGUEZ, A; BECERRIL, S; FRUHBECK, G; CATALÁN, V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. **European Journal of Clinical Investigation**. v. 48, n.9, p. 12997, 2018.

VAN PELT, D.W. L.M. GUTH, J.F. HOROWITZ. Aerobic exercise elevates markers of angiogenesis and macrophage IL-6 gene expression in the subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese adults **Journal Appliance Physiology**., 123, pp. 1150-1159, 2017

VARADY KA, BHUTANI S, CHURCH EC, PHILLIPS SA. Adipokine responses to acute resistance exercise in trained and untrained men. **Medicine science Sports Exercise**. 2010.

VERMA S, LI SH, WANG CH, FEDAK PW, LI RK, WEISEL RD, MICKLE DA. A resistina promove a ativação das células endoteliais: Evidência adicional da interação adipocina-endotelial. **Circulação**. 2003.

VIERHAPPER, H; HEINE, G; NOWOTNY, P; BIEGLMAYER, C. Leptin and the control of obesity. **Metabolism**, v. 52, n.3, p. 379-81.

VUOLTEENAHO, K., LEPPÄNEN, T., KEKKONEN, R., KORPELA, R., & MOILANEN, E. Running a marathon induces changes in adipokine levels and in markers of cartilage degradation- novel role for resistin. **PloS One**, 9 (10), e110481. 2014

WAHID A, MANEK N, NICHOLS M, KELLY P, FOSTER C, WEBSTER P, KAUR A, FRIEDEMANN SMITH C, WILKINS E, RAYNER M, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal American Heart Association**. 2016.

WAJCHENBERG BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrinology Review**; 21(6):697-738. 2000

WALKER SP, RIMM EB, ASCHERIO A, KAWACHI I, STAMPFER MJ, WILLETT WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. **American Journal of Epidemiology**. 1996

WANG, Z., LI, B., WANG, Y. *et al.* The association between serum adiponectin and 3-month outcome after ischemic stroke. **Cardiovascular Diabetology** 2019.

WANNAMETHEE, S.G., SHAPER, A.G., WHINCUP, P.H., LENNON, L., AND SATTAR, N. Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men. **Stroke** 44, 3–8. 2013.

WEIBERG, SP; MCCANN, D; DESAI, M; ROSENBAUM, M; LEIBEL, RL; FERRANTE, AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, p. 1796- 1808, 2003.

WEWEGE M, VAN DEN BERG R, WARD RE, KEECH A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**. 2017

WHO stepwise approach to stroke surveillance. Overview and Manual (version2.0). Local: Noncommunicable Diseases and Mental Health. **World Health Organization**. (atualizado em: 01/2006 mes/ ano. Disponível em: [http://www.who.int/ncd\\_surveillance/en/steps\\_stroke\\_manual\\_v1.2.pdf](http://www.who.int/ncd_surveillance/en/steps_stroke_manual_v1.2.pdf)

WINSTEIN CJ, STEIN J, ARENA R *et al.*, Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. **Stroke**. 2016

WISLØFF U, LOENNECHEN JP, CURRIE S, SMITH GL, ELLINGSEN Ø Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca<sup>2+</sup> sensitivity and SERCA-3 in rat after myocardial infarction. **Cardiovasc Res**. 2002;54:162–174.

WOLF, A. *et al.* Upregulation of the anti- inflammatory adipokine adiponectin in acute liver failure in mice. **Journal of Hepatology**, v. 44, p. 537–543, 2006.

WSO WORLD STROKE ORGANIZATION. global stroke fact sheet. Disponível em: [https://www.worldstroke.org/images/WSO\\_Global\\_Stroke\\_Fact\\_Sheet\\_final.pdf](https://www.worldstroke.org/images/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet_final.pdf). 2019.

XU X, FU Z, LE W. Exercise and Parkinson's disease. **Int Reviews in Neurobiology**. 2019

XU, H. *et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821–1830, 200

XU, H; BARNES, GT; YANG, Q. *et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, p. 1821- 1830.

XYDAKIS AM, CASE CC, JONES PH, HOOGEVEEN RC, LIU MY, SMITH EO, NELSON KW, BALLANTYNE CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. **Journal of Clinical and Endocrinology Metabolism**. 2004

YAMAMOTO, FABIO IUJI. Doenças cerebrovasculares: Grupo de Estudo de Doenças Vasculares Cerebrais da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. 2012.

YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature Medicine**, v. 8, p. 1288–1295, 2002.

YAMAUCHI, T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**, v. 423, p. 762–769, 2003.

YAMAUCHI, T. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. **Nature Medicine**, v. 7, p. 941–946, 2001.

YANG,R.Z Q. HUANG, A. XU, J.C. MCLENITHAN, J.A. EISEN, A.R. SHULDINER, S. A LKAN, D.W. GONG, J.A. EISON. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 310 2003. pp. 927- 935

YILDIZ, B. et al. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, p. 10434–10239, 2004.



YAO, QIAOLING *et al.* Localizing effects of leptin on upper airway and respiratory control during sleep. **Sleep**, v. 39, n. 5, p. 1097–1106, 2016.

ZHANG MH, NA B, SCHILLER NB, WHOOLEY MA. Resistin, exercise capacity, and inducible ischemia in patients with stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. **Atherosclerosis**. 2010.

ZHANG, Y.; CHUA, S. Leptin function and regulation. **Comprehensive Physiology**, v. 8, n. 1, p. 351–369, 2019.

ZHU, W., CHENG, K.K., VANHOUTTE, P.M., LAM, K.S., AND XU, A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. **Clinical Science** 2008

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA	
<b>DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA</b>	
<b>Título da Pesquisa:</b> Eficácia do Treino Aeróbio na mudança de Mediadores Inflamatórios e Neurotróficos e o impacto em desfechos clínicos em indivíduos com Acidente Vascular Encefálico (AVE) na fase crônica: Um ensaio clínico aleatorizado.	
<b>Pesquisador Responsável:</b> PAULA LUCIANA SCALZO	
<b>Área Temática:</b>	
<b>Versão:</b> 1	
<b>CAAE:</b> 79105217.1.0000.5149	
<b>Submetido em:</b> 18/10/2017	
<b>Instituição Proponente:</b> PRO REITORIA DE PESQUISA	
<b>Situação da Versão do Projeto:</b> Aprovado	
<b>Localização atual da Versão do Projeto:</b> Pesquisador Responsável	
<b>Patrocinador Principal:</b> MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO Financiamento Próprio	
	
Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1008994	