

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

DANIELA MATOS GARCIA OLIVEIRA

**EFICÁCIA DO TREINAMENTO AERÓBICO EM MEDIDAS
BIOLÓGICAS E FUNCIONAIS EM INDIVÍDUOS PÓS-AVE
CRÔNICO: um ensaio clínico randomizado.**

BELO HORIZONTE

2022

Daniela Matos Garcia Oliveira

**EFICÁCIA DO TREINAMENTO AERÓBICO EM MEDIDAS
BIOLÓGICAS E FUNCIONAIS EM INDIVÍDUOS PÓS-AVE
CRÔNICO: um ensaio clínico randomizado.**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Neurociências, da
Universidade Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial à obtenção do título de doutorado
em Neurociências

Área de concentração: Neurociências Clínicas

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo
(ICB-UFMG)

Co-orientadora: Profa. Dra. Christina Danielli
Coelho de Moraes Faria (EEFFTO-UFMG)

Belo Horizonte

2022

043

Oliveira, Daniela Matos Garcia.

Eficácia do treinamento aeróbico em medidas biológicas e funcionais em indivíduos pós-AVE crônico: um ensaio clínico randomizado [manuscrito] / Daniela Matos Garcia Oliveira. – 2022.

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

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo. Co-orientadora: Profa. Dra. Christina Danielli Coelho de Moraes Faria.

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

1. Neurociências. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Inflamação. 4. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. 5. Exercício Físico. 6. Velocidade de Caminhada. I. Scalzo, Paula Luciana. II. Faria, Christina Danielli Coelho de Moraes. 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

ATA DE DEFESA TESE DA ALUNA

DANIELA MATOS GARCIA OLIVEIRA

Realizou-se, no dia 01 de julho de 2022, às 08:00 horas, Sala de Seminários G4 23 - ICB/UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 95ª defesa de tese, intitulada *Eficácia do treinamento aeróbico em medidas biológicas e funcionais em indivíduos pós-AVE crônico: um ensaio clínico randomizado.*, apresentada por DANIELA MATOS GARCIA OLIVEIRA, número de registro 2017761260, graduada no curso de FISIOTERAPIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Paula Luciana Scalzo - Orientadora (UFMG), Profa. Aline Silva de Miranda (UFMG), Profa. Daniele Sirineu Pereira (UFMG), Prof. Albená Nunes da Silva (UFOP), Profa. Aline Cristina Souza (NEWTON PAIVA), Profa. Christina Danielli Coelho de Moraes Faria (UFMG).

A Comissão considerou a tese: Aprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 01 de julho de 2022.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Paula Luciana Scalzo (Doutora)

Profa. Aline Silva de Miranda (Doutora)

Profa. Daniele Sirineu Pereira (Doutora)

Prof. Albená Nunes da Silva (Doutor)

Profa. Aline Cristina Souza (Doutora)

Profa. Christina Danielli Coelho de Moraes Faria (Doutora)



Documento assinado eletronicamente por Aline Silva de Miranda, Servidor(a), em 04/07/2022, às 11:15, 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 Paula Luciana Scalzo, Professora do Magistério Superior, em 12/07/2022, às 12:37, 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 Christina Danielli Coelho de Moraes Faria, Professora do Magistério Superior, em 13/07/2022, às 16:12, 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 Daniele Sirineu Pereira, Professora do Magistério Superior, em 18/07/2022, às 09:18, 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 Aline Cristina de Souza, Usuária Externa, em 19/07/2022, às 11:25, 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 21/07/2022, às 11:37, 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?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[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 1550929 e o código CRC 52C0079C.

À vovó Emília Rosa, pelo exemplo ímpar
e ousado de conhecimento.

À mãe Emília Maria, pela vida e exemplo
de luta e determinação.

À Luiza e Pedro, por darem sentido à
minha vida...

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo a Deus, grande força, norte e direção na vida. Gratidão eterna pela oportunidade, por me dar forças e coragem para recomeçar e orientar meus passos! À toda espiritualidade.

À professora Dra. Paula Luciana Scalzo, pelo exemplo e seriedade em seu trabalho e principalmente por ter aceitado me orientar nesta nova jornada de conhecimento. Gratidão por cada minuto direcionado a me auxiliar nesta empreitada! Agradecimentos ao Gabriel e ao Jefferson, por te cederem por este tempo!

À professora Dra. Cristina Danielli Coelho de Moraes Faria, co-orientadora deste projeto, pelas orientações acerca dos parâmetros a serem utilizados na intervenção deste ensaio clínico e sempre relevante atuação científica para a nossa fisioterapia.

Aos professores do corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Neurociências pelo conhecimento compartilhado, em especial aos professores Aline Silva de Miranda, Bruno Rezende de Souza, Márcio Flávio Dutra Moraes, Paula Luciana Scalzo e Victor Rodrigues Santos pela capacidade de despertarem a paixão pela pesquisa e pelo conhecimento.

Aos professores Aline Alvim Scianni, Cristina Danielli Coelho de Moraes Faria, Daniele Sirineu Pereira, Danielle Aparecida Gomes Pereira, Marcella Guimarães Assis, Leani Souza Máximo Pereira, Lygia Paccini Lustosa (IN MEMORIAN) e colegas da EEEFTO, pelo compartilhamento de tão relevantes conceitos em pesquisa e reabilitação.

À Larissa Tavares, pela parceria, exemplos de organização e conhecimento e por todas as manhãs partilhadas durante a intervenção! Aos demais colegas participantes deste ensaio, tanto na avaliação clínica (Amanda Pereira) e funcional (Ludymilla Quintino e Sherindan de Brito) e aos alunos que auxiliarem na intervenção ou recrutamento (Ana Paula Pinto, Anamaria de Paula, Camila da Cruz, Camila Mendes, Dayanne Ferreira, Deijanira de Souza, Jordana Magalhães, Laura Garcia, Luana da Silva, Luane Bernardino, Maria Teresa dos Reis, Marina Santana, Paula Peniche, Raquel Ribeiro, Tainá Ribeiro, Valdisson Bastos).

Ao Marcus Limones, (meu “filho estudante adotado”), não só pela coleta e preparação de todas as amostras de sangue, mas pela participação ativa em diversos momentos do

treinamento, análise das amostras e sempre ombro amigo. Um agradecimento especial à enfermeira e irmã Nanda e ao anestesiista e marido Ju, pelo “socorro” prestado em determinadas coletas mais delicadas.

Às alunas de doutorado e pós-doutorado Aline e Heliana, pelo apoio com as análises das amostras de sangue, e um especial agradecimento à professora PHD Aline Miranda, pelos constantes esclarecimentos prestados frente às análises de medidas e procedimentos do ELISA.

A cada participante deste projeto, o meu carinhoso, sincero e verdadeiro agradecimento. Obrigada pelos momentos e histórias compartilhadas, pelas risadas, pela leveza, pelas “sextas do café” e por darem sentido a esta pesquisa, representando com muita propriedade a comunidade de indivíduos que foram acometidos pelo AVE! Agradeço por compartilharem conosco também as famílias de vocês, muito especiais. A atitude de vocês, somando-se em grupo, contribui para a pesquisa clínica neste país. Sem palavras de gratidão...

Ao paciente com incapacidade neurológica, minha grande razão pela busca de conhecimento em fisioterapia.

Aos diversos amigos, “leoas”, “azmuié”, “GAP”, Lu, Hélio, Breno e sempre amigas Carol, Paty, Guê e Cleinha... gratidão pelos momentos de leveza!

À família Matos, pelo exemplo constante de sabedoria e conhecimento. Ao tio Toninho, “CAPES 1000”, pelo exemplo ímpar de excelência e simplicidade e por me incentivar não só nesta nova jornada, mas por sempre acreditar em mim. Representante do forte legado Matos. Saudades de você. Que a sua estrela continue brilhando em outra dimensão.

À “famílinha”! Mãe, irmãs queridas, cunhados e sobrinhos que tanto amo! Ao papai Gute, torcendo da outra arquibancada! À Paty, prima querida!

Ao Ju, Luluca e Pepeto pela compreensão, amor e paciência... Este agradecimento vem junto a um pedido de perdão por tantas manhãs e noites de sábados, domingos e feriados enquanto estive envolvida neste projeto, pelas viagens e passeios adiados, e por possíveis “estresses” imputados aí. Vocês são a razão da minha vida e importante estímulo para a realização deste projeto.

Eu faço da dificuldade a minha motivação. A volta por cima vem na continuação.

Charlie Brown Jr

Cada um sabe a dor e a delícia de ser o que é...

Caetano Veloso

RESUMO

INTRODUÇÃO: O acidente vascular encefálico (AVE) desencadeia uma resposta inflamatória que, quando exacerbada, gera aumento de citocinas inflamatórias em longo prazo. Esse aumento tem efeito negativo na função do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), importante mediador do processo de neuroplasticidade e associado à aprendizagem motora pós-AVE. O exercício aeróbico tem potencial para mudar as concentrações desses mediadores, inclusive pós-AVE. Pode, portanto, modular mecanismos de neuroplasticidade e modificar medidas de desfecho funcionais.

OBJETIVO: Comparar a eficácia de um programa de treinamento aeróbico (TA) em alta intensidade, GA, (caminhada na esteira entre 60-80% da frequência cardíaca de reserva, FCR) com um programa de TA em baixa intensidade, GB, (caminhada no solo, abaixo de 40% da FCR), nas concentrações periféricas de interleucina 6 (IL-6), receptores solúveis de fator de necrose tumoral α (sTNFR1 e sTNFR2), IL-10 e BDNF, em indivíduos pós-AVE na fase crônica e em medidas funcionais (velocidade de marcha, mobilidade e capacidade de exercício).

MÉTODOS: Trata-se de um ensaio clínico controlado, duplo cego e aleatorizado. Trinta e oito indivíduos pós-AVE, recrutados da comunidade, receberam intervenções em grupo, três vezes por semana, por 12 semanas. As medidas primárias foram as concentrações periféricas de IL-6, sTNFR1, sTNFR2, IL-10 e BDNF. As medidas secundárias foram velocidade de marcha confortável e máxima (Teste de Caminhada de 10 metros, T10m), mobilidade funcional (*Timed 'Up and Go'*, TUG) e capacidade de exercício (Teste de Caminhada de seis minutos, TC6m). Todos os desfechos foram medidos no *baseline*, pós intervenção (12 semanas) e no *follow-up* (16 semanas).

RESULTADOS: Não houve efeito do tempo estatisticamente significativo para as concentrações séricas de BDNF independente do grupo. Houve redução estatisticamente significativa para a concentração de sTNFR1 (Wald=18,344; $p < 0,001$) entre o *baseline* e a reavaliação e sTNFR2, (Wald=15,142; $p = 0,001$) do *baseline* para a reavaliação e do *baseline* para o *follow-up* independente da intensidade do treinamento. Não houve efeito do tempo, grupo ou interação para a concentração de IL-10. Não foi possível fazer a mensuração das concentrações de IL-6. Houve efeito do tempo estatisticamente significativo para todos os desfechos funcionais, com aumento médio da velocidade de marcha confortável de 0,10 m/s ($F = 16,942$, $p = 0,001$) e rápida de 0,08 m/s ($F = 9,518$, $p = 0,006$), diminuição no TUG de 1,16 s ($F = 9,513$, $p = 0,006$) e aumento em média de 56 metros percorridos no TC6m ($F = 36,491$, $p < 0,001$).

DISCUSSÃO: Em indivíduos pós-AVE na fase crônica, um programa de TA em alta intensidade não foi superior a um programa de TA em baixa intensidade, na promoção de mudanças em parâmetros inflamatórios e neurotróficos, bem como na velocidade de marcha, mobilidade e capacidade de exercício. As mudanças funcionais em ambos os grupos, foram clinicamente significativas.

CONCLUSÃO: O exercício aeróbico em alta e baixa intensidade foi capaz de promover alterações em medidas biológicas (receptores solúveis de TNF- α) e funcionais (T10m, TUG e TC6m), em indivíduos com AVE na fase crônica.

PALAVRAS-CHAVE: AVE, inflamação, BDNF, exercício aeróbico, velocidade de marcha, mobilidade e capacidade de exercício.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The stroke process triggers an inflammatory reaction that, if exacerbated, may last up to several months, causing an increase in inflammatory cytokines. This increase has a negative effect on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) function, an important mediator of the neuroplasticity process, which is associated with motor learning after stroke. Aerobic exercise has the potential to change the concentrations of these mediators, including in individuals post stroke, and change functional outcomes. It can modulate neuroplasticity mechanisms during the rehabilitation process. However, most of these studies used a single bout of exercise, have small sample sizes and show inconsistent results. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to compare the effectiveness of a high-intensity aerobic training (AT) program (walking on the treadmill between 60-80% of heart rate reserve, HRR) versus a low-intensity AT program (walking on the ground, below 40% of HRR), for 12 weeks, on interleukin 6 (IL-6), soluble tumor necrosis factor receptors (sTNFR1 and sTNFR2), IL-10 and BDNF concentrations in peripheral blood, in individuals with chronic post-stroke (after 6 months) and functional outcomes (gait speed, mobility, and exercise capacity). **METHODS:** This is a controlled, double-blinded, randomized clinical trial. Thirty-eight post-stroke individuals, recruited from the community, received group interventions three times a week for 12 weeks. Primary outcomes were IL-6, IL-10, sTNFR1, sTNFR2 and BDNF peripheral concentrations. Secondary outcomes were comfortable and fast gait speed (10-meter walk test, 10MWT), functional mobility (Timed Up and Go, TUG), and exercise capacity (6-minute walk test, 6MWT). All the outcomes were measured at baseline, postintervention (at 12 weeks), and at the 4-week follow-up (at 16 weeks). **RESULTS:** There is no statistically significant change over time in BDNF serum concentrations, regardless of the group. There was a decrease in sTNFR1 (Wald=18,344; $p < 0,001$) from baseline to reassessment, and sTNFR2 from baseline to reassessment, and from baseline to follow-up (Wald=15,142; $p = 0,001$), regardless of training intensity. There were no time, group, and group-by-time interaction effect for IL-10. It was not possible to measure IL-6 concentrations. There is statistically significant change over time with increase in comfortable gait speed of 0,10 m/s ($F = 16,942$, $p = 0,001$) and fast gait speed of 0.08 m/s ($F = 9,518$, $p = 0,006$), decrease in TUG of 1,16 s ($F = 9,513$, $p = 0,006$) and a median increase of 56 meters in 6MWT ($F = 36,491$, $p < 0,001$). **DISCUSSION:** A high-intensity AT was not superior to a low-intensity AT to promote changes in inflammatory and neurotrophic variables, as well as in gait speed, functional mobility and exercise capacity in individuals with chronic post-stroke. The functional changes in both groups were clinically significant. **CONCLUSION:** AT in both intensities promoted changes in biological (TNF- α soluble receptors) and functional (10MWT, TUG and 6MWT) measures in individuals with chronic post-stroke in both groups.

KEYWORDS: Stroke, inflammation, BDNF, mobility, gait speed, aerobic exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linha do tempo da inflamação.....	22
Figura 2: Efeitos pró ou anti-inflamatórios da IL-6 e via de sinalização.....	27
Figura 3: Síntese, empacotamento e secreção do BDNF em neurônios. Função antagônica do BDNF e pró-BDNF com seus receptores específicos.....	31
Figura 4: Papel biológico da IL-6 induzida pela contração muscular.....	44
Figura 5: Sequência dos procedimentos do estudo.....	52
Figura 6: Fluxograma dos participantes envolvidos no estudo.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Protocolo de intervenção no grupo de treinamento em alta intensidade.....	50
Tabela 2: Protocolo de intervenção no grupo de treinamento em baixa intensidade.....	51
Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos participantes.....	59
Tabela 4: Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e mediadores inflamatórios nos três momentos de avaliação.....	60
Tabela 5: Resultados dos testes de Mobilidade e Capacidade de Exercício.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA- American Heart Association.

AVD- Atividades de vida diária.

AVE- Acidente Vascular Encefálico.

AVEH- Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico.

AVEI- Acidente Vascular Encefálico Isquêmico.

BHE- Barreira hematoencefálica.

CIF- Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde.

DAMPs- Padrões moleculares associados a danos.

EF- Exercício físico.

EA- Exercício aeróbico

ELISA- *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*.

GBD- *Global Burden of Disease*.

GEE- Equações de Estimativas Generalizadas.

GP130- Glicoproteína 130.

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica.

HIIT- *High-Intensity Interval Training*.

IFN- γ - Interferon gama.

IL-10- Interleucina 10.

IL-1 β - Interleucina 1 β

IL-6- Interleucina 6

IL-6R- Receptor de membrana de IL-6.

MET- Taxa de equivalente metabólico.

MMII- Membros inferiores.

MMSS- Membros superiores.

NIH- *National Institute of Health*.

O₂- Oxigênio.

OMS- Organização Mundial de Saúde.

p75^{NTR} - Receptores de neurotrofinas p75.

PA- Pressão Arterial.

PSE- Percepção subjetiva de esforço.⁶

ROS- Espécies reativas de oxigênio.

Sat O₂- Saturação de oxigênio.

sIL-6R- Receptor solúvel de IL-6.

SNC- Sistema nervoso central.

SNP- Sistema nervoso periférico.

SUS- Sistema Único de Saúde.

sTNFR- Receptor solúvel de TNF (sTNFR1 e sTNFR2)

T10m- Teste de caminhada de 10 metros.

TA- Treinamento aeróbico.

TC6m- Teste de caminhada de seis minutos.

T10m- Teste de caminhada de 10 metros.

TrKB- Receptores do tipo tropomiosina kinase B.

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa.

TUG- Teste *Timed Up and Go*.

VO₂MÁX- Consumo máximo de O₂.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Definição, classificação e epidemiologia do Acidente Vascular Encefálico	17
1.2 Fisiopatologia	19
1.2.1 Acidente Vascular Encefálico e Inflamação	20
1.2.1.1 <i>TNF-α</i>	23
1.2.1.2 <i>IL-6</i>	25
1.2.1.3 <i>IL-10</i>	28
1.2.2 Acidente Vascular Encefálico e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro	29
1.3 Quadro Clínico	34
1.4 Acidente Vascular Encefálico e Exercício Físico	38
1.4.1 Exercício Físico e Miocinas	43
2 JUSTIFICATIVA	46
3 OBJETIVOS	47
3.1 Hipóteses	47
4 MATERIAIS E MÉTODOS	48
4.1 Tipo e Local do Estudo	48
4.2 Participantes	48
4.3 Aleatorização e Cegamento	49
4.4 Intervenção	49
4.5 Procedimentos	51
4.5.1 Medidas de Desfecho Primárias	53
4.5.2 Medidas de Desfecho Secundárias	54
4.6 Monitoramento dos Dados	55
4.7 Análise Estatística	55
5 RESULTADOS	57
6 DISCUSSÃO	63
7 CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
APÊNDICE A- TCLE	93
APÊNDICE B- ARTIGOS	95
ANEXO	127

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição, classificação e epidemiologia do Acidente Vascular Encefálico

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Acidente Vascular Encefálico (AVE) é definido como “um rápido desenvolvimento de sinais clínicos de distúrbio focal (eventualmente global) da função cerebral, durando mais de 24 horas ou levando à morte sem nenhuma outra causa aparente que a origem vascular” (WHO, 2005; SACCO *et al.*, 2013; POWERS *et al.*, 2018). A interrupção do suprimento sanguíneo a partir da formação de um trombo ou êmbolo resulta em um evento isquêmico (AVEI), enquanto a ruptura de um vaso resulta em um evento hemorrágico (AVEH) (WHO, 2005; SACCO *et al.*, 2013; POWERS *et al.*, 2018). Em países desenvolvidos como Canadá e Estados Unidos, a taxa de AVEI alcança 70% a 87%, respectivamente (PHIPPS; CRONIN, 2020; VIRANI *et al.*, 2021). Mundialmente, em 2019, o AVEI correspondeu a 62,4%, a hemorragia intracerebral a 27,9% e a hemorragia subaracnóidea a 9,7% dos novos casos de AVE (FEIGIN *et al.*, 2021). Em países da América Latina, em 2016, a taxa de AVEI foi menor, correspondendo a 57% dos casos, sendo acompanhada de 27% para hemorragia intracerebral e 15% de hemorragia subaracnóidea (MARTINS *et al.*, 2019).

O AVE é considerado uma das principais causas de incapacidade e morte no mundo (GORELICK, 2019; JOHNSON *et al.*, 2019; VIRANI *et al.*, 2021; FEIGIN *et al.*, 2021). As taxas mais altas de incidência do AVE foram observadas no leste da Ásia, especialmente na China (354 por 100.000 indivíduos), seguida do oeste europeu (JOHNSON *et al.*, 2019; VIRANI *et al.*, 2021; FEIGIN *et al.*, 2021). Globalmente, o AVE é a segunda causa de morte e a terceira causa de morte e incapacidade combinados, atrás das causas de origem neonatal e doenças isquêmicas do coração (FEIGIN *et al.*, 2021). A incidência e mortalidade por AVE é influenciada por fatores sociodemográficos, geográficos e socioeconômicos (PADILHA *et al.*, 2021; FEIGIN *et al.*, 2021) e dois terços das mortes ocorrem nos países de baixa renda (LAVADOS *et al.*, 2007). Em 2019, as taxas de mortalidade pareadas para a idade no grupo dos países de baixa renda foi 3,6

vezes maior e a taxa de AVE/dia, 3,7 vezes maior que nos países com maiores recursos (FEIGIN *et al.*, 2021). Há uma tendência à redução das taxas de AVE em países desenvolvidos ou ricos (BENSENOR *et al.*, 2015; MOZAFFARIAN *et al.*, 2016; JOHNSON *et al.*, 2019, MARTINS *et al.*, 2019; SEE INSIGHT, 2020; FEIGIN *et al.*, 2021), sugerindo que o aumento das taxas de AVE ocorre principalmente nos países de baixa renda, provavelmente relacionado à qualidade e viabilidade dos serviços de saúde e maior exposição aos fatores de risco. Em muitos países da América Latina, o AVE é considerado o maior problema de saúde pública, incluindo o Brasil (LAVADOS *et al.*, 2007; COPSTEIN, FERNANDES, BASTOS, 2013; MARTINS *et al.*, 2019), respondendo por mais de 5,5 milhões de casos em 2017 (MARTINS *et al.*, 2019). No Brasil, o AVE é a principal causa de morte e dados do Sistema Único de Saúde (SUS) de 2016 apresentados foram de um total de 40.019 mortes e 149.333 hospitalizações agudas (NUGEM *et al.*, 2020). Dados contrastantes do *Global Burden of Disease* (GBD) referem no mesmo ano (2016), 107.258 mortes com maior proporção ocorrendo em homens (52,9%) e em indivíduos acima de 70 anos de idade (SANTANA *et al.*, 2018).

As expectativas são de que as taxas de incidência de AVE continuem a aumentar, tendo em vista o fato de a idade ser um importante fator de risco não modificável, que, associado ao envelhecimento populacional, gera preocupação em nível mundial. Em 2030, adicionais 3,4 milhões de americanos (3,9% da população adulta) sofrerão um AVE, o que representa um aumento de 20,5% em sua prevalência, em relação a 2012 (VIRANI *et al.*, 2021). Ainda nos EUA, a partir de 2050, dados sugerem o dobro de indivíduos com AVE acima de 75 anos de idade, apesar das taxas de declínio mundiais (GORELICK, 2019).

Estudos têm investigado a carga da prevalência do AVE em níveis regionais, nacionais e mundiais, bem como seu impacto nos respectivos sistemas de saúde, concluindo que estratégias de prevenção primária não têm sido amplamente implementadas ou não foram efetivas (GORELICK, 2019; JOHNSON *et al.*, 2019; FEIGIN *et al.*, 2021). Um fator levantado é que o foco é geralmente nos indivíduos com alto risco para doenças cardiovasculares, mas as estatísticas demonstraram que 80% dos casos de AVE ocorreram em pessoas com baixo ou moderado risco para tal (JOHNSON *et al.*, 2019). Desta forma, não apenas métodos diagnósticos e de tratamento

precisos para fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), fibrilação atrial (FA) e diabetes mellitus (DM) são essenciais (JOHNSON *et al.*, 2019), assim como a implementação de campanhas amplas e efetivas para conscientização dos indivíduos sobre mecanismos de controle e prevenção, desses e dos demais fatores de risco modificáveis globalmente, principalmente em países em desenvolvimento da América Latina (MARTINS *et al.*, 2019; JOHNSON *et al.*, 2019; GORELICK, 2019) e nos indivíduos acima de 75 anos de idade (GORELICK, 2019).

1.2 Fisiopatologia

A lesão atribuída ao AVE é usualmente focal, a menos que gere, em alguns casos, aumento da pressão intracraniana, como em decorrência da hemorragia subaracnóidea, massivos infartos ou hemorragias intracerebrais, quando ocorreria uma hipoperfusão cerebral global (SACCO *et al.*, 2013). Ambos os tipos de AVE resultam em morte neuronal na região central da lesão, entretanto, o grau de acometimento da lesão é dependente do tamanho da área de oclusão do fluxo e de seu local de ocorrência no encéfalo (RAYASAM *et al.*, 2017). Segundo Steliga e colaboradores, os efeitos deletérios da lesão podem ser dependentes de vários fatores, como a duração e profundidade da redução do fluxo, seu caráter transitório ou permanente e sua localização. Além disso, características anatômicas como a densidade vascular capilar e a presença de circulação colateral podem influenciar na gravidade da lesão final (STELIGA *et al.*, 2019).

A ausência do fluxo no local levará a uma série de alterações bioquímicas e metabólicas que determinarão morte celular em massa no núcleo da lesão, sendo que, na área circunjacente à mesma, conhecida como penumbra isquêmica, ainda existirá tecido cerebral viável. O fluxo sanguíneo na região da penumbra é parcialmente interrompido e as células que constituem essa região, apesar de se encontrarem funcionalmente limitadas pela redução do fluxo local, difusão de substâncias liberadas das células necróticas da região central, processo inflamatório e excitotoxicidade, ainda são estruturalmente intactas (SIMATS; GARCÍA-BERROCOSO; MONTANER, 2015; ANTTILA *et al.*, 2017; RAYASAM *et al.*, 2017). Se houver reestabelecimento do fluxo, existe grande possibilidade de recuperação dessa região, o que faz da área de penumbra

um alvo promissor para futuras terapias, além da terapia anti-trombolítica para o AVE, que se limita a um pequeno número de indivíduos, pelos critérios temporais de inclusão (SIMATS; GARCÍA-BERROCOSO; MONTANER, 2015; RAYASAM *et al.*, 2017).

1.2.1 Acidente Vascular Encefálico e Inflamação

Sabe-se que o AVE resulta em uma resposta inflamatória aguda, que pode persistir por dias a meses após o evento e que essa inflamação pode estar associada tanto com a progressão quanto com lesões secundárias após o AVE (COUCH *et al.*, 2022). A ocorrência do AVE, entretanto, está associada, cronicamente, à presença de inúmeros fatores de risco, que são o alvo de intervenções preventivas e que estão associadas a um quadro basal inflamatório. A forte interação entre os adipócitos e macrófagos residentes alteram a função do tecido adiposo, fomentando a mudança para um padrão de citocinas pró inflamatório e desenvolvendo este estado inflamatório sistêmico basal (CRONIN *et. al*, 2017; DELLAGUARDIA *et. al*, 2021; ROSE *et. al*, 2021; COUCH *et al.*, 2022). Esse estado inflamatório crônico basal está associado ao desenvolvimento e progressão de condições metabólicas crônicas, por meio de uma rede articulada de sinalização. Sedentarismo, desequilíbrio nutricional e hábitos de vida inadequados podem promover disfunções metabólicas nos músculos, tecido adiposo e intestino, considerados sítios metabólicos chave para a homeostasia cardiorrespiratória (CRONIN *et. al*, 2017; DELLAGUARDIA *et. al*, 2021; ROSE *et. al*, 2021). Um grande número de doenças cardiovasculares, incluindo o AVE, é associado à hipertensão arterial sistêmica (HAS). A presença de HAS associa-se com o aumento dos dias de vida com incapacidade. Ademais, o quadro inflamatório basal tende a se intensificar com o processo do envelhecimento, processo referido como imunossenescência ou “*inflammaging*”, do inglês (JANKORT; JEMIOLO, 2004; OLIVEIRA *et. al*, 2008; BECKWÉE *et al.*, 2020; TEISSIER; BOULANGER; COX, 2021) e muitos indivíduos com AVE são idosos.

A resposta imune inata aguda após o AVE visa neutralizar substâncias e eliminar estruturas lesionadas do parênquima nervoso, com foco na manutenção da homeostase tecidual (SPIELMAN; LITTLE; KLEGERIS, 2016; GANDOLFI *et al.* 2017; RAYASAM *et*

al., 2017; OBERMEYER *et al.* 2019). Entretanto, caso o processo inflamatório persista, haverá maiores efeitos deletérios. Três estágios podem ser descritos após o AVE. Nas primeiras horas após o evento, são identificados microvacúolos, o citoplasma se torna eosinofílico, aparecem núcleos picnóticos e a barreira hematoencefálica (BHE) fica comprometida, com infiltrado leucocitário. No estágio II, que pode chegar a durar duas semanas, ocorre a infiltração de macrófagos e a proliferação de astrócitos. Já no estágio III ou fase crônica, ocorre a formação de um pseudocisto (PINHEIRO *et al.*, 2015).

A restrição do oxigênio e da glicose, no AVEI e AVEH, prejudicam o funcionamento de bombas dependentes de trifosfato de adenosina (ATP), como a bomba de sódio e potássio. Com isso, ocorre o desequilíbrio iônico e a despolarização neuronal, aumentando a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, como o glutamato (ANTTILA *et al.*, 2017; RAYASAM *et al.*, 2017). A ligação desse neurotransmissor em receptores pós-sinápticos como receptor do tipo ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA), N-metil-D-aspartato (NMDA) e receptor de kainato resulta em influxo de sódio e cálcio no neurônio pós-sináptico e consequente despolarização (ANTTILA *et al.*, 2017; RAYASAM *et al.*, 2017), com abertura de canais de sódio e cálcio dependente de voltagem, aumentando o influxo desses íons. O resultado disso é a ativação de proteases e caspases, produção de radicais livres, dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e morte celular. No AVEH, além desses eventos, outros componentes como ácidos nucleicos, proteínas e imunoglobulinas são liberados com o rompimento do vaso, além de produtos tóxicos e mediadores inflamatórios (ANTTILA *et al.*, 2017; RAYASAM *et al.*, 2017). A hemoglobina liberada pelo rompimento das hemácias é degradada em ferro, gerando radicais livres.

Com a morte de células do tecido cerebral, são liberados padrões moleculares associados a danos (DAMPs), dando continuidade a um processo inflamatório que culmina na liberação de mediadores inflamatórios, como as interleucinas 1 β e 6 (IL-1 β , IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), além de quimiocinas. As interleucinas ativam a micróglia e astrócitos residentes que passam a disparar cascatas de inflamação e levam ao recrutamento de células periféricas do sistema imune (SPIELMAN; LITTLE; KLEGERIS, 2016; GANDOLFI *et al.* 2017; RAYASAM *et al.*, 2017).

A desintegração da BHE aumenta a permeabilidade vascular no parênquima cerebral, permitindo a entrada de células imunes, como macrófagos, neutrófilos e linfócitos, as quais podem desempenhar função dúbia. Os macrófagos podem ser benéficos por produzirem fator de crescimento transformador beta (TGF- β), mas também podem ser deletérios por serem uma importante fonte de IL-6, TNF e espécies reativas de oxigênio (ROS). Os neutrófilos, dependendo do fenótipo (M1 ou M2), podem ter funções de aumentar o dano cerebral ou de promover a resolução da inflamação, respectivamente. Enquanto os linfócitos T desempenham papel no aumento do infarto, por meio da produção de IL-1 β , interferon gama (IFN- γ) e proteína inflamatória de macrófagos (MIP-2), os linfócitos B exercem efeitos benéficos com o aumento de interleucina 10 (IL-10), geralmente entre dois e três dias do fenômeno isquêmico (GURIA; CHATTERJEE, 2017; RAYASAM *et al.*, 2017;).

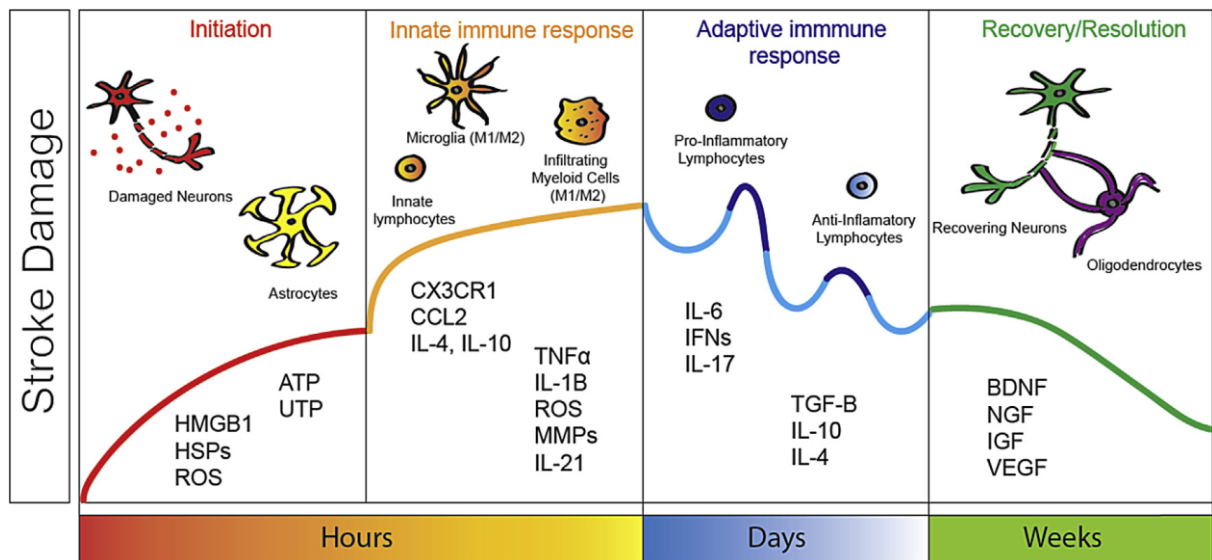


Figura 1: Linha do tempo da ação de fatores imunológicos e principais fontes celulares após o AVE. Retirada de RAYASAM *et al.*, 2017.

As citocinas também atuam controlando o sistema imune. São um grupo heterogêneo de proteínas solúveis que agem como reguladoras de reações inflamatórias e imunológicas e medeiam tanto aspectos da imunidade inata quanto adaptativa (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012; NARA; WATANABE, 2021). As mesmas podem desempenhar atividades pró e/ou anti-inflamatórias, muitas vezes contexto dependentes

(JIN *et al.*, 2013; SPIELMAN; LITTLE; KLEGERIS, 2016; RAYASAM *et al.*, 2017). Participam deste grupo o TNF, IFN- γ e as interleucinas, que já somam mais de 40 subtipos na atualidade (NARA; WATANABE, 2021). As citocinas agem indistintamente em processos inflamatórios, entretanto, estudos objetivando definir intervenções mais eficazes para o AVE descreveram aquelas relacionadas à encefalopatia vascular, indicando possíveis “biomarcadores” para o evento. Os “biomarcadores” descritos em estudos foram TNF, IL-1, IL-6, IL-20, IL-10, TGF- β , IL-8, proteína indutora de interferon-10 (IP-10) e proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1). As citocinas IL-1 β , IL-8, MCP-1 e TNF parecem exercer papel na exacerbação da lesão cerebral, enquanto TGF- β , IL-10 e receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra) parecem desempenhar um papel neuroprotetor, com efeito anti-inflamatório (LAMBERTSEN; BIBER; FINSEN, 2012; SINISCALCHI *et al.*, 2014; COUCH *et al.*, 2022).

1.2.1.1. TNF- α

Identificada em 1975, o TNF- α é uma citocina de peso molecular 26 kDa. É principalmente produzido por macrófagos, linfócitos T, mastócitos e células *natural Killer* (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014; SUO *et al.*, 2022; XUE *et al.*, 2022). No sistema nervoso central (SNC), é produzido também pela micróglia residente (PROBERT, 2015; SUO *et al.*, 2022) e, frente a um estímulo inflamatório, além da micróglia, entram em ação astrócitos e células endoteliais do plexo coróide (PROBERT, 2015). Inicialmente é sintetizado como uma proteína transmembrana de estrutura trimérica, TNF de membrana (mTNF- α), que sofre uma clivagem proteolítica pela ação da enzima conversora de mTNF- α , a TACE, e é liberado na circulação como TNF- α solúvel (sTNF- α) (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014; SUO *et al.*, 2022). Ambas as formas, mTNF- α e sTNF- α são biologicamente ativas e capazes de se ligar aos receptores solúveis sTNFR1 e sTNFR2, sendo que o sTNF- α apresenta maior afinidade com o sTNFR1 e o mTNF α , com o sTNFR2 (SUO *et al.*, 2022). Os receptores sTNFR1 são encontrados em praticamente todas as células do corpo, enquanto os sTNFR2 estão restritos a células imunes, endoteliais (BRENNER; BLASE; MAK, 2014; SUO *et al.*, 2022; XUE *et al.*, 2022) e células do tecido nervoso (XUE *et al.*, 2022). Tanto sTNFR1 quanto sTNFR2 são

capazes de induzir a proliferação celular, inflamação, apoptose ou necroptose (SUO *et al.*, 2022). A maioria das atividades biológicas do TNF- α são iniciadas pelos receptores sTNFR1, que estruturalmente contém um domínio de morte citoplasmático (do inglês, *TNFR1-associated death domain protein*). Funcionalmente, o principal papel do sTNFR1 é induzir à apoptose, mas também pode induzir a sobrevivência celular, enquanto o sTNFR2, que, por sua vez, não apresenta o domínio de morte celular, está principalmente envolvido em sinais pró sobrevivência celular, mas pode também atuar reforçando respostas do sTNFR1 (BRADLEY *et al.*, 2008; SUO *et al.*, 2022; XUE *et al.*, 2022). Dessa forma, as concentrações periféricas de TNF- α podem ser indicadas, indiretamente, por meio da mensuração dos níveis de seus receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2) no plasma ou soro, o que fornece informações sobre processos imunes e reflete com grande acurácia o estado de ativação do sistema TNF- α /TNF- α -receptores (DIEZ-RUIZ *et al.*, 1995; BATISTA JR *et al.*, 2009).

O TNF- α pode atuar em condições fisiológicas ou em condições patológicas (BRADLEY *et al.*, 2008; PROBERT, 2015; SUO *et al.*, 2022; XUE *et al.*, 2022). Considerada uma molécula da imunidade inata, pode contribuir para a manutenção da homeostasia participando da função de organização dos órgãos linfóides em processos de defesa contra patógenos, bem como em processos de cicatrização tecidual (BRADLEY *et al.*, 2008; PROBERT, 2015). No SNC, participa da regulação da neurotransmissão por meio do aumento de receptores AMPA e da liberação de glutamato pelos astrócitos, é capaz de induzir à neurogênese e pode afetar as células endoteliais, alterando a permeabilidade da BHE (XUE *et al.*, 2022).

TNF- α é um mediador central em processos imunes e infecciosos, respostas autoimunes, processos alérgicos e atividade anti-tumorais (XUE *et al.*, 2022). Com ação pró-inflamatória em fase aguda bem estabelecida, suas concentrações estão significativamente elevadas 24 horas após o insulto, tanto no AVEI quanto AVEH (KANG, 2022) e, provavelmente, influenciam no tamanho da lesão e gravidade do quadro clínico pós AVE (JIN *et al.*, 2013; BOKHARI *et al.*, 2014; RAYASAM *et al.*, 2017; KANG, 2022). Cronicamente, o TNF- α parece agir na resistência insulínica, está associado ao processo de obesidade em conjunto com adiponectinas pró-inflamatórias, e à disfunção endotelial vascular, hipertensão (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014), doença arterial coronariana

e AVEI (KANG, 2022). Em um estudo transversal realizado em 131 sujeitos nas 24 primeiras horas pós AVE, o TNF- α apresentou-se significativamente elevado no AVEI e não no AVEH, principalmente quando associado à HAS e idade. Uma possível explicação estaria na formação da placa ateromatosa, inflamação e isquemia (BOKHARI *et al.*, 2014). Longitudinalmente, foi observado aumento significativo da expressão do TNF- α nos músculos paréticos em relação aos não paréticos, e desses em relação a músculos de indivíduos sem o AVE. Isso sugere a presença de mecanismos inflamatórios nos músculos, que poderiam contribuir para a atrofia e incapacidade funcional (HAFER-MACKO *et al.*, 2005).

1.2.1.2 IL-6

A IL6 é uma proteína glicosilada formada por 212 aminoácidos (VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021) e com peso molecular de 22-27 KDa (FEBRAIO; PEDERSEN, 2002; VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021). Pode ser produzida por diferentes células, como macrófagos e monócitos estimulados, fibroblastos e células do endotélio vascular (FEBRAIO; PEDERSEN, 2002). Apresenta ampla variabilidade de atividades biológicas, como regulação do sistema imune e geração de reações de fase aguda, mas tem papel chave no metabolismo durante o exercício físico, quando age como uma miocina (FEBRAIO; PEDERSEN, 2002, 2008; PEDERSEN; FISCHER, 2007; PEDERSEN, 2009, 2011; PEDERSEN, SALTIN, 2015; ROBSON-ANSLEY *et al.*, 2016; FEBRAIO, 2017; LEE; JUN, 2019; EVERINSEN; PEDERSEN, 2020 VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021).

Como citocina, age na resposta inata e induz à liberação de proteínas de fase aguda, proteína C reativa (PCR), proteínas do sistema complemento e da cascata de coagulação. Ainda, é capaz de estimular o crescimento da linhagem hematopoiética e promover a diferenciação e maturação dos linfócitos T e B, sendo também considerada um pirógeno endógeno (VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021). Na patogênese do AVE, a IL-6 pode ser considerada um “biomarcador” relevante, de início e progressão do evento (GANDOLFI *et al.*, 2017; RAYASAM *et al.*, 2017; LEE; JUN, 2019; SEVERINSEN; PEDERSEN, 2020). Paradoxalmente, a IL-6 desempenha papel benéfico e neuroprotetor, quando liberada após a contração muscular (FEBRAIO; PEDERSEN,

2002, 2008; PEDERSEN; FISCHER, 2007; PEDERSEN, 2009, 2011; JIN *et al.*, 2013; NIMMO *et al.*, 2013; PEDERSEN, SALTIN, 2015; ROBSON-ANSLEY *et al.*, 2016; FEBRAIO, 2017; LEE; JUN, 2019; EVERINSEN; PEDERSEN, 2020 VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021; DOMIN *et al.*, 2021). Como miocina liberada durante o exercício, age de forma autócrina e parácrina no próprio músculo (hipertrofia muscular) e de forma endócrina na mediação de processos anti-inflamatórios e metabólicos. Sua ação anti-inflamatória ocorre pela indução da expressão de outros fatores como receptor agonista de IL-1 (IL-1ra) ou citocinas, como IL-10 e pela redução da produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β . Tem ação também na melhora da sinalização da insulina e na oxidação dos ácidos graxos (FEBRAIO; PEDERSEN, 2002; PEDERSEN, 2013; RASCHKE; ECKEL, 2013; NARA; WATANABE, 2021; VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021).

A magnitude do aumento da IL-6 no plasma depende da duração e intensidade do exercício e da quantidade de massa muscular envolvida (PEDERSEN; FISHER, 2007; VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021), tendo sido diretamente relacionada com a produção de lactato durante o exercício extenuante (HOJMAN *et al.*, 2019). Sua concentração pode chegar a aumentar em até 100 vezes em resposta ao exercício (PEDERSEN; FISHER, 2007; NARA; WATANABE, 2021). Desta forma, é considerada uma adipomiocina clássica, exercendo suas funções sistêmicas a depender de seu sítio de produção (PEDERSEN; FISHER, 2007; RASCHKE, 2013; VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021). Quando a IL-6 é secretada por adipócitos, leva à infiltração de células imunes como macrófagos, determinando o fenótipo M1. Essas células imunológicas, no contexto do exercício, são reduzidas, ocorrendo um aumento da miocina IL-6 secretada agudamente, por um curto período de tempo após o exercício. O exercício regular, por sua vez, tende a reduzir a produção basal de IL-6 periférica, mas a produção no tecido muscular se mantém alta (DELLAGUARDIA *et al.*, 2021; KUMAR *et al.*, 2022). Este papel dual da IL-6 vem há tempos sendo discutido, desde que a mesma foi descoberta como uma miocina, em 2002 (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2002). Entretanto, apesar de ser muito bem definida sua ação como citocina pró-inflamatória, com considerável maior produção acadêmica sobre esta função (VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021), a relação entre estes papéis dicotômicos e sua função predominante vem sendo questionada, tendo em vista seu relevante papel como miocina, ligada à função de contração do maior órgão do corpo

humano, o tecido muscular (aproximadamente 40% do peso corporal) (LEE; JUN, 2019; ROME *et al.*, 2019; NARA; WATANABE, 2021), o que será melhor detalhado à frente, neste volume.

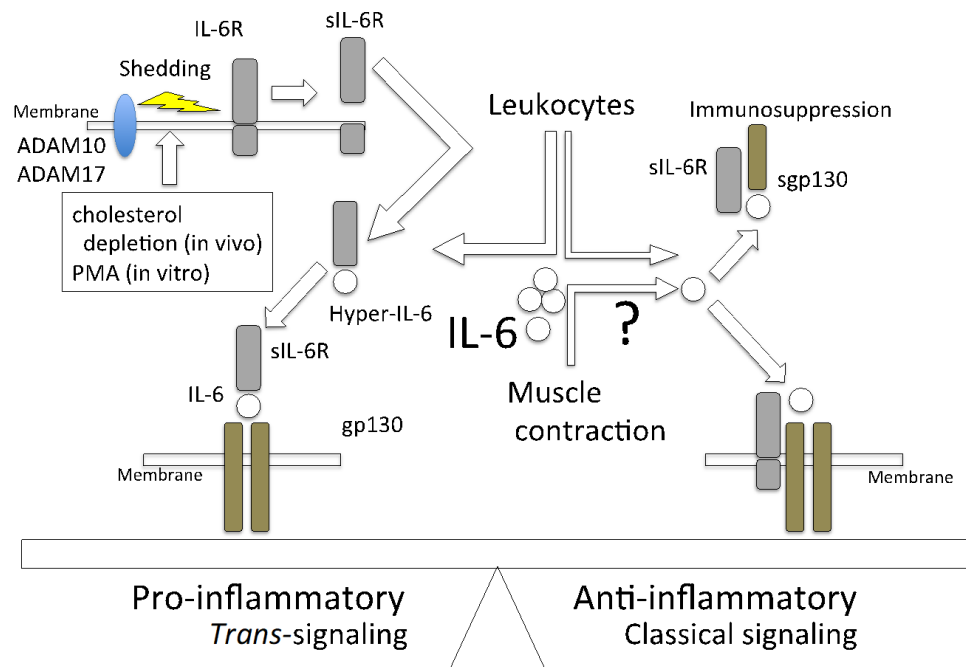


Figura 2: Os efeitos pró ou anti-inflamatórios da IL-6 são determinados por sua sinalização. O efeito pró-inflamatório ocorre devido à *trans*-sinalização, quando a IL-6R (sIL-6R) é clivada pelas sheddases ADAM10 e ADAM17, ativadas pela depleção do colesterol e/ou forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) em sua forma secretiva e se ligam à IL-6, seguido de sinalização pelas células espessantes de gp130. O efeito anti-inflamatório é induzido pela maneira clássica. Apesar do sgp130 apresentar baixa afinidade pela IL-6 isolada, tem alta afinidade pelo complexo hiper-IL-6 (IL-6/sIL-6) e, portanto suprime o efeito pró-inflamatório. Retirado de NARA; WATANABE, 2021.

Sabe-se que a IL-6 pertence à superfamília de citocinas que utilizam a glicoproteína 130 (gp130) como um receptor de transdução de sinal (NARA; WATANABE, 2021), de maneira que a IL-6 se liga ao receptor de membrana (IL-6R) ou receptor solúvel de IL-6 (sIL-6R), e estes complexos IL-6/IL-6R ou IL-6/sIL-6R se ligam à gp130. Esta glicoproteína apresenta pouca afinidade com a IL-6 em sua forma isolada, mas tem alta afinidade pelos complexos acima descritos (VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021). Apesar de ainda haver algumas controvérsias, na sinalização clássica, com função anti-inflamatória, a gp130 se ligaria ao complexo com receptor de membrana, enquanto que, na via com função pró-inflamatória, devida à *trans*-sinalização, a IL-6 se liga ao receptor solúvel, formando o complexo *hyper-IL-6*, que também se liga à gp130

(NARA; WATANABE, 2021; VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021). Funcionalmente, a *trans*-sinalização ocorre quando o receptor de IL-6 é clivado por *shedases*, como as ADAM (do inglês, *Disintegrin and Metalloprotease*) 10 (ADAM 10) e 17 (ADAM 17), ativadas pela depleção do colesterol, que sofre inibição pela glicoproteína solúvel sgp130, liberada pela contração muscular. Desta forma, a via clássica exerce um efeito supressor na via pró-inflamatória (NARA; WATANABE, 2021; VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021).

Assim, os efeitos e ação da IL-6, serão dependentes do contexto fisiológico e presença de alterações metabólicas, da intensidade do exercício e duração do treinamento, do padrão de secreção - agudo ou crônico, do sítio de produção e do aumento paralelo de outros mediadores (DELLAGUARDIA *et. al.*, 2021; NARA; WATANABE, 2021; VILLAR-FINCHEIRA *et al.*, 2021). Num estudo em indivíduos jovens realizando três sessões agudas de HIIE (do inglês, *high-intensity interval exercise*) de variáveis intensidades, observou-se maior aumento das concentrações de IL-6 no exercício em intensidade alta que baixa, correlacionado aos valores médios do VO₂ (CULLEN *et al.*, 2016). Cronicamente, o processo inflamatório tende a ser reduzido, após programas de exercício e reabilitação (COUCH *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2022). Estudos demonstram redução dos índices de IL-6 após programa de treinamento resistido e aeróbico em indivíduos jovens com limitações de mobilidade (KUMAR *et al.*, 2022) e após um programa de exercício aeróbico associado à reabilitação convencional no AVE crônico (HSU *et al.*, 2019), entretanto um programa de exercícios moderados multimodais realizados em idosas por oito semanas não reduziu as concentrações da IL-6 e outros mediadores (MAHENDRA *et al.*, 2022).

1.2.1.3 IL-10

A IL-10, com peso molecular de 17 kDa em sua forma solúvel, é produzida principalmente por macrófagos e linfócitos (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014). É um mediador anti-inflamatório potente, cuja função principal é suprimir e dar fim ao processo inflamatório. Por meio de contrarregulação negativa, pode inibir de forma significativa tanto a expressão quanto a síntese de citocinas ou adipocinas pró-inflamatórias (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014; DELLAGUARDIA *et. al.*, 2021). Sua função na

regulação do sistema immune inclui a inibição da ação de macrófagos e células T. Parece apresentar efeito protetor contra aterogênese, apresentar interação com a adiponectina e aumento da sensibilidade à leptina no controle da obesidade, e estar diretamente correlacionada com a força de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014). Além disso, a IL-10 pode exercer ação anti-inflamatória no SNC (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014) e, neste contexto, participa na recuperação pós AVE, reduzindo a lesão por meio da neutralização dos efeitos inflamatórios do TNF- α e IFN- γ . No contexto do exercício, a IL-10 parece ser produzida por leucócitos, em resposta à IL-6 derivada do músculo (CULLEN *et al.*, 2016; RAYASAM *et al.*, 2017).

A ação e interação entre esses mediadores ocorre a depender de diversos contextos. Cabe, entretanto, ressaltar que a produção aumentada, de forma crônica e desbalanceada, de citocinas inflamatórias pode exercer efeitos deletérios no SNC, afetando a modulação da expressão gênica do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e sua função, que é considerado o principal mediador do processo de neuroplasticidade (CALABRESE *et al.*, 2014) e será descrito a seguir.

1.2.2 Acidente Vascular Encefálico e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

Os fatores neurotróficos (FN), uma das subdivisões dos fatores de crescimento, são um grupo de polipeptídeos (de até 200 aminoácidos) que desempenham papel no desenvolvimento e manutenção de estruturas do SNC e sistema nervoso periférico (SNP). Os FN podem ser divididos em neurotrofinas, ligantes da família do fator neurotrófico derivado da glia, citocinas neuropoiéticas, família CDNF/MAND, entre outros fatores de crescimento (CAI *et al.*, 2014; POPOVA; ILCHIBAEVA; NAUMENKO, 2017; LIU *et al.*, 2020). Por sua vez, as neurotrofinas são divididas em Fator de Crescimento do Nervo (NGF), BDNF, Neurotrofina 3 e Neurotrofina 4/5 (LANNI, 2010). A primeira neurotrofina descrita, NGF, foi descoberta nos anos 50 e o BDNF, 30 anos após, em 1989, por Yves-Alain Barde e Hans Thoenen, isolado do cérebro de porco (LANNI, 2010).

O BDNF, uma das neurotrofinas mais abundantes e reguladora de diversas funções biológicas no SNC, é inicialmente sintetizado como pré-pro-BDNF no retículo

endoplasmático rugoso de neurônios e células não-neuronais. Após clivagem no domínio N-terminal é formado o pró-BDNF que pode ser estocado na célula ou secretado. Quando estocado, pode ser direcionado através de transporte regulado por vesículas até o complexo de Golgi e ser clivado por meio de furinas ou convertases em BDNF maduro (mBDNF), que será armazenado em vesículas. Se o pró-BDNF for secretado, também pode ser clivado no meio extracelular por meio de plasminas ou metaloproteinases em mBDNF, ou se ligar, preferencialmente, em receptores de neurotrofinas p75 (p75^{NTR}). Quando o mBDNF é armazenado em vesículas intracelulares, a sua secreção pode acontecer por duas vias - uma via constitutiva e uma via regulada – sendo a última regulada por diversos estímulos, como a atividade neuronal. O mBDNF apresenta maior afinidade por receptores do tipo tropomiosina kinase B (TrKB). Classicamente, a ligação pró-BDNF com o seu receptor ativa vias apoptóticas, enquanto a ligação do mBDNF com o TrKB estimula mecanismos envolvidos com proliferação, sobrevivência e diferenciação neuronal, tanto no SNC quanto no SNP. Ou seja, apresentam funções biológicas opostas, de forma que o equilíbrio proBDNF/BDNF se faz um componente importante na regulação de muitos processos celulares do SNC (CHAO, 2003; SANTOS *et al.*, 2016; BORODINOVA; SALOZHIN, 2017; POPOVA; ILCHIBAEVA; NAUMENKO, 2017; OBERMAYER *et al.*, 2019).

O BDNF pode ser encontrado no córtex cerebral, hipotálamo, amígdala, medula, hipocampo, cerebelo, epêndima, células endoteliais, astrócitos e micróglia. É principalmente secretado por neurônios glutamatérgicos de várias regiões do cérebro humano, incluindo o hipocampo, amígdala e corpo estriado, e exerce atividade dependente deste neurotransmissor (ALOMARI *et al.*, 2015; PPATHANASSOGLU; MILTIADOUS; KARANIKOLA, 2015; SANTOS *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2020; FIORANELLI *et al.*, 2023). O BDNF age como regulador do desenvolvimento normal do cérebro, sobrevivência e manutenção neuronal, bem como de outras células da glia, como os oligodendrócitos (LANNI *et al.*, 2010; NUMAKAWA; ODAKA; ADACHI, 2018; NOTARAS; VAN DEN BUUSE, 2019). Está envolvido na potencialização de longa duração, modulação e fortalecimento da eficácia sináptica, aprendizagem, formação de memória e recuperação após lesão encefálica, sendo, portanto, importante para a neuroplasticidade (LANNI *et al.*, 2010; TEIXEIRA *et al.*, 2010; ALOMARI *et al.*, 2015;

SANTOS *et al.*, 2016). Na periferia pode ser encontrado nas plaquetas, linfócitos e monócitos no tecido muscular e no endotélio vascular, sendo as plaquetas uma importante fonte de armazenamento de BDNF, apesar de não ser produzido neste local (TEIXEIRA *et al.*, 2010). Este papel das plaquetas com relação à captação e armazenamento de BDNF aumenta a concentração desta neurotrofina no soro (TEIXEIRA *et al.*, 2010; TAVARES *et al.*, 2021).

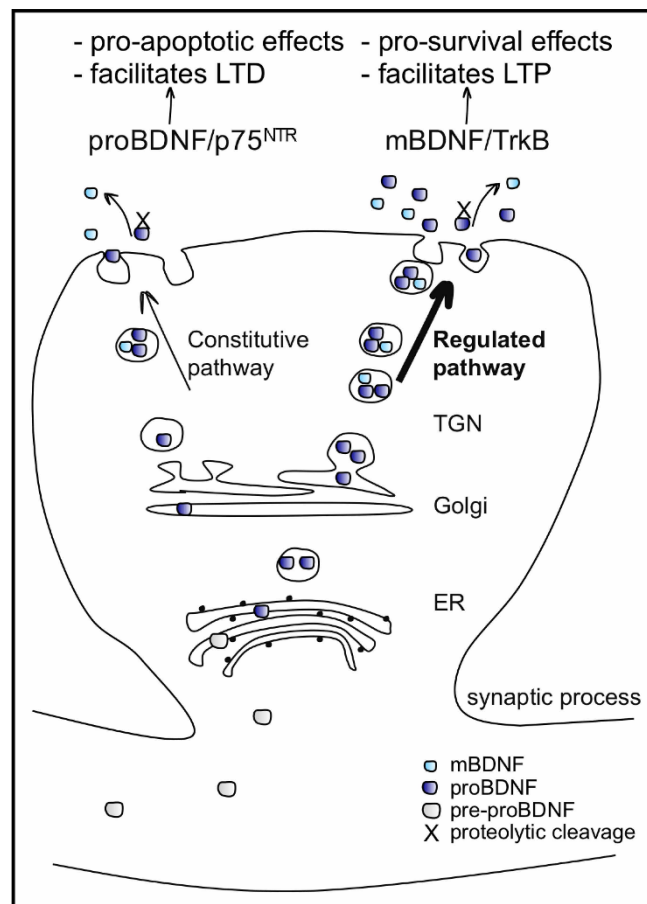


Figura 3: Síntese, empacotamento e secreção do BDNF em neurônios. Função antagonista do BDNF e pró-BDNF com seus receptores específicos. Retirado de CUNHA; BRAMBILLA; TORRES, 2010.

As moléculas de BDNF são sintetizadas em baixos níveis durante o desenvolvimento fetal, atingem níveis mais elevados no período pós-natal (LANNI *et al.*, 2010; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2018), aumentando na vida adulta até a idade de 40 anos, quando começam a ter seus níveis diminuídos (LANNI *et al.*, 2010; FIORANELLI *et al.*, 2023). Sua concentração cai ao longo O decréscimo dos valores de BDNF da infância

para o fim da vida é corroborado em revisão sistemática, com valores passando de 9230 pg/ml em bebês para 21 pg/ml em idosos (FIORANELLI *et al.*, 2023)

A expressão de BDNF no SNC pode ser modificada por vários tipos de injúrias cerebrais, por exemplo, estresse, isquemia ou hipoglicemia (GANDOLFI *et al.*, 2017), e o decréscimo de sua concentração no primeiro dia após o AVE foi associado à baixa função neurológica (LUO *et al.*, 2019; ABDULLAHI; TRUIJEN; SAEYS, 2020). Ademais, Santos e colaboradores identificaram redução desta neurotrofina no soro de indivíduos com AVE também na fase crônica (SANTOS *et al.*, 2016). Estudos recentes relacionaram a redução de níveis circulantes de BDNF à disfunção endotelial e vascular, sugerindo que a mesma poderia ser amenizada pelo exercício físico (ALOMARI *et al.*, 2015; TROMBETA, *et al.*, 2020). Seus índices, quando elevados após o AVE, indicam bom prognóstico e, quando reduzidos, estão associados a um pior prognóstico clínico (GANDOLFI *et al.*, 2017, ASHCROFT *et al.*, 2022; FIORANELLI *et al.*, 2023; AHMAD *et al.*, 2024).

Apesar de o papel do BDNF estar bem estabelecido na fisiologia neuronal e do sistema nervoso, seu papel no aumento da angiogênese, regulação da vasodilatação e perfusão tecidual, estabelece sua função também no sistema cardiovascular. Seria um elo para a regulação da função cognitiva por meio da perfusão cerebral, muito estudada em idosos (CAPORALI; EMANUELI, 2009; TROMBETA, *et al.*, 2020), mas também em indivíduos com incapacidade (EL-TAMAWY *et al.*, 2014; AHMAD *et al.*, 2024). BDNF tem, portanto, papel neuroprotetor aumentando a angiogênese e promovendo a neurogênese e plasticidade sináptica, auxiliando assim na resolução da zona de penumbra na fase aguda (AHMAD *et al.*, 2024). Em relação ao tecido muscular, também é descrito na literatura como uma “miocina” liberada em resposta à contração do mesmo (RASCHKE; ECKEL, 2013; FEBRAIO, 2017; LEE; JUN, 2019; SEVERINSEN e PEDERSEN, 2020; DOMIN *et al.*, 2021). Desta forma, o exercício físico pode promover mudanças nas concentrações periféricas do BDNF após o AVE, entretanto, em uma revisão sistemática de 2018, apenas um, de vinte e um estudos, foi realizado em humanos, sendo os demais em animais, com resultados a favor do exercício aeróbico, mas ainda controversos quanto às modalidades de exercícios a serem implementados (ALCÂNTARA *et al.*, 2018). Um dos efeitos do EF é o aumento dos níveis de BDNF no

hipocampo, o que geralmente é relacionado à melhora da função cognitiva e neuroproteção (GRIFFIN *et al.*, 2011; ROTHMAN *et al.*, 2012; SHINER *et al.*, 2016; MACKAY; KUYS; BRAUER, 2017; WALSH; TSCHAKOVSKY, 2018; LIU *et al.*, 2020).

O BDNF pode ser detectado no sangue periférico e os níveis de BDNF circulante refletem suas concentrações no SNC (TEIXEIRA *et al.*, 2010; BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2018). A mensuração clínica do BDNF pode ser realizada por meio da análise de amostras de soro ou do plasma. O soro é obtido após a coleta, coagulação da amostra e posterior centrifugação, sem uso de anticoagulantes, o que permite a ocorrência da coagulação e, em sua formação, estarão presentes partículas de plaquetas. O plasma é a parte líquida do sangue. (SALES, 2014). Há diferenças ao mensurar as concentrações do BDNF no soro ou no plasma, sendo a mensuração no soro utilizada pela maioria dos estudos (KNAEPEN *et al.*, 2010; TAVARES *et al.*, 2021). Estudos referem que as concentrações do BDNF no soro podem chegar a ser 100 vezes (FIORANELLI *et al.*, 2023) a 200 vezes (KNAEPEN *et al.*, 2010) superiores à concentração do plasma, o que indica que baixas quantidades de BDNF estariam circulando livremente no sangue, uma vez que no soro a maior parte desta proteína estaria armazenada nas plaquetas ou em células do sistema imune (KNAEPEN, 2010).

São descritas algumas variações genéticas para o BDNF (SHINER *et al.*, 2016; NOTARAS; VAN DEN BUUSE, 2019). Para cerca de 30% a 50% da população geral, pode haver uma alteração genética que repercute na função do BDNF, quando ocorre uma substituição do aminoácido valina (val) pelo aminoácido metionina (met), na posição 66, denominada Val66Met, no precursor do pró-BDNF. A presença desta alteração pode resultar em uma redução da secreção de BDNF pelo SNC de até 25%, ou seja, há uma redução da liberação de BDNF nestes indivíduos, podendo levar a menor concentração do mesmo (MANG *et al.*, 2013; SHINER *et al.*, 2016; MACKAY *et al.*, 2017; LUO *et al.*, 2019). Uma ativação hipocampal menos eficiente em atividades de memória tem sido descrita (BROWN *et al.*, 2020) e Cramer *et al.* (2022) observaram que indivíduos com AVE com o polimorfismo Val66met, apresentaram 1,34 vezes maior atrofia cerebral que os que não portavam esta variação (CRAMER *et al.*, 2022).

1. 3 Quadro Clínico

O quadro clínico após o AVE será dependente do tamanho da área de lesão e de seu local de ocorrência no encéfalo (RAYASAM *et al.*, 2017) sendo, portanto, variável em número de acometimentos e gravidade dos sinais e sintomas. Segundo a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), instituída pela OMS em 2001, podem ser descritos prejuízos nas funções e estruturas do corpo (deficiências), dificuldades na mobilidade e no desempenho de atividades cotidianas (limitações) e/ou na interação do indivíduo com a sociedade (restrições) após o AVE (OMS, 2003). Esse sistema de classificação é utilizado para descrever a funcionalidade e a incapacidade relacionadas às condições de saúde, refletindo a funcionalidade como um dos componentes da saúde e valorizando também os aspectos ambientais e pessoais no contexto da saúde, numa visão biopsicossocial. Segundo a CIF, o termo incapacidade se aplica às diversas manifestações de uma doença que podem ser observadas (OMS, 2003).

Em um estudo transversal para aplicabilidade dos *CORE SETS* da CIF em indivíduos com sequelas de AVE, foram encontradas 31 categorias nos componentes de função do corpo e 4 na estrutura do corpo, 38 categorias nos componentes de atividades e participação e 26 nos componentes de fatores ambientais (PAANALAHTI *et al.*, 2013). Em outro estudo nacional de relato de casos, as deficiências nas funções estruturais e funcionais apresentadas levaram a limitações em atividades de mobilidade e impactaram a participação nas atividades diárias (MELO *et al.*, 2019). Aos seis meses após o AVE, 40% dos indivíduos persistem com limitações nas atividades básicas de vida diária como alimentação e higiene e, após quatro anos de lesão, 30% mantém relatos de restrição de participação pela redução da autonomia e dificuldades em assumir novamente papéis sociais (BILLINGER, *et al.*, 2014).

As deficiências que podem ocorrer após o AVE são variáveis e contemplam alterações morfológicas, físicas, psicoafetivas e cognitivas (COELHO JUNIOR *et al.*, 2016). As funções musculoesqueléticas que podem estar acometidas são relacionadas ao movimento, extensibilidade, força muscular, resistência, tônus, controle do movimento voluntário e padrões de marcha (MELO *et al.*, 2019). Exemplos de deficiências musculoesqueléticas são a redução de massa muscular e infiltração de gordura no

músculo, hemiparesia, espasticidade, déficit de equilíbrio, alterações na coordenação motora fina e grossa, dor e alterações sensoriais (COELHO JUNIOR *et al.*, 2016). No hemicorpo afetado, ocorrem alterações na composição muscular como a transformação das fibras rápidas em lentas, atrofia muscular associada ao aumento da expressão de citocinas inflamatórias e redução da capilaridade muscular (BILLINGER, *et al.*, 2014). Secundariamente, a perda de força e de potência musculares associam-se ao quadro de inatividade e pode levar à atrofia muscular nos membros paréticos e não paréticos. A atrofia, por sua vez, associa-se com a redução da força e potência musculares num ciclo vicioso e pode afetar o condicionamento cardiovascular e a mobilidade. Alguns autores sugerem a presença de sarcopenia, ou seja, perda de força e massa muscular secundária ao AVE (HAFFER-MACKO *et al.*, 2008; SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014; COELHO JUNIOR *et al.*, 2016; BECKWÉE *et al.*, 2020). A fadiga pós AVE ocorre entre 35% e 92% dos indivíduos, e pode também levar à redução do condicionamento cardiorrespiratório e reforçar o comportamento sedentário, em um ciclo vicioso. Quando presente cronicamente, pode estar associada a um quadro depressivo (BILLINGER, *et al.*, 2014). Desordens depressivas, de ansiedade e aumento da agressividade são exemplos de deficiências psicoafetivas que podem ocorrer após o AVE (COELHO JUNIOR *et al.*, 2016). Disfunções cognitivas podem estar relacionadas a distúrbios de memória, atenção e/ou concentração, desordens de linguagem e de função executiva, tais como déficits de planejamento motor e desordens perceptuais (SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014; COELHO JUNIOR *et al.*, 2016).

Lucena e colaboradores identificaram que as principais limitações nos indivíduos pós AVE foram no uso fino da mão, na marcha e na fala (LUCENA *et al.*, 2011). Indivíduos apresentaram limitações no uso do braço e mão paréticos, para realizar movimentos finos e no controle bimanual, o que, por sua vez, podem repercutir na limitação de se levantar e transportar objetos com os membros paréticos, bem como de transferirem-se movendo objetos (MELO *et al.*, 2019). Nesse mesmo estudo, indivíduos com sequelas de AVE referiram limitação moderada para a marcha, com dificuldades para se desviarem de obstáculos e caminharem em ruas, pelo desnivelamento das superfícies (MELO *et al.*, 2019). Isso ressalta que os déficits na marcha são frequentes e conferem grande incapacidade, e, portanto, a habilidade na marcha muitas vezes pode

ser indicativa da gravidade do quadro (SMITH; PATRITTI, 2022). Após o AVE, ocorre redução da velocidade e cadência da marcha às custas do aumento de tempo do ciclo da mesma e maior tempo de fase de duplo apoio, além de desenvolvimento de uma marcha assimétrica pelas alterações do membro parético, que reduz sua fase de apoio e aumenta a de balanço, em comparação com o membro contralateral (CLELAND; MADHAVAN, 2021; IMURA *et al.*, 2021; LIM *et al.*, 2021; JU, 2022). A redução da velocidade de marcha pode ser preditiva da baixa taxa de atividade física e comportamento sedentário (FINI; BERNHARDT; HOLLAND, 2019). Indivíduos com AVE também referiram limitações moderadas em tarefas de autocuidado como as atividades de vida diária (AVDs) de alimentação, higiene e vestuário, que variaram entre realizar a tarefa de forma mais lenta ou necessitar de ajuda de terceiros (MELO *et al.*, 2019).

Adicionalmente, ocorrem restrições importantes em atividades de recreação e lazer (LUCENA *et al.*, 2011). Em um estudo prospectivo observacional realizado no Brasil, apenas 50% dos indivíduos acompanhados retornaram ao trabalho, num período de 6 meses pós AVE associando essa restrição com a dependência para as AVDs aos três meses de AVE (NASCIMENTO *et al.*, 2019).

Estas alterações fisiológicas e de mobilidade, bem como aquelas ocorridas no estilo de vida após a ocorrência do AVE, levam a um comportamento de vida sedentário, que impacta na redução do condicionamento cardiorrespiratório e da capacidade funcional. Desta forma, entre seis e 12 meses pós-AVE, o condicionamento cardiorrespiratório pelo consumo de oxigênio (VO_2) e a capacidade respiratória (pico de volume máximo de consumo oxigênio) encontram-se bastante reduzidos (BILLINGER, *et al.*, 2014; BLOKLAND *et al.*, 2021), chegando a aproximadamente 50% quando comparada a indivíduos saudáveis, de mesma idade e sexo (SMITH; SAUNDERS; MEAD, 2012; SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014). Os valores de pico de O_2 podem chegar a 15 e 18 ml.kg.min para mulheres e homens respectivamente, que são considerados baixos e apenas o suficiente para a realização de tarefas de vida independente (BILLINGER, *et al.*, 2014; REYNOLDS *et al.*, 2021). Em longo prazo, indivíduos com AVE podem ainda apresentar, além das dificuldades de mobilidade e restrições supracitadas, quedas (MCKEVITT *et al.*, 2011; SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014).

Dados da *American Heart Association* (AHA) de 2021, provenientes de estudos prospectivos, apontam que após um período inicial de recuperação, a função geral, cognição e qualidade de vida declinam com o passar dos anos, mesmo na ausência de novos episódios de AVE (VIRANI *et al.*, 2021). Estes mesmos autores apresentam dados de que o AVE parece acelerar o declínio funcional relacionado à idade (VIRANI *et al.*, 2021). Entre 15% e 30% das pessoas que sofreram um AVE ficam permanentemente e gravemente incapacitadas, sendo considerado a maior causa de incapacidade nos EUA (OUELLETTE *et al.*, 2004). Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 estimaram haver no Brasil 2.231.000 pessoas com acidente vascular cerebral (AVC), sendo 568.000 com incapacidade grave. A prevalência pontual foi 1,6% em homens e 1,4% em mulheres, e a de incapacidade 29,5% em homens e de 21,5% em mulheres (BENSENOR *et al.*, 2015). Os anos de vida perdidos devido à incapacidade apresentaram, no estudo do GDB para o Brasil, associação muito forte entre a carga da doença cerebrovascular e os indicadores sociais e econômicos (LOTUFO *et al.*, 2017).

A avaliação funcional de indivíduos com incapacidades devido a doenças neurológicas, como o AVE, usualmente inclui a história e avaliação clínica e a realização de testes e medidas. O uso de medidas padronizadas é recomendado, pois, em geral, além de sua utilidade clínica, possuem propriedades psicométricas bem estabelecidas e que são capazes de monitorar mudanças em um definido constructo (como a marcha) em um período de tempo determinado, podendo contemplar qualquer domínio da CIF. O uso de medidas de desfecho em indivíduos com disfunções neurológicas pode não apenas monitorar as mudanças ao longo do tempo, mas também quantificar mudanças auto relatadas na função, melhorar a comunicação e verificar a eficácia das intervenções em reabilitação (TYSON; CONNELL, 2009; MOORE *et al.*, 2018; ROUSH *et al.*, 2021).

Em 2018, especialistas produziram um *guideline* sobre a força das principais medidas de desfecho utilizadas em adultos com desordens neurológicas, incluindo medidas de equilíbrio, marcha, transferências e outras (MOORE *et al.*, 2018). Altos níveis de evidência sugeriram o uso da escala de equilíbrio de Berg e níveis de evidências entre moderado e alto sugeriram o uso de medidas de avaliação funcional da marcha, como o teste de caminhada de 10 metros (T10m) para avaliação da velocidade da marcha e o teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) para medir a capacidade de distância

percorrida (MOORE *et al.*, 2018), além de já ter sido realizada comparação entre testes de velocidade de marcha de diferentes distâncias (2, 4 e 10 metros) e TC6m, e todas as medidas se mostraram confiáveis e com resultados congruentes para medida da velocidade de marcha (ROUSCH *et al.*, 2021). Haja vista a incapacidade relacionada ao AVE, testes de mobilidade e marcha nestes indivíduos são largamente aplicados na prática clínica. Segundo Faria e colaboradores, os testes de velocidade de marcha confortável e máxima, teste de subir e descer escadas e o teste *Timed “Up and Go”* são os mais frequentemente aplicados, por serem viáveis e objetivos, além de apresentarem adequadas medidas de confiabilidade, validade e sensibilidade (FARIA *et al.*, 2011).

1.4 Acidente Vascular Encefálico e Exercício Físico

Aproximadamente 1,5 bilhões de pessoas no mundo vivem com incapacidades de ordem física, mental, sensorial ou intelectual, sendo 80% nos países de baixa e média renda. Indivíduos com incapacidades apresentam piores condições de saúde e maiores riscos de desenvolver lesões e doenças crônicas mais precocemente e são 16 a 62% menos propensos a alcançar as metas propostas nos *guidelines* mundialmente descritos sobre prescrição de atividades físicas (GINIS *et al.*, 2021). Pelo menos um terço dos indivíduos que sofreram um AVE permanecem com limitações funcionais e incapacidades, de forma que os níveis de atividade física reduzem nas primeiras semanas e podem permanecer baixos por meses (MARZOLINI *et al.*, 2021) ou indefinidamente. Os efeitos em longo prazo podem levar a um ciclo vicioso de imobilidade, redução do condicionamento cardiovascular e da autonomia funcional, contribuindo para a manutenção de um estilo de vida extremamente sedentário com reduzidos níveis de condicionamento cardiovascular, o que gera aumento do risco para ocorrência de doenças cardiovasculares e de um AVE recorrente (BILLINGER *et al.*, 2014; MACKAY-LYONS *et al.*, 2019; WHO, 2020; MARZOLINI *et al.*, 2021). Sendo assim, a reabilitação desta população vem sendo amplamente discutida na literatura com o objetivo de buscar um melhor prognóstico funcional e de qualidade de vida, bem como a redução dos impactos diretos na saúde, econômicos e sociais. Neste contexto, o exercício físico (EF) desponta como uma importante ferramenta não

farmacológica na redução de sequelas da lesão encefálica em curto, médio e longo prazo (WANG *et al.*, 2020). Em uma revisão recente, o EF foi considerado vital para a melhora do prognóstico funcional e da qualidade de vida em indivíduos que sofreram um AVE (WANG *et al.*, 2020), assim como na prevenção do agravamento de lesões ou na melhora da atividade motora após o AVE (PIN-BARRE; LAURIN, 2015). Os benefícios descritos do EF incluem melhora na cognição, no condicionamento físico, na força e resistência musculares, na função motora de membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS), na função visual, na fadigabilidade e nos distúrbios de equilíbrio, marcha e mobilidade, além de promover a melhora da autoconfiança e função em geral (SAUNDERS; GREIG; MEAD, 2014; COELHO JUNIOR *et al.*, 2016; SPIELMAN; LITTLE; KLEGERIS, 2016).

Por definição, o EF é um tipo de atividade física planejada, estruturada e repetitiva, realizada com o propósito de melhorar o condicionamento físico. Por sua vez, o exercício aeróbico (EA - atividade de *endurance* ou cardiovascular) é uma modalidade de EF em que os grupos musculares maiores se movem de maneira rítmica e por um período sustentado de tempo, causando uma aceleração dos batimentos cardíacos. Pode variar quanto à intensidade, frequência e duração (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; PIERCY *et al.*, 2018). A intensidade refere-se ao esforço, vigor empregado pelo indivíduo no exercício, a frequência refere-se ao número de vezes em que a atividade é praticada, geralmente em uma semana, e a duração seria o tempo dispendido em uma sessão, em minutos (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; PIERCY *et al.*, 2018).

A intensidade do exercício pode ser descrita como relativa ou absoluta. A intensidade relativa refere-se à capacidade individual, geralmente relatada em escalas numéricas de graduação. Por sua vez, a absoluta é frequentemente descrita em parâmetros clínicos e metabólicos, como a taxa de equivalente metabólico (MET), frequência cardíaca (FC), consumo máximo de O₂ (VO_{2MÁX}), produção de lactato, entre outros. Um MET é um parâmetro definido como um equivalente metabólico e equivale ao número de calorias que um corpo consome enquanto está em repouso, acordado e na posição sentada. A FC utilizada como parâmetro pode ser a FC máxima (FCmáx) ou a frequência cardíaca de reserva (FCR), definida pela diferença entre a FCmáx (medida a

partir de testes ou calculada a partir de equações) e a FC basal (ou de repouso) (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; PIERCY *et al.*, 2018). Atividades em intensidade leve são definidas como entre 1,1 a 2,9 METs ou até 39% da FCR, com faixa de treino definida pela fórmula de Karvonen. Atividades em intensidade moderada são realizadas na faixa ente 3 a 5,9 METs ou entre 40% e 59% da FCR, enquanto atividades em intensidade vigorosa têm custo metabólico de 6 ou mais METs ou 60% a 89% da FCR (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; GARBER *et al.*, 2011; PIERCY *et al.*, 2018; MACKAY-LYONS *et al.*, 2019). Apesar de a maioria dos estudos de intervenção ser realizada em intensidades moderada e alta, indivíduos com comportamento sedentário poderiam se beneficiar de atividades em intensidade leve, como caminhada em menores velocidades ou atividades domésticas leves (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; PIERCY *et al.*, 2018).

Os protocolos de exercício encontrados na literatura podem ser agudos ou crônicos. Protocolos agudos induzem alterações transitórias, enquanto o treinamento por meio de protocolos continuados, geralmente promovem adaptações crônicas, a depender dos parâmetros supradescritos de intensidade, duração, volume e tipo de exercício. Outros potenciais fatores que podem influenciar as respostas individuais a um programa de EF são fatores genéticos, nível de condicionamento físico prévio, idade e estado clínico de saúde do indivíduo (TROMBETA *et al.*, 2020)

Protocolos de exercício físico, principalmente aeróbico têm sido implementados em indivíduos com AVE e apresentam resultados favoráveis em diversos domínios da função humana (GLOBAS *et al.*, 2012; PANG *et al.*, 2012; SAUNDERS *et al.*, 2014). Em 2011, um grupo de pesquisadores americanos e canadenses se reuniu para discutir estratégias para implementar o treino aeróbico pós-AVE, objetivando remover as barreiras para sua implementação na clínica, uma vez que frequentemente após o AVE, o sistema cardiorrespiratório não vinha sendo suficientemente estimulado. Isso foi justificado pelo fato de muitas vezes os terapeutas referirem-se pouco confiantes para tomadas de decisão acerca deste treinamento. Foi produzido um documento com recomendações, que foi revisto recentemente, em 2019. O *guidelines* (AEROBICS, 2019) revisado definiu as melhores recomendações para instituição de um programa de treinamento aeróbico (TA) em indivíduos pós-AVE, utilizando as melhores e mais

recentes evidências no que tange ao assunto (MACKAY-LYONS *et al.*, 2019). Segundo preconizado, o TA deveria ser considerado para todos os indivíduos com AVE, desde que estáveis clinicamente e liberados por profissionais adequadamente preparados, após avaliação clínica. Todos os indivíduos idealmente deveriam ser submetidos a um teste de esforço prévio de exercício submáximo ou limitado pelo esforço, realizado por profissional habilitado e controlado por parâmetros clínicos (Eletrocardiograma, ECG; Pressão Arterial, PA e taxa de percepção subjetiva de esforço, PSE), respeitadas as medidas de segurança (acesso a atendimento clínico emergencial e desfibrilador externo). O programa de TA também deve ser aplicado por profissional capacitado em ambiente de fácil acesso, individualmente ou em grupos, com exercícios que promovam a ativação de grandes grupos musculares por longos períodos de tempo (por exemplo, bicicletas, cicloergômetros de MMSS ou MMII, *steps* sentado ou de pé ou caminhadas), por um período mínimo de oito semanas, frequência mínima de 3 vezes/semana e tempo mínimo de 20 minutos, aos quais devem se somar 3-5 min de aquecimento e resfriamento. O programa deve ser instituído individualmente em intensidade (pela FCR; percentual da FCMáx e PSE), progredido individualmente e reavaliado periodicamente (MACKAY-LYONS *et al.*, 2019).

Abbasian e Rastegar (2018) realizaram uma revisão sistemática com metanálise sobre os efeitos dos parâmetros de intensidade e duração do EF na função motora de indivíduos pós-AVE. A metanálise concluiu que o exercício em esteira ergométrica em intensidades baixas (menor que 6 m/s) e alta duração/volume (maior que 500 minutos) mostrou-se a melhor estratégia para reduzir as disfunções secundárias ao AVE (ABBASIAN; RASTEGAR, 2018). De forma geral, o EF encontra extenso suporte na literatura, por ser uma intervenção de baixo custo e não invasiva, além de seus efeitos sistêmicos como ação anti-inflamatória, neuroplasticidade e recuperação funcional (PIN-BARRE; LAURIN, 2015; LI *et al.*, 2020; LIMAYE; CARVALHO; KRAMER, 2021).

O EF estimula a neurogênese e angiogênese, o que justifica a sua realização como chave no processo de neuroreabilitação (WANG *et al.*, 2020). Ao promover a angiogênese cerebral, o EF pode melhorar a reatividade vasomotora e liberação de FN, além de reduzir processos de apoptose, de excitotoxicidade e inflamação perilesional (PIN-BARRE, LAURIN, 2015), ou seja, pode atuar como uma terapia neuroprotetora e

anti-inflamatória. Estudos sugerem que o EF pode ser considerado uma terapia anti-inflamatória de longa duração. Agudamente, ainda que o exercício atue como um estressor ao sistema, desencadeando uma cascata complexa de eventos inflamatórios, após a resolução desses, parecem ocorrer reparos teciduais essenciais (CERQUEIRA *et al.*, 2020), de maneira que em indivíduos treinados, o uso dos substratos é otimizado e as moléculas liberadas pelo músculo agem positivamente no processo inflamatório sistêmico (DELLAGUARDIA *et al.*, 2021).

Estudos com modelos animais demonstram a redução do processo inflamatório no AVE em resposta ao exercício aeróbico. Após duas semanas de exercício aeróbico em roedores, ocorreu a inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias provenientes de células microgliais tanto com o exercício iniciado em fase aguda quanto subaguda (AUSTIN *et al.*, 2014). Li e colaboradores, em 2020, realizaram um estudo de condicionamento aeróbico com 150 ratos machos e observaram que as intensidades alta e moderada do exercício foram benéficas na redução da lesão cerebral, na melhora de parâmetros funcionais e na neuroplasticidade, inclusive com aumento de expressão de proteína TAU, BDNF e tirosina quinase B. Os autores concluíram que o exercício em intensidade moderada se mostrou mais indicado na melhora dos parâmetros analisados (LI *et al.*, 2020). Estes achados já tinham sido apontados por Ploughman e colaboradores (2007), que, após investigarem a intensidade do exercício aeróbico em 66 ratos machos, consideraram que intensidades mais baixas seriam um parâmetro mais seguro para a prescrição de exercícios aeróbicos em humanos, como em uma corrida livre (PLOUGHMANN *et al.*, 2007).

Segundo Dellaguardia e colaboradores, o EF exerce seu efeito regulador na inflamação sistêmica pela redução do estado pró-inflamatório em indivíduos sedentários secundário à disfunção entre os tecidos adiposo e muscular, pelo estímulo à secreção de miocinas com impacto na homeostase glicometabólica e inflamatória, pela melhora da funcionalidade dos tecidos envolvidos na regulação metabólica e inflamatória e pela restauração da glicemia (DELLAGUARDIA *et al.*, 2021).

1.4.1. Exercício Físico e Miocinas

O conhecimento de que o EF é uma intervenção comportamental capaz de produzir diversos ganhos na reabilitação pós-AVE por meio de mecanismos bioquímicos tem sido despontado há pouco menos de duas décadas (WANG *et al.*, 2020). Apenas a ativação neural não seria capaz de explicar as mudanças fisiológicas induzidas pelo EF, uma vez que músculos desnervados submetidos à eletroestimulação se mostraram capazes de produzir respostas biológicas similares (SEVERINSEN; PEDERSEN, 2020).

O tecido muscular forma o maior órgão do corpo humano, representando aproximadamente 40% do peso corporal (LEE; JUN, 2019; ROME *et al.*, 2019; NARA; WATANABE, 2021). Suas células (fibras musculares) são capazes de produzir força e movimento corporais, sendo responsáveis pela manutenção e mudanças de posições corporais, locomoção e movimento de órgãos internos (LEE; JUN, 2019). Altamente adaptável, o tamanho e a composição de suas fibras se modificam em resposta a condições ambientais como atividade física ou sedentarismo ou a demandas de ordem fisiológica, tais como, condições nutritivas ou relativas a um processo inflamatório crônico (ROME *et al.*, 2019). É responsável pelo metabolismo de glicose e energia, tem papel na termorregulação corpórea e atua como o principal reservatório proteico corporal (LEE; JUN, 2019; VECHETTI *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, ficou estabelecido seu papel como órgão endócrino, quando atua liberando miocinas e outras vesículas extracelulares. Vesículas extracelulares podem ser liberadas pela maioria das células no corpo humano. A descoberta da liberação destas pelos músculos esqueléticos se apresenta como potencial mecanismo por meio do qual os benefícios do EF regular podem ser transmitidos a outros tecidos, pois essas vesículas ligadas à membrana celular são capazes de liberar biomoléculas como lipídios, proteínas, ácidos nucleicos e açúcares, alterando a função da célula receptora. Podem ser subdivididos em três subtipos, sendo os exossomos com tamanho entre 50–150 nm de diâmetro, microvesículas com tamanho entre 100–1000 nm e corpos apoptóticos, com tamanho entre 50–5000 nm, entretanto, são genericamente denominados “EV” (do inglês, *extracellular vesicles*) (VECHETTI *et al.*, 2021).

No início dos anos 2000, o grupo de Pedersen e Febbraio identificou a primeira molécula produzida pelo músculo e liberada na circulação, a IL6. O mesmo grupo, em 2003, denominou “miocinas” as citocinas ou outros peptídeos produzidos, expressados e

liberados pelas fibras musculares, com efeitos autócrino, parácrino ou endócrino (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2002), determinando os efeitos do terapêuticos do exercício “*exercise as a medicine*” (FEBBRAIO, 2017). Os demais elementos, como por exemplo, peptídeos ou ácidos nucleicos liberados durante o exercício tanto por músculos como outros órgãos, foram denominados “exercinas”. Desta forma, as miocinas são consideradas e muitas vezes denominadas exercinas. Atualmente, sabe-se da existência de centenas de peptídeos e mais de 650 miocinas, entretanto, apenas 5% têm sua função detalhada (VECHETTI *et al.*, 2021). As miocinas possibilitam a compreensão de como os músculos podem se comunicar com outros órgãos (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2002; RASCHKE; ECKEL, 2013; COELHO JUNIOR *et al.*, 2016; ROME, 2019; DOMIN *et al.*, 2021). Algumas estão envolvidas na regulação da massa muscular (miostatina, IL-6), em processos metabólicos (IL-6, BDNF), nas funções cognitivas, de saúde cerebral, cognição, aprendizagem e neurogênese do hipocampo (BDNF, Catepsina β), funções de apetite (IL-6), metabolismo lipídico (IL-6), metabolismo ósseo (IL-6, IGF-1), metabolismo da glicose no fígado (IL-6, TNF- α), metabolismo vascular (folistatina) e pele (IL-15) (SEVERINSEN; PEDERSEN, 2020).

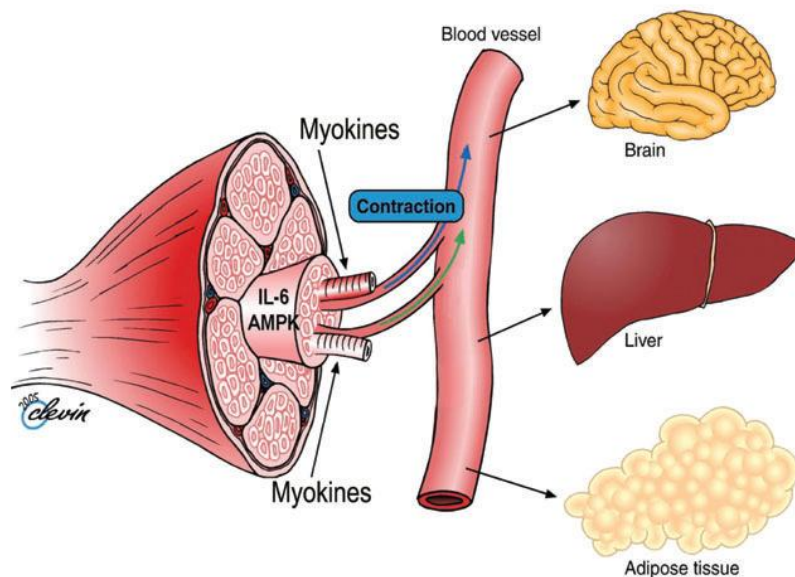


Figura 4: Papel biológico da IL-6 induzida pela contração muscular. O músculo esquelético expressa e libera a IL-6 na circulação, a qual exerce tanto efeitos locais no músculo, quanto periféricos, em diversos órgãos, exercendo uma ação hormonal, enquanto miocina. Retirada de PEDERSEN, 2011.

Hipócrates, o pai da medicina ocidental, em 450 a.c., já afirmava que “caminhar é o melhor remédio” e que “se houver deficiência nutricional ou de exercício físico, o corpo vai adoecer” (FEBRAIO, 2017). O EF regular pode prevenir ou reduzir o risco de diversas doenças relacionadas à idade e doenças crônico degenerativas, como DM tipo II, além de obesidade, AVE e câncer (SEVERINSEN; PEDERSEN, 2020; VECHETTI *et.al.*, 2021). Mesmo quando realizado por curtos períodos de tempo, o EF se mostrou capaz de romper a homeostase metabólica e melhorar parâmetros de sensibilidade insulínica, “*clearance*” lipídica e de acúmulo de gordura visceral (FEBRAIO, 2017). Além disso, índices plasmáticos aumentados de catepsina β após o EF melhoraram a memória e função cerebral em ratos, macacos e humanos (FEBRAIO, 2017). A osteocalcina foi capaz de aumentar o consumo de glicose durante o exercício e de induzir a liberação da IL-6, o que, por sua vez, aumentou a quebra de gordura e estímulo à produção de glicose pelo fígado, conforme preconizado nas descobertas iniciais de Febraio e Pedersen. O EF foi capaz de inibir o crescimento tumoral por meio de uma resposta imunológica e humoral complexa em modelos animais, possivelmente pela indução da miocina IL-6, cuja ação redistribuiu células *Natural Killer* (NK) para a contenção do crescimento do tumor. A degeneração da retina associada à idade em ratos foi combatida pela liberação de BDNF e consequentemente de adenosina monosfato (AMP) ativado pela proteína quinase (AMPK) (FEBRAIO, 2017; HOJMAN *et.al.*, 2019).

2 JUSTIFICATIVA

O AVE é uma condição clínica crônica que apresenta elevados índices de mortalidade, morbidade e incapacidade, causando importantes repercussões econômicas e sociais (GORELICK, 2019; JOHNSON *et al.*, 2019; VIRANI *et al.*, 2021; FEIGIN *et al.*, 2021). Evidências têm mostrado que as respostas inflamatórias após o AVE podem ser duradouras e estão envolvidas tanto em sua patogênese quanto em seu processo de recuperação (CRONIN *et al.*, 2017; DELLAGUARDIA *et al.*, 2021; ROSE *et al.*, 2021; COUCH *et al.*, 2022). Estas respostas inflamatórias podem modular os mecanismos de neuroplasticidade, já que o aumento de citocinas inflamatórias está associado ao efeito negativo na expressão e função do BDNF, um importante mediador do processo de neuroplasticidade e que tem sido associado à aprendizagem motora pós-AVE (SANTOS *et al.*, 2016; BORODINOVA; SALOZHIN, 2017; POPOVA; ILCHIBAEVA; NAUMENKO, 2017).

O EF, principalmente aeróbico, é apontado como uma importante ferramenta não-farmacológica para modular estas citocinas inflamatórias e modular a liberação de BDNF (PLOUGHMAN; KELLY, 2016; GANDOLFI *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2020; DELLAGUARDIA *et al.*, 2021; LIMAYE; CARVALHO; KRAMER, 2021). Embora estudos tenham apontando o efeito do EF em parâmetros inflamatórios e neurotróficos em indivíduos após o AVE, a maioria desses estudos utilizou um protocolo de sessão aguda, com tamanho amostral pequeno e apresenta resultados inconsistentes (LIMAYE; CARVALHO; KRAMER, 2021). Ainda, permanece a questão não só sobre a modalidade, mas sobre a intensidade do EF aeróbico que deveria ser utilizada para garantir uma melhor modulação de parâmetros inflamatórios, neurotróficos e de desfechos funcionais.

3 OBJETIVOS

O objetivo primário desta pesquisa é comparar a eficácia de um programa de EF aeróbico em alta intensidade (caminhada na esteira entre 60% e 80% da FCR) com um programa de EF aeróbico em baixa intensidade (caminhada no solo, abaixo de 40% da FCR), durante 12 semanas, nas concentrações periféricas de IL-6, sTNFR1 e sTNFR2, IL-10 e BDNF, em indivíduos pós-AVE na fase crônica.

O objetivo secundário é avaliar se o treinamento aeróbico apresentará impacto em medidas de velocidade de marcha, mobilidade e capacidade de exercício, em indivíduos pós-AVE na fase crônica.

3.1 Hipóteses

H0.1 = Não há diferença nas mudanças das concentrações séricas de IL-6, sTNFR1 e sTNFR2, IL-10 e BDNF ao comparar o EA de alta e baixa intensidade em indivíduos pós-AVE na fase crônica.

H1.1 = Há diferença nas mudanças das concentrações séricas de IL-6, sTNFR1 e sTNFR2, IL-10 e BDNF ao comparar o EA de alta e baixa intensidade, em indivíduos pós-AVE na fase crônica.

H0.2 = Não há diferença entre o exercício de alta e baixa intensidade na mudança dos parâmetros funcionais.

H1.2 = Há diferença entre o exercício de alta e baixa intensidade na mudança dos parâmetros funcionais.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo e Local do Estudo

O presente protocolo foi realizado segundo o preconizado pelo *guidelines* CONSORT (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2011). O estudo foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com protocolo 79105217.1.0000.5149 e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, sob número RBR- U1111-1207-0819. Seu protocolo foi publicado na revista *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Trata-se de um ensaio clínico aleatorizado, duplo cego (examinador e participante), realizado em parceria com o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais (EEFFTO-UFMG). O protocolo de intervenção foi realizado nas dependências da EEFFTO-UFMG e os experimentos para mensuração de mediadores inflamatórios e neurotróficos foram realizados no Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

4.2 Participantes

Foram recrutados, no período entre 01/07/2017 a 01/05/2018, indivíduos usuários de postos de saúde, hospitais, clínicas-escolas de fisioterapia e da comunidade geral de Belo Horizonte, por estudantes de iniciação científica. Os critérios de inclusão foram: apresentar diagnóstico clínico de AVE em fase crônica (AVE ocorrido há mais de 6 meses) (BERNHARDT *et al.*, 2017); ter idade acima de 18 anos; ser inativo ou insuficientemente ativo de acordo com os escores ajustados do Perfil de Atividade Humana abaixo (de 74 pontos) (SOUZA, MAGALHÃES, TEIXEIRA-SALMELA, 2006) e apresentar liberação médica para participação do estudo.

Foram excluídos participantes com prejuízo de função cognitiva de acordo com a pontuação do Mini-Exame do Estado Mental (BRUCKI *et al.*, 2003); com prejuízo de linguagem pela presença de afasia de compreensão; dor ou outras condições clínicas adversas que pudessem interferir no desempenho da intervenção. Pacientes em uso de medicamentos ou que possuísssem doenças inflamatórias ou autoimunes que pudessem interferir nas concentrações de mediadores inflamatórios ou neurotróficos também foram excluídos.

4.3 Aleatorização e Cegamento

A aleatorização foi realizada usando blocos gerados por computador, mantidos em envelopes opacos selados de forma sequencial, por meio do programa *RANDOM ALLOCATION SOFTWARE*. Os envelopes foram preparados antes do estudo por um pesquisador treinado, não envolvido no estudo. Após as avaliações iniciais, os conteúdos dos envelopes foram revelados pelo terapeuta envolvido na intervenção e os participantes foram distribuídos aleatoriamente para o grupo de treinamento em alta intensidade (GA) ou grupo de treinamento da baixa intensidade (GB).

Os pesquisadores envolvidos na avaliação dos participantes foram cegos quanto ao grupo em que estes foram alocados, os pesquisadores envolvidos na intervenção não tiveram acesso aos resultados das avaliações clínicas e os pacientes não tiveram informações detalhadas sobre de qual grupo fizeram parte.

4.4 Intervenção

Ambos os grupos realizaram sessões de treinamento de 40 minutos, três vezes por semana, durante 12 semanas. As intervenções foram realizadas em grupos de três ou quatro participantes, por pesquisadores treinados, no período entre setembro de 2017 e outubro de 2018, nas dependências da EEFFTO-UFMG.

Antes do início do treinamento, os pacientes de ambos os grupos permaneceram em repouso por dez a quinze minutos, quando a PA, a FC e a saturação de oxigênio (Sat O₂) foram mensuradas. No GA, 19 participantes foram submetidos a 5 minutos de

aquecimento caminhando em velocidade confortável na esteira. Em seguida, permaneceram 30 minutos entre 60% e 80% da FCR (GARBER *et al.*, 2011; BILLINGER *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2020). O cálculo da intensidade do esforço foi realizado pela fórmula de Karvonen, na qual a Frequência cardíaca de treinamento (FCT) = % (FCMáx – frequência cardíaca de repouso) + Frequência cardíaca de repouso. A FCMáx foi obtida por meio do Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP) (MARZOLINI *et al.*, 2012; MACKAY-LYONS *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2020) e a FC de repouso era obtida antes de cada treino. Durante todo o treinamento, além do parâmetro da FC e saturação do O₂ mensurado por um aparelho da marca Polar, modelo A300, foi utilizada a PSE pela escala de BORG de 0 a 10 (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; GARBER *et al.*, 2011; PIERCY *et al.*, 2018; MACKAY-LYONS *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2020). A progressão do treinamento foi determinada pelo treinador, ajustada para a capacidade individual e a inclinação da esteira foi de 0°. Para finalizar, os participantes caminharam 5 minutos em velocidade confortável na esteira, para o resfriamento (**Tabela 1**).

Tabela 1: Protocolo de intervenção do grupo de treinamento em alta intensidade.

Atividade	Tempo	Procedimentos
Chegada do paciente e repouso.	10 minutos	Medidas de PA, FC e Sat O ₂ .
Aquecimento	5 minutos	Caminhada na esteira em velocidade confortável.
Treino aeróbico	30 minutos	Caminhada na esteira em 60 a 80% da FCT. Monitoramento constante da FC e monitoramento da PA e Sat O ₂ a cada 10 minutos.
Resfriamento	5 minutos	Caminhada na esteira em velocidade confortável.

Fonte: autor

No GB, 19 participantes realizaram caminhada no solo durante cinco minutos em velocidade confortável para aquecimento. Em seguida, caminharam por 30 minutos mantendo a FC menor que 40% da frequência cardíaca de treinamento (FCT), também

determinada pela fórmula de Karvonen, utilizando os parâmetros de $FC_{MÁX}$ do TECP e FC de repouso antes de cada treino. A FC e Sat O_2 foram monitoradas o tempo todo por cardiofrequencímetro e a PSE foi realizada pela escala de BORG de 0 a 10. Para finalizar, foi realizada caminhada em velocidade confortável por 5 minutos para o resfriamento (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; GARBER *et al.*, 2011; PIERCY *et al.*, 2018; MACKAY-LYONS *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2020). (**Tabela 2**).

Tabela 2: Protocolo de intervenção no grupo de treinamento em baixa intensidade.

Atividade	Tempo	Procedimentos
Chegada do paciente e repouso.	10 minutos	Medidas de PA, FC e Sat O_2 .
Aquecimento	5 minutos	Caminhada no solo em velocidade confortável.
Treino aeróbico	30 minutos	Caminhada no solo abaixo de 40% da FCT. Monitoramento constante da FC e monitoramento da PA e Sat O_2 a cada 10 minutos.
Resfriamento	5 minutos	Caminhada no solo em velocidade confortável.

Fonte: autor

4.5 Procedimentos

Após triagem, dados demográficos, antropométricos e clínicos foram obtidos. A determinação da $FC_{MÁX}$ foi realizada por ergoespirometria, que é considerado padrão ouro para avaliação máxima da aptidão cardiorrespiratória. O teste foi realizado em esteira eletrônica, com protocolo progressivo do tipo rampa, por um médico cardiologista e com equipe treinada para atendimento de urgência e suporte clínico se necessário, no Laboratório de Avaliação e Pesquisa em Desempenho Cardiorrespiratório (LabCare) do Departamento de Fisioterapia da EEFPTO/UFG, onde se encontra disponível inclusive um desfibrilador ligado e pronto para o uso (NEDER; NERY, 2002).

Em seguida foram obtidas as medidas de desfecho primárias e secundárias no *baseline*, por pesquisadores treinados e posteriormente os participantes foram

encaminhados para um dos grupos de treinamento, conforme alocação aleatória. O treinamento foi realizado por fisioterapeutas e pesquisadores devidamente treinados, e, após o treino, os participantes foram novamente submetidos às mesmas avaliações, na semana 12 (reavaliação) e semana 16 (*follow-up*) pelos mesmos avaliadores, que não tiveram acesso ao grupo de treinamento dos participantes. Todos os procedimentos do estudo estão apresentados no fluxograma abaixo (**Figura 5**).

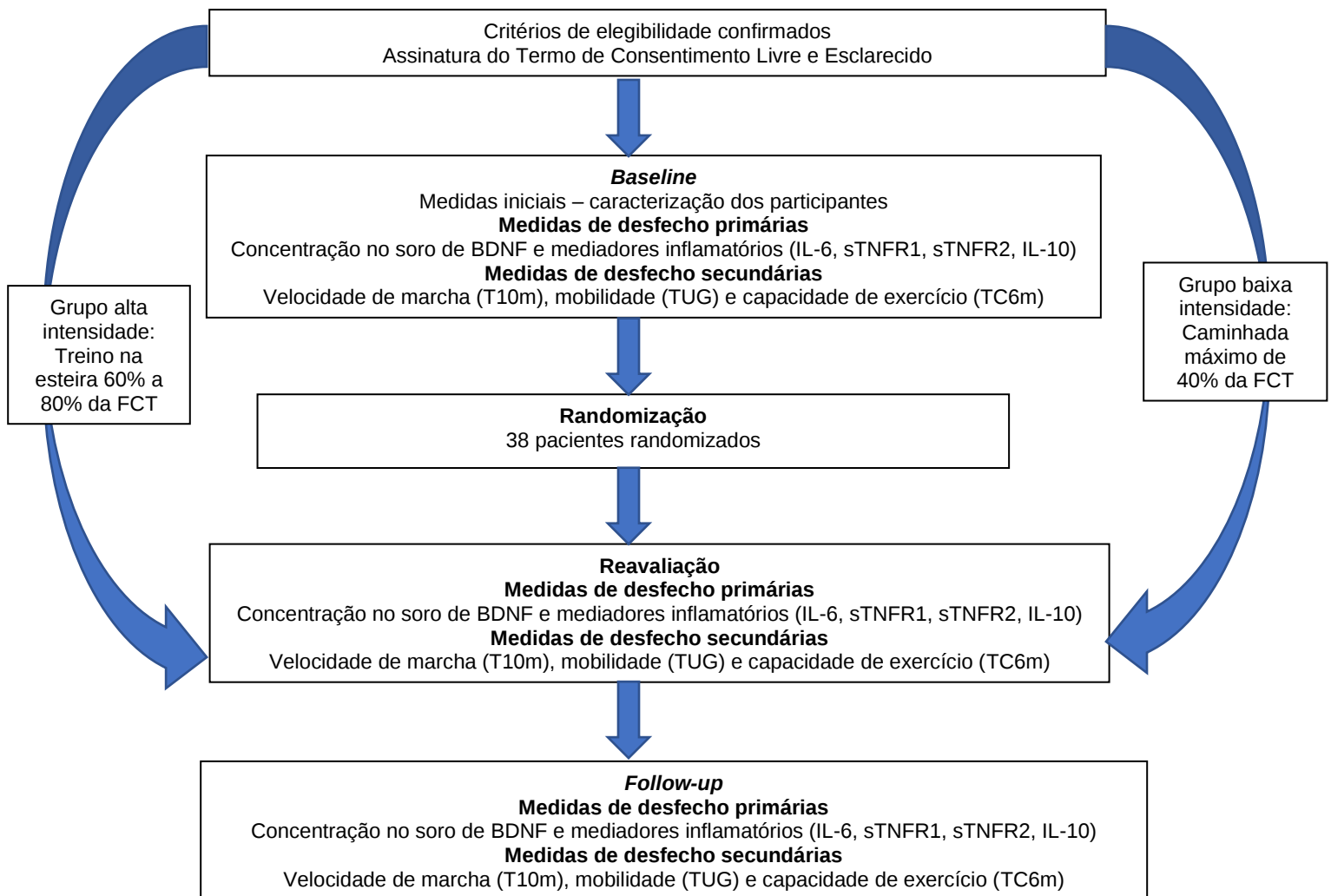


Figura 5: Sequência dos procedimentos do estudo. Fonte: autor

4.5.1 Medidas de Desfecho Primárias

As concentrações de BDNF, IL-6, sTNFR1, sTNFR2 e IL-10 no soro foram mensuradas por meio do 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*. Todas as amostras foram analisadas em simplicata. Inicialmente, os kits para os mediadores inflamatórios e BDNF 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 μ L por poço do anticorpo de detecção biotilado, na concentração de 50 μ L/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 μ L 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 μ L 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 μ L de H₂O₂, por 20 a 30 minutos, abrigado da luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 μ L por poço da solução *stop* (1M de H₂SO₄). 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 por meio do programa *Soft Max Pro* versão 3.1.1, *Molecular Devices, Minneapolis, MN, USA*. Os resultados foram expressos em pg/mL.

4.5.2 Medidas de Desfecho Secundárias

As medidas de desfecho secundárias foram a velocidade de marcha, a mobilidade funcional e a capacidade de exercício. Para isso, foram utilizados o teste de velocidade de marcha (T10m) para identificar a velocidade confortável e rápida, o teste *Timed Up and Go* (TUG) e o TC6m. O T10m e o TUG são muito aplicados tanto na pesquisa quanto na clínica, sendo recomendados para avaliar a mobilidade em indivíduos com AVE. Eles fornecem medidas adequadas de mobilidade dos sujeitos, são fáceis de administrar e não requerem treinamento ou equipamento especializado (FARIA *et al.*, 2011).

Para avaliar a velocidade da marcha, os sujeitos caminharam em suas velocidades máximas e confortáveis ao longo de um corredor de 14 m, usando seus calçados usuais e com dispositivos de auxílio de marcha, quando necessário. O tempo necessário para andar os 10 m intermediários foi registrado com um cronômetro digital e a velocidade em (m/s) foi calculada. Trata-se de uma medida confiável para a

velocidade da marcha em pessoas após AVE (NASCIMENTO *et al.*, 2011; GREEN, FORSTER, YOUNG, 2002; VAN PEPPEN *et al.*, 2007).

Para o teste TUG, os sujeitos, inicialmente sentados confortavelmente em uma cadeira com altura ajustada para o comprimento da perna, foram instruídos a andar em sua velocidade confortável auto selecionada por três metros, virar, retornar e sentar-se novamente. O tempo, em segundos, foi registrado por um cronômetro digital (Vollo, modelo VL510, Cotia, São Paulo, Brasil). O TUG demonstrou ser consistente na medição da mobilidade em pessoas com AVE após 3 meses (PERSSON *et al.*, 2014).

Para todos esses testes, foi empregada apenas uma repetição, após familiarização, conforme recomendações de Faria *et al.* (FARIA *et al.*, 2012).

O TC6m foi originalmente desenvolvido para avaliar pessoas com doenças cardiovasculares e respiratórias, mas atualmente é comumente utilizado como medida de resistência e é um preditor significativo de deambulação e integração da comunidade em sobreviventes de AVE (DUNN *et al.*, 2015). Nas recomendações do AEROBICS (2019), sugere-se a aplicação do TC6m como uma medida alternativa, no caso da impossibilidade da realização de um teste de esforço máximo, o que demonstra seu uso como medida de resistência (MACKAY-LYONS *et al.*, 2019). O teste foi aplicado em uma superfície plana, seguindo as recomendações da *American Thoracic Society*, por uma distância de 30 m e a distância máxima que o participante foi capaz de andar, o mais rápido possível, durante 6 minutos foi registrada (DUNN *et al.*, 2015).

4.6 Monitoramento dos Dados

Pesquisadores independentes foram responsáveis pelo gerenciamento do banco de dados e análises estatísticas, sendo cegados à alocação dos grupos.

4.7 Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado considerando as diferenças nos valores médios de BDNF antes e após a intervenção de acordo com El-Tamawy e colaboradores (2014). Com 80% de poder e com nível de significância de 0,05, estimou-se necessário

um número de 16 participantes por grupo. Assumindo uma taxa de abandono de 15%, foi calculada uma amostra total de 38 participantes (19 por grupo).

Foi utilizada a estatística descritiva para apresentar as características demográficas e clínicas dos participantes de ambos os grupos na linha de base. O teste *Shapiro-Wilk* foi utilizado para determinar a normalidade dos dados. Para calcular as diferenças entre os grupos (GA e GB) e seus respectivos intervalos de confiança (IC de 95%) foi utilizada a ANOVA dois fatores com medidas repetidas ou o Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas (GEE), de acordo com a distribuição das variáveis. Para realizar a imputação dos dados, foi considerado o último valor disponível para cada uma das variáveis, sendo realizada análise de intenção de tratar. As análises de dados foram realizadas usando o Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS) para Windows (versão 21.0, SPSS, Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

Para seleção dos participantes, de um total de 622 indivíduos pós-AVE foram procurados na cidade de Belo Horizonte, e, após este recrutamento, 68 foram encaminhados para a avaliação clínica, no período entre setembro de 2017 e outubro de 2018. A falta de atualização de contatos (n=222) e a indisponibilidade (n=138) dos indivíduos para realizar um programa de intervenção em longo prazo foram as principais dificuldades nesta fase do estudo. Dos 68 indivíduos avaliados, 11 não conseguiram realizar o teste de esforço máximo, 11 tinham outras doenças que poderiam interferir nos parâmetros inflamatórios e 8 não tinham disponibilidade para o programa de treinamento. Todos os participantes incluídos (n=38) receberam os tratamentos conforme alocados. Destes participantes, 31 (81,6%) concluíram 12 semanas de intervenção e retornaram para as medidas de *follow-up* (GA: n=14 e GB: n=17) (**Figura 6**).

As características sociodemográficas e clínicas dos participantes na linha de base estão apresentadas na **Tabela 3**. A idade média dos participantes do estudo foi de 53,9 (DP=10,8) anos, sendo a maioria homem e inativo. A proporção de AVEI foi maior em ambos os grupos, representando 82% dos indivíduos. As características foram semelhantes em ambos os grupos, incluindo as concentrações de BDNF e mediadores inflamatórios.

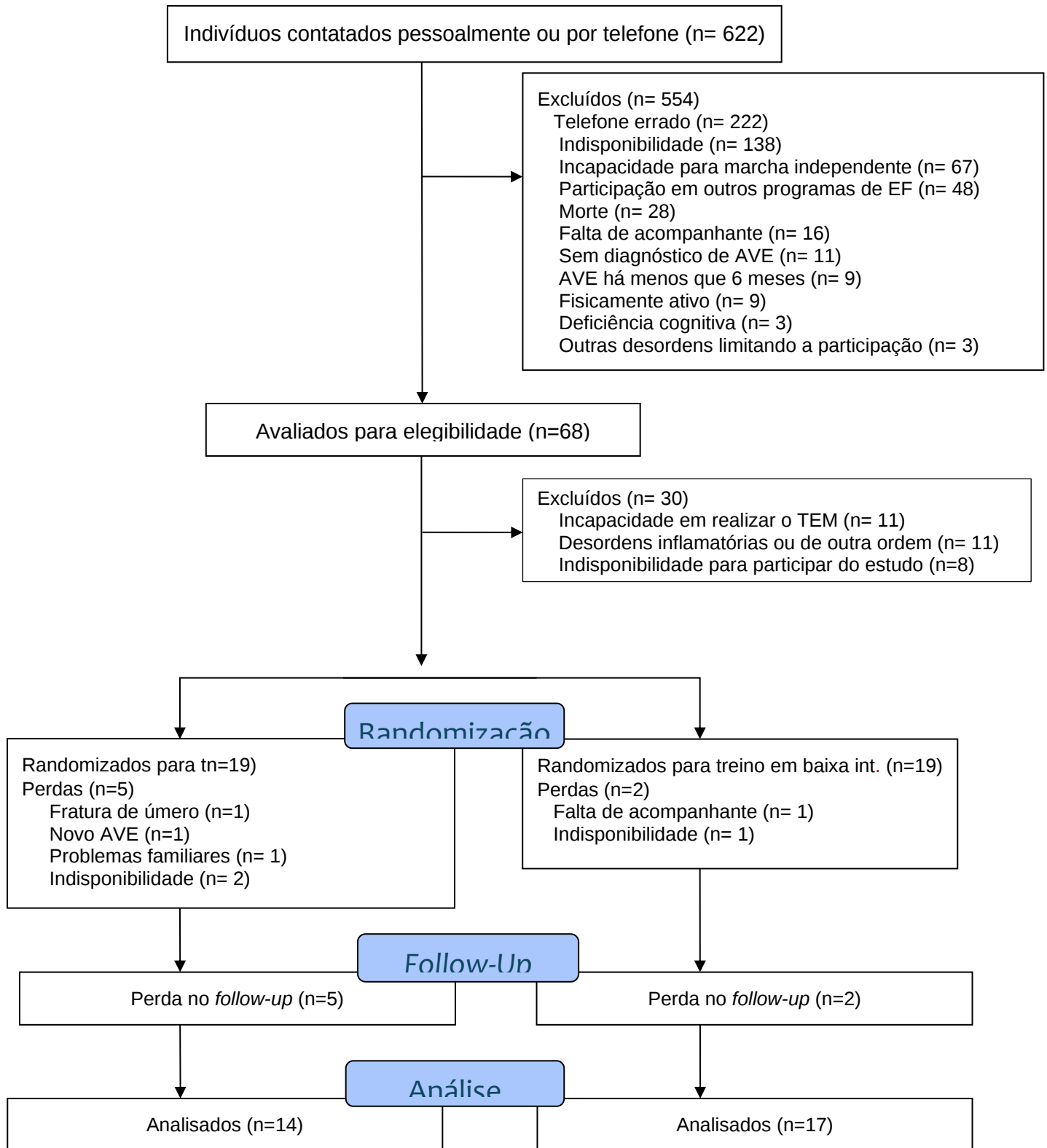


Figura 6. Fluxograma dos participantes envolvidos no estudo.

Tabela 3. Características demográficas e clínicas dos participantes no *baseline* (n=38).

Variáveis	Grupo	Grupo	Valor de p
	Alta Intensidade (n=19)	Baixa Intensidade (n=19)	
Idade (anos), média (DP)	54 (12)	53 (10)	0,768
Sexo, feminino, número (%)	5 (26)	7 (37)	0,728 ^{&}
Estado civil, número (%)			0,384 [*]
Solteiro	5 (26)	3 (16)	
Casado	12 (63)	12 (63)	
Divorciado	-	3 (16)	
Viúvo	2 (11)	1 (5)	
Nível de Escolaridade, número (%)			0,179 [*]
Analfabeto/fundamental incompleto	5 (26)	4 (21)	
Fundamental completo	4 (21)	3 (16)	
Ensino médio completo	10 (53)	7 (37)	
Superior	-	5 (26)	
Índice de massa corporal, média (DP)	28 (4)	29 (3)	0,224
Tempo AVE (meses), mediana (IQR)	23 (10-68)	43 (24-64)	0,284 [#]
Tipo de AVE (isquêmico), número (%)	16 (84)	15 (79)	1,0 [*]
Lado da hemiparesia (direito), número (%)	10 (53)	9 (48)	0,591 ^{&}
Prática de exercício, número (%)			0,269 ^{&}
Inativo	16 (84)	12 (63)	
Insuficiente	3 (16)	7 (37)	
PAH (EAA), média (DP)	71 (11)	73 (9)	0,575
MEEM, média (DP)	27 (3)	27 (3)	0,931 [#]

Legenda: AVE, acidente vascular encefálico; DP, desvio padrão; IQR, Intervalo Interquartil; PAH, Perfil de Atividade Humana; EAA, Escore Ajustado de Atividade; MEEM, Mini-Exame do Estado Mental.

[#]Teste de Mann-Whitney. [&]Teste do Qui-Quadrado. ^{*}Teste Exato de Fisher. Teste t para amostras independentes para outras variáveis.

As **Tabelas 4 e 5** mostram as médias (DP), diferenças dentro do grupo (DP) e diferenças entre grupos (DP) para BDNF e mediadores inflamatórios e desfechos clínicos, respectivamente.

Tabela 4: Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e mediadores inflamatórios (nos três momentos de avaliação).

Medidas	Grupos						Diferenças intra-grupos				Diferenças entre grupos	
	Sem 0		Sem 12		Sem 16		Sem 12-Sem 0		Sem 16-Sem 0		Sem 12-Sem 0	Sem 16-Sem 0
	GA	GB	GA	GB	GA	GB	GA	GB	GA	GB	GA-GB	GA-GB
BDNF	1252	1043	1303	1120	1300	1057	51	77	48	15	208	-243
	(512)	(568)	(415)	(541)	(481)	(535)	(84)	(126)	(137)	(131))	(-655 a 236)	(-662 a 176)
sTNR1	100	96	75	72	83	121	-25	-24	-17	25	-1	-42
	(45)	(50)	(50)	(50)	(53)	(106)	(31)	(35)	(60)	(98)	(-19 a 24)	(-98 a 11)
sTNR2	395	393	347	350	342	346	-48	-43	-53	-47	-5	-6
	(132)	(145)	(168)	(138)	(125)	(91)	(83)	(92)	(83)	(104)	(-66 a 53)	(-67 a 60)
IL-10	169	199	214	194	208	106	45	-5	39	-93	50	132
	(117)	(217)	(149)	(188)	(290)	(98)	(34)	(33)	(63)	(56)	(-48 a 149)	(-37 a 312)

Legenda: Dados apresentados em média (desvio padrão) de pg/ ml, para os grupos de treinamento em alta e baixa intensidade em todos os tempos.

Tabela 5: Dados de velocidade de marcha, mobilidade e distância percorrida nos três momentos de avaliação (semana zero, semana 12 e semana 16).

Medidas	Sem 0		Grupos		Sem 16		Diferenças intra-grupos				Diferenças entre grupos	
	Sem 0		Sem 12		Sem 16		Sem 12 – Sem 0		Sem 16 – Sem 0		Sem 12 – Sem 0	Sem 16 – Sem 0
	GA	GB	GA	GB	GA	GB	GA	GB	GA	GB	GA-GB	GA-GB
VM confortável (m/s)	0,94 (0,26)	0,87 (0,22)	1,02 (0,27)	0,99 (0,27)	0,99 (0,28)	1,0 (0,23)	0,08 (0,03)	0,12 (0,04)	0,05 (0,04)	0,13 (0,03)	-0,04 (-0,15 a 0,07)	-0,08 (-0,17 a 0,02)
VM máxima (m/s)	1,31 (0,39)	1,34 (0,37)	1,30 (0,33)	1,45 (0,38)	1,35 (0,34)	1,47 (0,41)	-0,01 (0,06)	0,11 (0,04)	0,04 (0,04)	0,13 (0,04)	-0,12 (-0,27 a 0,02)	-0,09 (-0,20 a 0,02)
TUG (s)	13,8 (3,8)	12,1 (3,0)	13,0 (4,1)	11,3 (2,3)	12,7 (3,8)	11,0 (2,5)	-0,8 (0,6)	-0,8 (0,5)	-1,1 (0,5)	-1,1 (0,3)	0 (-1,42 a 1,62)	0 (-1,24 a 1,30)
TC6m (m)	325 (92)	356 (84)	376 (112)	382 (87)	389 (113)	404 (109)	51 (14)	26 (9)	64 (14)	48 (13)	25 (-9 a 58)	16 (-22 a 56)

Tabela 5: Dados apresentados em média (desvio padrão) para os grupos de treinamento em alta e baixa intensidade em todos os tempos

Apesar de haver aumento em seus valores brutos, não houve efeito do tempo estatisticamente significativo para as concentrações séricas de BDNF). A análise pós-teste mostrou aumentos de 51 pg/ml para o grupo de alta intensidade e de 77 pg/ml para o grupo de baixa intensidade entre o *baseline* e a reavaliação e de 48 pg/ml para o grupo de alta intensidade e 15 pg/ml para o grupo de baixa intensidade entre o *baseline* e o *follow-up*, entretanto os valores não alcançaram significância estatística intra ou entre os grupos (IC passa pelo valor zero) na concentração sérica deste fator neurotrófico.

Em relação aos mediadores inflamatórios, houve efeito do tempo estatisticamente significativo para a concentração de sTNFR1 (Wald=18,344; $p < 0,001$), sendo que a diferença aconteceu entre o *baseline* e a reavaliação com uma redução de 25 pg/ml (IC95% -37 a -13, $p < 0,001$) na concentração sérica desses receptores. Para sTNFR2 houve efeito do tempo (Wald=15,142; $p = 0,001$), com redução na concentração sérica desse receptor solúvel de -45 (IC95% -78 a -12, $p = 0,004$) do *baseline* para a reavaliação e de 50 (IC95% -94 a -5, $p = 0,024$) do *baseline* para o *follow-up*. Não foi encontrado efeito do tempo, grupo ou interação para a concentração de IL-10. Não foi possível fazer a mensuração das concentrações de IL-6.

Os dados referentes aos testes funcionais de velocidade de marcha, mobilidade e capacidade de exercício nos três tempos são apresentados na **Tabela 5**. Houve efeito do tempo estatisticamente significativo para a velocidade de marcha confortável ($F = 16,942$, $p = 0,001$) e rápida ($F = 9,518$, $p = 0,006$), mobilidade avaliada pelo TUG ($F = 9,513$, $p = 0,006$) e capacidade de exercício avaliada pelo TC6m ($F = 36,491$, $p < 0,001$). Foram encontradas diferenças médias de 0,10 m/s (IC = 0,02 – 0,18, $p = 0,011$) e de 0,09 m/s (IC = 0,03 – 0,15, $p = 0,0021$) entre o *baseline*-reavaliação e o *baseline-follow-up*, respectivamente, para a velocidade de marcha confortável. Para a velocidade de marcha rápida, houve mudança apenas do *baseline* para o *follow-up*, com diferença média de 0,08 m/s (IC = 0,01 – 0,16, $p = 0,019$). O tempo gasto no TUG teve redução média de 1,16 s entre o *baseline* e o *follow-up* (IC = -2,15 – -0,17, $p = 0,019$). Por fim, para a capacidade de exercício, houve aumento da distância percorrida de 39 m e 56 m quando considerando o *baseline*-reavaliação (IC = 15 – 62, $p = 0,001$) e *baseline-follow-up* (IC = 31 – 80, $p < 0,001$), respectivamente.

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste ensaio clínico randomizado foi comparar os efeitos de um programa de EF aeróbico em alta intensidade (caminhada na esteira entre 60%-80% da FCT) com um programa de EF aeróbico em baixa intensidade (caminhada no solo, abaixo de 40% da FCT), realizado durante 12 semanas. A comparação foi realizada primariamente, entre as concentrações séricas de BDNF e mediadores inflamatórios (sTNFR1 e sTNFR2, IL-6, IL-10), e secundariamente, em desfechos funcionais (T10m confortável e rápida, TUG e TC6m) em indivíduos pós-AVE na fase crônica. Nossos resultados mostram que houve efeito do tempo, independente do grupo, para as concentrações de BDNF e receptores solúveis de TNF. Não houve mudança nas concentrações de IL-10 e não foi possível mensurar as concentrações de IL-6. Em relação às medidas de desfecho secundário, também foi observado efeito do tempo para todas as medidas de desfecho avaliadas, independente do grupo.

Após extensa pesquisa com experimentação animal (PLOUGHMANN *et al.*, 2007; SEIFERT *et al.*, 2009; GRIFFIN *et al.*, 2011; QUIRIE *et al.*, 2012; AUSTIN *et al.*, 2014; ALCÂNTARA *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020), nos últimos anos, o efeito do EF, principalmente aeróbico, tem sido investigado nas concentrações periféricas de fatores neurotróficos como o BDNF em todas as fases do AVE, tanto em protocolos de treinos aeróbicos agudos quanto crônicos (EL-TAMANY *et al.*, 2014; MORAIS *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2017; CHARALAMBOUS *et al.*, 2018a; CHARALAMBOUS *et al.*, 2018b; KING *et al.*, 2019; BOYNE *et al.*, 2019; KIM; BAE; KIM, 2019; BOYNE *et al.*, 2020; HSU *et al.*, 2021; MACKAY *et al.*, 2021). A maioria destes estudos pesquisou protocolos agudos, investigando o efeito de uma única sessão (SILVA *et al.*, 2017; CHARALAMBOUS *et al.*, 2018a; KING *et al.*, 2018; MACKAY *et al.*, 2021) ou realizando comparações entre intensidades ou modalidades diferentes de EF em duas (MORAIS *et al.*, 2017; CHARALAMBOUS *et al.*, 2018b) ou três (BOYNE *et al.*, 2019; BOYNE *et al.*, 2020) sessões. Até o momento, apenas três estudos utilizaram protocolos de treinamento em longo prazo (EL-TAMANY *et al.*, 2014; KIM; BAE; KIM, 2019; HSU *et al.*, 2021). El-Tawany e colaboradores (2014), num estudo com 30 indivíduos pós-AVEI de

artéria cerebral anterior nas fases subaguda a crônica, mostraram aumento nas concentrações periféricas de BDNF no grupo submetido a 24 sessões (8 semanas) de treino aeróbico de 30 min., associado a um programa geral de reabilitação, mas não no grupo controle. Esses autores relacionaram o aumento nas concentrações do fator neurotrófico com a melhora na função cognitiva (EL-TAMANY *et al.*, 2014). Tanto o exercício aeróbico em intensidades alta quanto moderada em associação a um programa de exercícios de dupla tarefa por 30 sessões (seis semanas), demonstraram aumento das concentrações de BDNF em uma amostra total de 27 indivíduos com AVE crônico em outro estudo (KIM; BAE; KIM, 2019). Num ensaio clínico randomizado de Hsu e colaboradores, foi observado aumento significativo de BDNF em indivíduos com AVE crônico submetidos a 36 sessões de treinamento intervalado de alta intensidade (do inglês, *high-intensity interval training*, HIIT) por 30 minutos, enquanto não foi observada mudança no grupo submetido ao EA em intensidade moderada (HSU *et al.*, 2021). A resposta do BDNF também tem sido investigada em estudos com diferentes intervenções, como após programas de treinamento resistido (RYAN *et al.*, 2019; DU *et al.*, 2021), Terapia de Contensão Induzida (CIMT) (NIIMI *et al.*, 2016; ABDULLAHI; TRUIJEN; SAEYS, 2020), treinamento com Realidade Virtual (HUANG, *et al.*, 2022) e treinamento por dispositivos de robótica (ZHAO *et al.*, 2022).

Os resultados dos estudos com protocolos de TA crônico apresentaram aumento do BDNF, entretanto, estudos com protocolos agudos apontam resultados divergentes. Dois estudos quasi-experimentais foram realizados pelo nosso grupo de pesquisa em indivíduos pós-AVE crônico: Morais *et al.* (2017) mostraram aumento nas concentrações de BDNF após protocolo agudo de caminhada durante 30 minutos em intensidade moderada, mas não foi observada mudança quando os indivíduos (n=10) fizeram a caminhada em intensidade leve, tampouco nos 15 indivíduos com AVE crônico submetidos a uma sessão aguda de caminhada em intensidade autoselecionada (entre leve e moderada), no estudo de Silva e colaboradores (SILVA *et al.*, 2017). Da mesma forma, Charalambous *et al.* (2018a), Charalambous *et al.* (2018b) e King *et al.* (2018) não identificaram mudanças nessas concentrações ao submeter indivíduos pós-AVE crônico a diferentes protocolos aeróbicos [esteira em intensidade leve (n=11), esteira em intensidade alta (n=13), exercícios globais em aparelho em intensidade alta (n=10)] em

sessão única (CHARALAMBOUS *et al.*, 2018a), duas sessões com intervalo de 24 horas (CHARALAMBOUS *et al.*, 2018b) ou uma sessão de exercício aeróbico máximo incremental (n=35) (King *et al.*, 2018). Por outro lado, houve aumento significativo nas concentrações de BDNF em dois estudos com desenho de medidas repetidas, com protocolos de exercícios aleatoriamente ordenados, nos grupos de HIIT em alta intensidade na esteira e em um dispositivo sentado, em *step* (BOYNE *et al.*, 2019; BOYNE *et al.*, 2020).

As divergências nos achados das concentrações de BDNF podem ser explicadas, por exemplo, por diferenças no delineamento experimental [como tipo do estudo, ausência de grupo controle (SILVA *et al.*, 2017; MORAIS *et al.*, 2017; KING *et al.*, 2018) ou não randomização dos participantes (CHARALAMBOUS *et al.*, 2018a e CHARALAMBOUS *et al.*, 2018b)], características da intervenção realizada [protocolos agudos ou crônicos em diferentes intensidades, como HIT (BOYNE *et al.*, 2019; BOYNE *et al.*, 2020), tipos de intervenção [como programas de treinamento resistido (RYAN *et al.*, 2019; DU *et al.*, 2021), CIMT (NIIMI *et al.*, 2016), treinamento com realidade virtual (HUANG, *et al.*, 2022), treinamento por dispositivos de robótica (ZHANG *et al.*, 2022) e treino em alta intensidade utilizando vestes robóticas (CATALDO *et al.*, 2023)] assim como características clínicas dos participantes dos estudos. Segundo a literatura, fatores como idade, nível de condicionamento físico, índice de massa corporal, tipo de AVE, tempo após lesão (os participantes dos estudos com TA apresentaram entre seis meses e 6,5 anos pós-AVE) e gravidade da apresentação clínica, além dos protocolos utilizados (tipo, intensidade, duração e frequência do exercício) são capazes de interferir nos resultados dos estudos (KNAEPEN *et al.*, 2010; DINOFF *et al.*, 2016; TAVARES *et al.*, 2021). Além desses fatores, aspectos relacionados com a coleta e processamento das amostras (horário da coleta, tempo de armazenamento das amostras, análise de plasma ou soro também podem influenciar os resultados, entretanto essas informações nem sempre estiveram disponíveis para consulta nos estudos selecionados). Sabe-se que as concentrações de BDNF são influenciadas pelo ritmo circadiano, sendo significativamente maiores pela manhã (Begliuomini *et al.*, 2008) e pelo tempo pós AVE (Fioranelli *et al.*, 2023) Outro fator que é discutido é a interferência de co-

morbidades dos participantes, bem como nos parâmetros de resposta metabólica ao exercício (KNAEPEN *et al.*, 2010).

Não houve, no presente estudo, mudança com significância estatística nos níveis de BDNF, independente do tempo ou intensidade de treinamento, em todas as medidas.

Este fato provavelmente se explica pela intensidade do esforço realizado, até mesmo no nosso grupo de alta intensidade de esforço, quando almejou-se alcançar a intensidade entre 60 a 80 % da FCR , utilizando a fórmula de Karvonen. Nas revisões sistemáticas de Ashcroft e Sivaramakrishnan e Subramanian, (ASHCROFT *et al.*, 2022; SIVARAMAKRISHNAN, SUBRAMANIAN, 2022), ficou demonstrado que apenas o exercício em intensidade mais vigorosa, como na modalidade HIT foram capazes de aumentar a expressão do BDNF por meio do aumento de sua síntese e liberação na corrente sanguínea.

Em nosso estudo, foi observada redução significativa dos receptores de TNFR1 entre o *baseline* e a reavaliação e, para receptores TNFR2, tanto entre o *baseline* e reavaliação quanto do *baseline* para o *follow-up*. Uma vez que os fragmentos dos domínios extracelulares de ambos os receptores de TNF- α (RTNF-I e RTNF-II) são considerados o reflexo da atividade desta citocina, a redução dos mesmos em nossa pesquisa provavelmente demonstra a redução periférica da mesma (SPERETTA; LEITE, DUARTE, 2014 apontando que tanto o EA em intensidade baixa quanto alta foram capazes de exercer atividade anti-inflamatória na amostra estudada, de indivíduos com sequela de AVEH e AVEI crônicos. Resultados similares foram demonstrados na revisão sistemática de Rose e colaboradores, que concluiu que a intensidade do exercício não influenciou na redução da resposta inflamatória, em indivíduos adultos de meia idade (ROSE *et al.*, 2021).

Segundo Barbosa e colaboradores, não estão claros os parâmetros relativos à modalidade e à melhor relação volume, intensidade e frequência dos exercícios para potencializar estes resultados (BARBOSA *et al.*, 2018). Sloan e colaboradores obtiveram redução estatisticamente significativa apenas no grupo submetido ao TA em intensidade alta, num ensaio clínico realizado com indivíduos adultos sedentários (SLOAN *et al.*, 2007). Em contrapartida, não foram observadas modificações nas concentrações de TNF- α em idosos com diferentes níveis de condicionamento prévio submetidos

aleatoriamente à protocolos de EA de sessão única em intensidades moderada, alta ou não exercício (WINDSOR *et al.*, 2018). A redução do TNF- α após o exercício crônico também é defendida pelo estudo de revisão de Batista Júnior *et al.* (2009) em indivíduos com Insuficiência Cardíaca, justificando que o EA em intensidade moderada é capaz de modular um estado inflamatório crônico anormal, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão solúveis e estresse oxidativo (BATISTA JR *et al.*, 2009). Isto também foi observado nessa mesma população na revisão sistemática de Pearson, Mungovan e Smart, que relataram redução das concentrações do TNF- α após o EF aeróbico ou de resistência, em seis dos estudos analisados (PEARSON; MUNGOVAN; SMART, 2018).

A ação anti-inflamatória do EF tem sido bastante investigada em modelos animais de isquemia cerebral, entretanto, poucos estudos recentes foram encontrados investigando a citocina TNF- α em humanos, nas fases aguda (APPLETON *et al.*, 2020), subaguda (KIRZINGER *et al.*, 2021) e crônica (RYAN *et al.*, 2017). Vinte e seis indivíduos com AVE dentro das primeiras 24 horas de duração foram aleatorizados em uma intervenção de quatro ciclos de condicionamento isquêmico remoto (do inglês, RIC: *remote ischaemic conditioning*) intermitente, com 5 min de insuflação de 20 mmHg acima da PA sistólica (APPLETON *et al.*, 2020). O RIC é um procedimento clínico experimental não invasivo, simples e barato, capaz de mimetizar os efeitos cardioprotetores do EF (HEUSCH *et al.*, 2015). Appleton e colaboradores observaram redução significativa das concentrações de TNF- α no grupo submetido ao procedimento (APPLETON *et al.*, 2020). Já no estudo controlado, multicêntrico, aleatorizado e cegado onde parte de uma coorte de 200 indivíduos com até 45 dias de AVEH ou AVEI foram alocados em grupo controle ou intervenção com EA em intensidade não informada por quatro semanas, não houve redução das concentrações de TNF- α (KIRZINGER *et al.*, 2021), o que também foi observado em dezoito indivíduos com sequela de AVE crônico submetidos a programa de 12 semanas de treinamento resistido (RYAN *et al.*, 2017).

A literatura preconiza os efeitos de diversos tipos de exercício com papel redutor nas citocinas pró-inflamatórias e aumento das anti-inflamatórias, como a IL-10 (SPERETTA *et al.*, 2014). O aumento da IL-10 subsequente ao exercício físico já foi demonstrado em revisões sistemáticas em indivíduos jovens saudáveis (CABRAL-

SANTOS *et al.*, 2018) e em idosos fisicamente ativos (JANKORT; JEMIOLO, 2004), entretanto, não foi demonstrado em nosso estudo, tampouco num protocolo de três sessões agudas de exercício intervalado em intensidades variáveis (leve, moderada ou alta), em indivíduos jovens (CULLEN *et al.*, 2016).

Em indivíduos com sequelas neurológicas, os resultados parecem ser conflitantes. Um estudo em indivíduos com Esclerose Múltipla realizando treinamento intervalado por 8 semanas também não encontrou mudança nas concentrações de IL-10 (MOKHTARZADE *et al.*, 2017), em um treino aeróbio associado a exercício de pilates (além de alterar outros parâmetros inflamatórios (ALVARENGA- FILHO *et al.*, 2016). Não foram encontrados estudos investigando a resposta da IL-10 após programas de TA em indivíduos com sequelas de AVE, exceto por um resumo de um estudo chinês que realizou um programa de estimulação magnética transcraniana associada a programa de exercícios por 8 semanas em indivíduos com fadiga pós AVE, sendo observadas melhora da função motora, redução da fadiga e redução significativa dos mediadores IL-1 β , IL-9, IL-10 e TNF- α (SUN *et al.*, 2019).

Após 3 meses de intervenção, observou-se aumento da velocidade de marcha confortável e da distância percorrida, que continuaram aumentando após um mês de acompanhamento. No entanto, houve aumento da velocidade de marcha rápida e diminuição do tempo de reação apenas ao comparar os valores do *follow-up* com os valores do *baseline*. Estas mudanças foram observadas em ambos os grupos, independente da intensidade de treinamento. Estes achados corroboram com os resultados da revisão sistemática de Nascimento e colaboradores, que observaram que os efeitos do treino em esteira ergométrica no aumento da velocidade de marcha e da distância percorrida foram similares aos efeitos após um treino de marcha no solo (NASCIMENTO *et al.*, 2021). Além disso, o guia de atividade física americano de 2008 apresenta que a quantidade total de atividade física é um fator mais importante na melhora dos parâmetros de saúde que a frequência, intensidade ou duração do exercício aeróbico (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008).

Os valores de velocidade de marcha iniciais da nossa amostra determinam que a mesma foi composta de indivíduos deambuladores comunitários - velocidade acima de 0,8 m/s ou 48 m /min (PERRY *et al.*, 1995; FINI; BERNHARDT; HOLLAND, 2019; SMITH;

PATRITTI, 2022) no *baseline*, sendo que, após o término da intervenção, houve um incremento nos valores de velocidade de marcha confortável. A melhora encontrada após o treinamento apresenta valores similares aos relatados em outros estudos (PERERA *et al.*, 2006; POGREBNOY; DENNETT, 2020). Perera e colaboradores estimaram uma medida significativa mínima de 0,05 m/s e moderada de 0,10m/s após investigação de resultados de três estudos: um ensaio clínico randomizado que submeteu 100 indivíduos idosos comunitários com limitações entre leves e moderadas a um treinamento de força; estudo longitudinal que avaliou 492 idosos comunitários a cada três meses e um ensaio clínico que submeteu 100 indivíduos com sequelas de AVE a exercícios terapêuticos (PERERA *et al.*, 2006). A revisão sistemática com meta-análise de Pogrebnoy e Dennett (2020) identificou uma mudança média significativa de 0,07 m/s na velocidade de marcha ao incluir 248 indivíduos com sequela de AVE submetidos a programas de fortalecimento associado ao treino aeróbico quando comparadas ao cuidado usual (POGREBNOY; DENNETT, 2020). Já Fulk e colaboradores propuseram que um aumento de 0,175 m/s seria a mínima diferença clinicamente importante na velocidade de marcha, realizando um estudo com 44 indivíduos submetidos a cuidados individualizados (FULK *et al.*, 2011). No entanto, os indivíduos desse estudo se encontravam na fase subaguda do AVE, que é considerada uma fase em que ocorrem mudanças mais rapidamente, principalmente devido a fenômenos neuroplásticos (BERNHARDT *et al.*, 2017). A maior probabilidade de recuperação com exercícios realizados precocemente tem sido descrita na literatura (BERNHARDT *et al.*, 2017; MARZOLINI *et al.*, 2021).

A marcha é considerada o sexto sinal vital (FRITZ; LUSARDI, 2009; BOHANNON; WILLIAMS ANDREWS, 2011; FULK *et al.*, 2011; MIDDLETON; FRITZ; LUSARDI, 2015) e a melhora de seus parâmetros clínicos como a velocidade é considerada relevante na prática clínica e pesquisa. A velocidade da marcha apresenta associação com força muscular e controle motor de MMII, equilíbrio, mobilidade funcional, gasto energético, independência funcional, fragilidade e estado de saúde geral (FRITZ; LUSARDI, 2009; FULK *et al.*, 2011; BOHANNON; WILLIAMS ANDREWS, 2011; MIDDLETON; FRITZ; LUSARDI, 2015; MOORE *et al.*, 2018) e com a gravidade da incapacidade (SMITH; PATRITTI, 2022). Ademais, segundo Fini *et al.* (2019), indivíduos pós AVE cuja

velocidade de marcha alcançada foi abaixo da velocidade de 0,8 m/s apresentavam menores níveis de atividade física e comportamento mais sedentário (FINI; BERNHARDT; HOLLAND, 2019;).

Da mesma forma, o presente estudo mostrou aumento da distância percorrida no TC6m após a intervenção e que continuou aumentando até o *follow-up*. Os valores encontrados em ambos os momentos de avaliação (39 m e 56 m) corroboram com os encontrados no estudo de Perera e colaboradores (2006). Estes autores consideraram 20 e 50 m como mudança mínima e substancial, respectivamente, para o TC6m. Embora a amostra não tenha sido homogênea, este estudo avaliou 692 indivíduos pós-AVE (PERERA *et al.*, 2006).

Os nossos resultados apontam que houve diferença no tempo de reação apenas ao comparar os valores do *baseline* e do *follow-up*, com diferença média de 1,16 s. Esta diferença foi discretamente superior à mudança média significativa de 0,57 s apresentada na revisão sistemática com meta-análise de Pogrebnoy e Dennett, em 2020. Estes autores compararam programas de fortalecimento associado ao treino aeróbico com o cuidado usual em uma amostra total de 46 participantes (POGREBNOY; DENNETT, 2020).

Em todas as nossas medidas de desfecho funcional, observou-se manutenção dos ganhos no *follow-up* que, em nosso estudo, foi realizado após 30 dias do final do treinamento. Um estudo de Pereira e colaboradores, realizado em amostra de AVE crônico com características e tipo de intervenção similares ao nosso estudo, relatou que, após obtenção de ganhos significativos nas medidas do $VO_{2máx}$ pós TA, houve redução do $VO_{2máx}$ em 30 dias, indicativo do destreinamento aeróbico (PEREIRA *et al.*, 2021). Estes dados sugerem que, apesar das alterações em estrutura e função, houve manutenção da melhora da atividade, pelas medidas de capacidade de marcha, mobilidade e capacidade de exercício avaliadas por nós. Possivelmente, esses resultados podem ser explicados pela estrutura teórica do modelo de funcionalidade da CIF, que preconiza que não há relação direta e previsível entre seus diferentes desfechos, ou seja, demonstra a não linearidade entre os domínios da função humana da CIF e que não há uma relação direta entre estes diversos domínios, em amostras e tipos de TA similares. O fato de um estudo ter demonstrado perdas significativas com

4 semanas de *follow up* em desfecho de estrutura e função não permite afirmar que o mesmo vai acontecer em desfechos de atividade (OMS, 2003).

Os resultados do presente estudo não apontam superioridade do EF aeróbico em alta intensidade na esteira em comparação ao EF aeróbico em baixa intensidade no solo. Ou seja, independentemente da intensidade e do local de caminhada, houve mudanças em parâmetros biológicos e funcionais, o que pode impactar em maior autonomia e qualidade de vida. A maioria dos estudos disponíveis realizam intervenções aeróbicas em indivíduos com AVE nas intensidades moderada e alta, numa faixa variando entre 40% e 80%, em diversos desfechos. Foram encontrados poucos estudos utilizando a intensidade leve, sendo alguns investigando indivíduos com distúrbios cognitivos. Debreceeni-Nagy e colaboradores concluíram em um ECA com 37 indivíduos com AVE nas fases sub aguda e crônica, que o treino aeróbico em baixa intensidade pode melhorar alguns domínios específicos da capacidade cognitiva, tais como a velocidade de processamento simbólico. Os autores sugerem que esta melhora pode ter sido desencadeada pelo aumento do fluxo sanguíneo e perfusão cerebral, além do aumento da motivação, alerta e atenção nas atividades desempenhadas em grupo (DEBRECENI-NAGY *et al.*, 2019). Outro estudo piloto investigou o efeito do treino aeróbico em diferentes intensidades em idosos com leve distúrbio cognitivo e não encontrou diferenças estatisticamente significativas nem em desfechos funcionais (TUG) nem cognitivas (MEEM) na amostra estudada (VARELA *et al.*, 2012). El-Kader e colaboradores, investigando o treino aeróbico moderado e leve em indivíduos obesos com diabetes tipo II observaram melhora em parâmetros inflamatórios apenas no grupo submetido a treinamento em intensidade moderada (ABD EL-KADER; GARI; SALAH EL-DEN, 2013). Ademais, os resultados deste estudo despertam para uma possível estratégia a ser realizada para o condicionamento de indivíduos com sequelas de AVE e comportamento sedentário, iniciando com protocolos com baixa intensidade e incremento gradativo. Outro ponto muito importante é que o treinamento em baixa intensidade promove menor risco em relação a elevação dos parâmetros clínicos de aumento de FC e PA nesta população. Estes dados estão em acordo com Pang e colaboradores, que sugerem que indivíduos com sequelas de AVE deveriam ser encorajados a se engajar em uma rotina de programa aeróbico iniciando com 40–50%

da FCR, progredindo para 60–80% da FCR, de 3 a 5 dias por semana, entre 20 e 40 min. ao dia (PANG *et al.*, 2013). *Guidelines* americanos de prescrição de exercícios sugerem que indivíduos com incapacidades iniciem a realização de suas atividades físicas em acordo com suas habilidades individuais iniciais (*Physical Activity Guidelines for Americans*, 2008; PIERCY *et al.*, 2018). Em 2021, foi lançado um *guideline* visando a implementação da atividade física para indivíduos vivendo com incapacidades, reforçando de que não há maiores riscos para um engajamento em um programa de atividade física apropriado a seu nível basal de atividade, estado de saúde e função física. Os autores justificam que os benefícios suplantam os riscos, principalmente no combate ao comportamento sedentário (CARTY *et al.*, 2021).

O ponto forte deste estudo é que o programa de intervenção proposto seguiu as orientações preconizadas pelo *guidelines* CONSORT (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2011) para ensaios clínicos. Ainda, foi utilizado o teste de esforço para mensurar a FC_{máx} e foram utilizados testes clínicos padronizados para medir os parâmetros funcionais. As medidas de velocidade de marcha utilizadas são consideradas robustas, por sua confiabilidade, validade, sensibilidade e especificidade (FRITZ; LUSARDI, 2009; TYSON; CONNELL, 2009; FULK *et al.*, 2011; MIDDLETON; FRITZ; LUSARDI, 2015; MOORE *et al.*, 2018), além de apresentarem clara aplicabilidade clínica. Segundo Middleton e colaboradores, a administração dos testes tanto de velocidade confortável quanto a máxima fornecem uma melhor perspectiva do estado funcional do indivíduo, pois contempla não só aspectos da funcionalidade do indivíduo no ambiente domiciliar, mas também seu desempenho em atividades comunitárias. Estes autores reforçam a importância da aplicação do comando verbal adequado, objetivando a captação da maior velocidade possível (NASCIMENTO *et al.*, 2012; MIDDLETON; FRITZ; LUSARDI, 2015), conforme o que foi utilizado neste estudo.

Como limitações, pode ser considerado que o tamanho da amostra foi calculado considerando apenas concentração periférica de BDNF. Isso se deu pelo fato de estar disponível apenas um estudo com mensuração de parâmetros biológicos em indivíduos com AVE crônico no momento do planejamento deste ensaio clínico, o estudo de El-Tamany, (2014), sendo o cálculo amostral realizado com base no mesmo. As perdas de cinco indivíduos no grupo controle também reduzem a força destas evidências, pois

apresenta-se superior ao valor de 20% preconizado pela escala da PEDro, utilizada como análise guia de ensaios clínicos em fisioterapia.

Em nosso ensaio clínico, as medidas dos marcadores biológicos foram realizadas apenas no soro. Entretanto, a literatura descreve a realização das medidas no soro, plasma ou no tecido muscular. Estudos principalmente relacionados a miocinas descrevem também a mensuração dos mediadores diretamente no músculo, referindo acurácia do método ao demonstrar o aumento de mediadores *in loco* (DELLAGUARDIA; CODELLA, 2021), como, por exemplo, a IL-6, o que talvez possibilitasse a leitura deste marcador.

Outra limitação do nosso estudo é que a presença do polimorfismo Val66Met não foi avaliada. É possível que, caso houvesse grande número de indivíduos com esta variação genética, este fato pudesse explicar a redução nas concentrações de BDNF encontrada em nossa amostra. Sabe-se que a presença do Val66Met pode ser um achado comum em indivíduos e um menor desempenho após reabilitação já foi descrito em indivíduos com AVE com o polimorfismo, com menor ativação cortical após um programa de reabilitação (DI PINO *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2016) e significativamente maior tempo para adaptação após um treino de marcha (HELM *et al.*, 2016).

Por meio de nossos resultados, foram observadas melhoras com ambos os treinamentos em medidas de capacidade (velocidade de marcha, TUG e capacidade de exercício). Desta forma, a investigação de parâmetros tanto de estrutura e função quanto de participação social, sendo a primeira por testes neuroclínicos e esta última por meio do uso, por exemplo, de questionários de qualidade de vida relacionada à saúde, poderiam ter sido implementados em nossa amostra, para melhor caracterização dos resultados funcionais obtidos, contemplando uma visão mais ampla da saúde humana, preconizada pela CIF.

Mais estudos devem ser realizados, investigando outras modalidades de treinamento e intensidades de esforço, na mensuração dos marcadores biológicos. A inclusão de formas de avaliação dos biomarcadores, bem como das variações de polimorfismo do BDNF e talvez de medidas clínicas mais apuradas, como os níveis de resiliência da população estudada podem ser estratégias para a obtenção de resultados mais satisfatórios em relação a mediadores inflamatórios.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste ensaio clínico demonstraram a eficácia do treinamento aeróbico de alta e baixa intensidade na melhora de desfechos biológicos (TNF- α) e funcionais (T10m, TUG e TC6m) em nossa amostra. Outro achado aponta que o treinamento em alta intensidade não é superior ao treinamento em baixa intensidade na modificação de parâmetros neurotróficos e inflamatórios, assim como medidas de desfecho funcional em indivíduos pós-AVE na fase crônica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. e PILLAI, S. Propriedades gerais das respostas imunes. In: ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. e PILLAI, S., *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. cap.1, p. 8-10.

ABBASIAN, Sadegh; RASTEGAR MM, Mahsa. Is the Intensity or Duration of Treadmill Training Important for Stroke Patients? A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 27, n. 1, p. 32–43, 2018.

ABD EL-KADER, Shehab Mahmoud; GARI, A. M.; SALAH EL-DEN, A. E.M. Impact of moderate versus mild aerobic exercise training on inflammatory cytokines in obese type 2 diabetic patients: A randomized clinical trial. *African Health Sciences*, v. 13, n. 4, p. 857–863, 2013.

ABDULLAHI, Auwal; TRUIJEN, Steven; SAEYS, Wim. Neurobiology of Recovery of Motor Function after Stroke: The Central Nervous System Biomarker Effects of Constraint-Induced Movement Therapy. *Neural Plasticity*. [S.l.]: Hindawi Limited, 2020

AHMAD, Shahnawaz *et al.*, Neurorehabilitation and its relationship with biomarkers in motor recovery of acute ischemic stroke patients – A systematic review. *Journal of Clinical and Scientific Research*, v. 13 (2), 2024.

ALCANTARA, Carolina C. *et al.* Post-stroke BDNF concentration changes following physical exercise: A systematic review. *Frontiers in Neurology*. [S.l.]: Frontiers Media S.A., 28 ago. 2018.

ALOMARI, Mahmoud A. *et al.* Vascular function and brain-derived neurotrophic factor: The functional capacity factor. *Vascular Medicine (United Kingdom)*, v. 20, n. 6, p. 518–526, 2015.

ANGELUCCI, Francesco. *et al.* D r a f t The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://mc06.manuscriptcentral.com/cjpp-pubs>>.

ANTTILA, Jenni E. *et al.* Role of microglia in ischemic focal stroke and recovery: focus on Toll-like receptors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 79, p. 3–14, 2017.

APPLETON, Jason. P. *et al.* Blood markers in remote ischaemic conditioning for acute ischaemic stroke: data from the REremote ischaemic Conditioning After Stroke Trial. *European Journal of Neurology*, v. 28, n. 4, p. 1225–1233, 1 abr. 2021.

ASHCROFT Sarah K. *et al.* Effect of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, v.53, p.3706-3716, 2022

AUSTIN, Mark W. *et al.* Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: A systematic review and perspective. *Neuroscience Research*, v. 87, n. C, p. 8–15, 2014.

BABAEI, P *et al.* MINERVA MEDICA COPYRIGHT ® Effect of six weeks of endurance exercise and following detraining on serum BDNF and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *THE JOURNAL OF SPORTS MEDICINE AND PHYSICAL FITNESS*. [S.l: s.n.], [S.d.].

BARBOSA, P. H. *et al.* Via de sinalização do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), síntese e liberação no exercício físico. *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION*, v. 7, n. 3, 10 abr. 2018.

BATISTA Jr, Miguel. *et al.* Efeito Anti-inflamatório do Treinamento Físico na insuficiência Cardíaca: Papel do TNF- α e da iL-10. *Arq Bras Cardiol*; v.93(6), p. 692-700, 2009.

BECKWÉE, D. *et al.* Muscle changes after stroke and their impact on recovery: time for a paradigm shift? Review and commentary *Topics in Stroke Rehabilitation* Taylor and Francis Ltd, 2021.

Begliuomini, S. *et al.* Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: Correlation with cortisol circadian rhythm. *Journal of Endocrinology*, v. 197, n. 2, p. 429–435, maio 2008.

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

BERNHARDT, Julie *et al.* Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *International Journal of Stroke*, v. 12, n. 5, p. 444–450, 2017.

BILLINGER, Sandra A. *et al.* Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, v. 45, n. 8, p. 2532–2553, 2014.

BLOKLAND, Ilse. *et al.* The relationship between relative aerobic load, energy cost, and speed of walking in individuals post-stroke. *Dutch Trial Registry number*, [S.d.]. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2021.03.22.21253569>>.

BOHANNON, R. W.; WILLIAMS ANDREWS, A. Normal walking speed: A descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*, set. 2011.

BOKHARI, Faraz Ahmed *et al.* TNF-ALPHA: A RISK FACTOR FOR ISCHEMIC STROKE. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. [S.l.: s.n.], 2014. Disponível em: <<http://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/26-2/Bokhari.pdf>>.

BORODINOVA, A. A.; SALOZHIN, S. V. Differences in the Biological Functions of BDNF and proBDNF in the Central Nervous System. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, v. 47, n. 3, p. 251–265, 2017.

BOYNE, Pierce. *et al.* Exercise intensity affects acute neurotrophic and neurophysiological responses poststroke. *J Appl Physiol*, v. 126, p. 431–443, 2019. Disponível em: <<http://www.jappt.org>>.

BOYNE, Pierce *et al.* Effects of Exercise Intensity on Acute Circulating Molecular Responses Poststroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, v. 34, n. 3, p. 222–234, 1 mar. 2020.

BRADLEY, J. R. TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology*, jan. 2008.

BRENNER, Dirk; BLASER, Heiko; MAK, Tak W. Regulation of tumour necrosis factor signalling: Live or let die. *Nature Reviews Immunology*. [S.l.]: Nature Publishing Group. , 27 jun. 2015

BRIANA, Despina D.; MALAMITSI-PUCHNER, Ariadne. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 81, p. 45–51, 2018.

BROWN, Donnamay T. *et al.* The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: A narrative review. *Brain Sciences*. [S.l.]: MDPI AG. , 1 abr. 2020

BRUCKI, Sonia M.D. *et al.* Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 61, n. 3 B, p. 777–781, 2003.

CALABRESE, F. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor: A bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 8, n. DEC, 22 dez. 2014.

CARTY, C. *et al.* The first global physical activity and sedentary behavior guidelines for people living with disability. *Journal of Physical Activity and Health*, v. 18, n. 1, p. 86–93, 1 jan. 2021.

CARVALHO, Tales *et al.* Brazilian cardiovascular rehabilitation guideline – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, n. 5, p. 943–987, 1 maio 2020.

CATALDO *et al.*, 2023

CERQUEIRA, Érica *et al.* Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise—A Systematic Review. *Frontiers in Physiology*, v. 10, n. January, p. 1–14, 2020.

CHAO, Moses V. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 4, n. 4, p. 299–309, 2003.

CHARALAMBOUS, Charalambos C. *et al.* A single exercise bout and locomotor learning after stroke: physiological, behavioural, and computational outcomes. *Journal of Physiology*, v. 596, n. 10, p. 1999–2016, 15 maio 2018.

CHARALAMBOUS, Charalambos C. *et al.* The feasibility of an acute high-intensity exercise bout to promote locomotor learning after stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation*, v. 25, n. 2, p. 83–89, 17 fev. 2018.

CHEN, Wentao *et al.* *Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs*. *Journal of Cellular Physiology*. [S.l.]: Wiley-Liss Inc. , 1 abr. 2021.

CLELAND, Brice; MADHAVAN, Sangeetha. Changes in Walking Speed After High-Intensity Treadmill Training Are Independent of Changes in Spatiotemporal Symmetry After Stroke. *Frontiers in Neurology*, v. 12, 1 abr. 2021.

COELHO JUNIOR, Hélio José *et al.* Inflammatory Mechanisms Associated with Skeletal Muscle Sequelae after Stroke: Role of Physical Exercise. *Mediators of Inflammation*, v. 2016, 2016.

COLBERT, Lisa H *et al.* Physical Activity, Exercise, and Inflammatory Markers in Older Adults: Findings from The Health, Aging and Body Composition Study. p. 1098–1104, 2004.

COPSTEIN, Leslie; FERNANDES, Jefferson Gomes; BASTOS, Gisele Alsina Nader. Prevalence and risk factors for stroke in a population of Southern Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 71, n. 5, p. 294–300, 2013.

CRAMER, Steven C. *et al.* Genetic Factors, Brain Atrophy, and Response to Rehabilitation Therapy After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, v. 36, n. 2, p. 131–139, 1 fev. 2022.

COUCH, Christine, *et al.* State of the science in inflammation and stroke recovery: A systematic review *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 1 mar., 2022.

CRONIN, O. *et al.* The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: A systematic review. *QJM*, v. 110, n. 10, p. 629–637, 1 out. 2017.

CULLEN, T. *et al.* Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high intensity 1 interval exercise: the effect of exercise intensity and volume 2. [s.l: s.n.].

DAMIRCHI, Arsalan, *et al.* Influence of Aerobic Training and Detraining on Serum BDNF, Insulin Resistance, and Metabolic Risk Factors in Middle-Aged Men Diagnosed With Metabolic Syndrome. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.cjsportmed.com>.

DEBRECENI-NAGY, Adél *et al.* The effect of low-intensity aerobic training on cognitive functions of severely deconditioned subacute and chronic stroke patients: A randomized, controlled pilot study. *International Journal of Rehabilitation Research*, v. 42, n. 3, p. 275–279, 2019.

DELLA GUARDIA, Lucio.; CODELLA, Roberto. Exercise tolls the bell for key mediators of low-grade inflammation in dysmetabolic conditions. [s.l: s.n.], 2021.

DI PINO, Giovanni *et al.* *Val66Met BDNF Polymorphism Implies a Different Way to Recover from Stroke Rather Than a Worse Overall Recoverability. Neurorehabilitation and Neural Repair.* [S.l.]: SAGE Publications Inc. , 1 jan. 2016

DIEZ-RUIZ, Antonio *et al.* *Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. European Journal of Haematology.* [S.l: s.n.]. , 1995

DINOFF, A. *et al.* The Effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS ONE*, v. 11, n. 9, 1 set. 2016.

DOMIN, Remigiusz *et al.* Effect of various exercise regimens on selected exercise-induced cytokines in healthy people. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 3, p. 1–36, 2021.

DU, Xiaochen. *et al.* The effects of low-intensity resistance training with or without blood flow restriction on serum BDNF, VEGF and perception in patients with post-stroke depression. *Neuroendocrinol Lett*, v. 42, n. 4, p. 34436843–420421, 2021.

DUNN, A. *et al.* Protocol variations and six-minute walk test performance in stroke survivors: A systematic review with meta-analysis. *Stroke Research and Treatment*, v. 2015, 2015.

ELLINGSGAARD, Helga; HOJMAN, Pernille; PEDERSEN, Bente Klarlund. *Exercise and health — emerging roles of IL-6. Current Opinion in Physiology*. [S.l.]: Elsevier Ltd. , 1 ago. 2019

EL-TAMAWY, Mohamed S. *et al.* Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation*, v. 34, n. 1, p. 209–213, 2014.

FARIA, Christina D.C.M. *et al.* Performance-based tests in subjects with stroke: Outcome scores, reliability and measurement errors. *Clinical Rehabilitation*, v. 26, n. 5, p. 460–469, 2012.

FEBBRAIO, Mark A. Health benefits of exercise - More than meets the eye! *Nature Reviews Endocrinology*, v. 13, n. 2, 2017.

FEIGIN, Valery L. *et al.* Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 10, p. 1–26, 2021.

FINI, Natalie A.; BERNHARDT, Julie; HOLLAND, Anne E. Low gait speed is associated with low physical activity and high sedentary time following stroke. *Disability and Rehabilitation*, v. 43, n. 14, p. 2001–2008, 2021.

FIORANELLI, Massimo *et al.*, Brain–Heart Axis: Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiovascular Disease—A Review of Systematic Reviews. *Life*, v.13, p. 2252- 2270, 2023

FRITZ, Stacy; LUSARDI, Michelle. White paper: “walking speed: The sixth vital sign.” *Journal of Geriatric Physical Therapy*, v. 32, n. 2, p. 2–5, 2009.

FULK, George D. *et al.* Estimating clinically important change in gait speed in people with stroke undergoing outpatient rehabilitation. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, v. 35, n. 2, p. 82–89, 2011.

GANDOLFI, Marialuisa *et al.* Assessed and Emerging Biomarkers in Stroke and Training-Mediated Stroke Recovery: State of the Art. *Neural Plasticity*, v. 2017, 2017.

GARBER, Carol Ewing *et al.* Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, 2011.

GLOBAS, Christoph *et al.* Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: A randomized control trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, v. 26, n. 1, p. 85–95, jan. 2012.

GINIS, Kathleen Martin A. *et al.* Participation of people living with disabilities in physical activity: a global perspective. *The Lancet*. [S.l.]: Elsevier B.V., 31 jul. 2021.

GOLDFIELD, Gary S. *et al.* Effects of aerobic training, resistance training, or both on brain-derived neurotrophic factor in adolescents with obesity: The hearty randomized controlled trial. *Physiology and Behavior*, v. 191, p. 138–145, 1 jul. 2018.

GORELICK, Philip B. The global burden of stroke: persistent and disabling. *The Lancet Neurology*, v. 18, n. 5, p. 417–418, 2019.

GREEN, John; FORSTER, Anne; YOUNG, Joyn. Reliability of gait speed measured by a timed walking test in patients one year after stroke. *Clinical Rehabilitation*, v. 16, n. 3, p. 306–314, 2002.

GRIFFIN, Éadaoin W. *et al.* Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology and Behavior*, v. 104, n. 5, p. 934–941, 24 out. 2011.

GURIA, Srikanta; CHATTERJEE, Anirban. A Review on Complex Roles of Brain Macrophages/Microglia in Ischemic and Hemorrhagic Stroke Pathophysiology. *J. Atoms and Molecules*. v. 7(6), p.1140-1146, 2017. Disponível em: <www.jamonline.in>.

HAFER-MACKO, C. E. *et al.* Skeletal muscle changes after hemiparetic stroke and potential beneficial effects of exercise intervention strategies. *J Rehabil Res Dev*.v. 45(2), p.261–272,2008.

HELM, Erin E. *et al.* The influence of high intensity exercise and the Val66Met polymorphism on circulating BDNF and locomotor learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 144, p. 77–85, 1 out. 2017.

HEUSCH, Gerd *et al.* Remote ischemic conditioning. *Journal of the American College of Cardiology*. [S.l.]: Elsevier USA., 2015

HOJMAN, Pernille *et al.* IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, v. 316, n. 5, p. E940–E947, 2019.

HSU, Chih Chin *et al.* Increased serum brain-derived neurotrophic factor with high-intensity interval training in stroke patients: A randomized controlled trial. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, v. 64, n. 4, 1 jul. 2021.

HUANG, Chien Yu *et al.* Effects of virtual reality-based motor control training on inflammation, oxidative stress, neuroplasticity and upper limb motor function in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *BMC Neurology*, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.

IMURA, Takeshi *et al.* A systematic review of the usefulness of magnetic resonance imaging in predicting the gait ability of stroke patients. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

JANKORD, Ryan; JEMIOLO, Bozena. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 36, n. 6, p. 960–964, jun. 2004.

JIN, Rong *et al.* Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, v. 6, n. 5, p. 834–851, 2013.

JOHNSON, Catherine. Global , regional , and national burden of stroke , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. p. 439–458, 2016.

JU, Sung-Kwang. Can Observational Gait Assessment Tools be used to Assess Independent Walking in Stroke Patients? *Journal of The Korean Society of Physical Medicine*, v. 17, n. 1, p. 10–20, 28 fev. 2022.

KANG, Xiaoying *et al.* Mendelian randomization study on the causal effects of tumor necrosis factor inhibition on coronary artery disease and ischemic stroke among the general population. *eBioMedicine*, v. 76, p. 103824, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.>>.

KIM, Tae-Gon; BAE, Sea-Hyun; KIM, Kyung-Yoon. Effects of Dual-Task Training with different Intensity of Aerobic Exercise on Cognitive Function and Neurotrophic Factors in Chronic Stroke Patients. *Research J. Pharm. and Tech.* v.12(2): February 2019.

KING, Michael *et al.* Serum levels of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor as potential recovery biomarkers in stroke. *Neurological Research*, v. 41, n. 4, p. 354–363, 3 abr. 2019.

KNAEPEN, Kristel *et al.* Neuroplasticity-Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subjects. *Sports Med.* v. 40 (9), 2010.

KUMAR, Parvin *et al.* Physical exercise is associated with a reduction in plasma levels of fractalkine, TGF- β 1, eotaxin-1 and IL-6 in younger adults with mobility disability. *PLoS ONE*, v. 17, n. 2 February, 1 fev. 2022.

LAMBERTSEN, Kate Lykke; BIBER, Knut; FINSEN, Bente. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, v. 32, n. 9, p. 1677–1698, 2012.

LANNI, C. *et al.* The Expanding Universe of Neurotrophic Factors: Therapeutic Potential in Aging and Age-Associated Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, v. 16, n. 6, p. 698–717, 2010.

LAVADOS, Pablo M. *et al.* Incidence, risk factors, prognosis, and health-related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): a prospective population-based study. *The Lancet Global Health*, v. 9, n. 3, p. e340–e351, 2021.

LEE, Jong Han; JUN, Hee Sook. Role of myokines in regulating skeletal muscle mass and function. *Frontiers in Physiology*, v. 10, n. JAN, p. 1–9, 2019.

LI, Fengwu *et al.* In Search of a Dose: The Functional and Molecular Effects of Exercise on Post-stroke Rehabilitation in Rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 14, n. June, p. 1–12, 2020.

LIM, Shannon B. *et al.* Brain activity during real-time walking and with walking interventions after stroke: a systematic review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. BioMed Central Ltd., v. 18 (8). 1 dez. 2021.

LIMAYE, Neeraj S.; CARVALHO, Lilian Braighi; KRAMER, Sharon. The effects of aerobic exercise on serum biomarkers of neuroplasticity and brain repair in stroke: a systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 102, p.1633-44, 2021.

LIU, Wei *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Potential Therapeutic Role in Stroke Comorbidities. *Neural Plasticity*. [S.l.]: Hindawi Limited., 2020

LOTUFO, Paulo Andrade *et al.* Cerebrovascular disease in Brazil from 1990 to 2015: Global Burden of Disease 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, p. 129–141, 2017.

LUCENA, Eleazar Marinho de Freitas *et al.* A funcionalidade de usuários acometidos por AVE em conformidade com a acessibilidade à reabilitação. *Acta fisiátrica*, 2011.

LUO, Wenshu *et al.* The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke. *Translational Stroke Research*, v. 10, n. 4, p. 342–351, 15 ago. 2019.

MACKAY, Christopher P.; KUYS, Suzanne S.; BRAUER, Sandra G. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plasticity*, v. 2017, 2017.

MACKAY-LYONS, Marilyn *et al.* Aerobic Exercise Recommendations to Optimize Best Practices in Care after Stroke: AEROBICS 2019 Update. *Physical Therapy*, v. 100, n. 1, p. 149–156, 2020.

MANG, Cameron S *et al.* Promoting Neuroplasticity for Motor Rehabilitation After Stroke: Considering the Effects of Aerobic Exercise and Genetic Variation on Brain-Derived Neurotrophic Factor. v.93. p.1707–1716, 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ptj/article/93/12/1707/2735425>>.

MARTINS, Sheila C. *et al.* Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *The Lancet Neurology*, v. 18, n. 7, p. 674–683, 2019.

MARZOLINI, Susan *et al.* The feasibility of cardiopulmonary exercise testing for prescribing exercise to people after stroke. *Stroke*, v. 43, n. 4, p. 1075–1081, 2012.

MARZOLINI, Susan. *et al.* Associations Between Time After Stroke and Exercise Training Outcomes: A Meta-Regression Analysis. *Journal of the American Heart Association*, v. 10, n. 24, p. e022588, 21 dez. 2021.

MCKEVITT, Christopher *et al.* Self-reported long-term needs after stroke. *Stroke*, v. 42, n. 5, p. 1398–1403, 2011.

MELO, Ana Wirielle Silva, *et al.* Funcionalidade e incapacidade dos pacientes pós-acidente vascular encefálico: relato de casos. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, v. 9, n. 1, p. 101–107, 2019.

MIDDLETON, Addie; FRITZ, Stacy L.; LUSARDI, Michelle. Walking speed: The functional vital sign. *Journal of Aging and Physical Activity*, v. 23, n. 2, p. 314–322, 2015.

MOKHTARZADE, Motahare *et al.* Effect of aerobic interval training on serum IL-10, TNF α , and adipokines levels in women with multiple sclerosis: possible relations with fatigue and quality of life. *Endocrine*, v. 57, n. 2, p. 262–271, 1 ago. 2017.

MOORE, Jennifer L. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES A Core Set of Outcome Measures for Adults With Neurologic Conditions Undergoing Rehabilitation.v. 42, p. 175-208, 2018.

MOZAFFARIAN, Dariush *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. v.133 (4), p. e38-e360, 26 January, 2016. Disponível em: <<http://my.americanheart.org/statements>>.

MORAIS, Viviane Aparecida Carvalho *et al.* A single session of moderate intensity walking increases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic post-stroke patients*. *Topics in Stroke Rehabilitation*, v. 25, n. 1, p. 1–5, 2 jan. 2018.

NARA, Hidetoshi; WATANABE, Rin. Anti-inflammatory effect of muscle-derived interleukin-6 and its involvement in lipid metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p.1-15, 1 set. 2021.

NASCIMENTO, Lucas Rodrigues *et al.* Diferentes instruções durante teste de velocidade de marcha determinam aumento significativo na velocidade máxima de indivíduos com hemiparesia crônica. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 16, n. 2, p. 122–127, 2012.

NASCIMENTO, Lucas R.; SCIANNI, Aline A.; *et al.* Predictors of return to work after stroke: a prospective, observational cohort study with 6 months follow-up. *Disability and Rehabilitation*, v. 43, n. 4, p. 525–529, 2021.

NASCIMENTO, Lucas R.; BOENING, Augusto; *et al.* Treadmill walking improves walking speed and distance in ambulatory people after stroke and is not inferior to overground walking: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, v. 67, n. 2, p. 95–104, 2021.

NEDER, JA; NERY, LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *Jornal de Pneumologia*, v. 28, n. 3, p. 166–206, 2002.

NIIMI, Masachika *et al.* Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke. *PLoS ONE*, v. 11, n. 3, 1 mar. 2016.

NOTARAS, Michael; VAN DEN BUUSE, Maarten. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation. *Neuroscientist*, v. 25, n. 5, p. 434–454, 2019.

NUGEM, Rita *et al.* Stroke care in brazil and france: national policies and healthcare indicators comparison. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, v. 13, p. 1403–1414, 2020.

NUMAKAWA, Tadahiro; ODAKA, Haruki; ADACHI, Naoki. Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 11, 2018.

OBERMEYER, J. M. *et al.* Influencing neuroplasticity in stroke treatment with advanced biomaterials-based approaches. *Advanced Drug Delivery Reviews*. [S.l.]: Elsevier B.V. , 1 ago. 2019

OLIVEIRA, Daniela Matos Garcia *et al.* Aerobic Training Efficacy in Inflammation, Neurotrophins, and Function in Chronic Stroke Persons: A Randomized Controlled Trial Protocol. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 28, n. 2, p. 418–424, 2019.

OLIVEIRA, Daniela Matos Garcia *et al.* Muscle strength but not functional capacity is associated with plasma interleukin-6 levels of community-dwelling elderly women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. [S.l: s.n.], 2008. Disponível em: <www.bjournal.com.br>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). CIF: Um manual prático para o uso da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). *Organização Mundial da Saúde*, v. 1, n. 1, p. 95, 2003.

OUELLETTE, Michelle M. *et al.* High-intensity resistance training improves muscle strength, self-reported function, and disability in long-term stroke survivors. *Stroke*, v. 35, n. 6, p. 1404–1409, 2004.

PAANALAHTI, Markku *et al.* Applying the comprehensive international classification of functioning, disability and health core sets for stroke framework to stroke survivors living in the community. *Journal of Rehabilitation Medicine*, v. 45, n. 4, p. 331–340, 2013.

PADILLA, Cindy M. *et al.* Gender difference of geographic distribution of the stroke incidence affected by socioeconomic, clinical and urban-rural factors: an ecological study based on data from the Brest stroke registry in France. *BMC Public Health*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

PANG, Marco Y.C. *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.

PAPATHANASSOGLU, Elizabeth D.E.; MILTIADOUS, Panagiota; KARANIKOLA, Maria N. May BDNF Be Implicated in the Exercise-Mediated Regulation of Inflammation? Critical Review and Synthesis of Evidence. *Biological Research for Nursing*, v. 17, n. 5, p. 521–539, 2015.

PEARSON, M. J.; MUNGOVAN, S. F.; SMART, N. A. Effect of aerobic and resistance training on inflammatory markers in heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. Springer New York LLC, 1 mar. 2018.

PEDERSEN, B K; FEBBRAIO, M A. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *The FASEB Journal*, v. 1, n. 11, p. 1335–1347, 2002.

PEDERSEN, Bente K.; FISCHER, Christian P. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 10, n. 3, p. 265–271, 2007.

PEDERSEN, Bente K; FEBBRAIO, Mark A. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. 2008. Disponível em: <www.prv.org>.

PEDERSEN, Bente K. The disease of physical inactivity - and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *Journal of Physiology*. [S.l.: s.n.], dez. 2009.

PEDERSEN, Bente Klarlund. Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology*, v. 214, n. 2, p. 337–346, 2011.

PEDERSEN, Bente Klarlund; SALTIN, B. Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, v. 25, p. 1–72, 1 dez. 2015.

PEPPEN, R.P.S Van ,Rolandus Petrus Stephanus; Towards evidence-based physiotherapy for patients with stroke = Op weg naar een evidence-based fysiotherapie bij patiënten met een beroerte. [S.l.]: s.n.], 2008.

PEREIRA, Amanda Santos *et al.* Effects of detraining on cardiorespiratory fitness of individuals with chronic stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation*, v. 28, n. 5, p. 321–330, 2021.

PERERA, Subashan *et al.* Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 54, n. 5, p. 743–749, 2006.

PERRY, Jacquelin *et al.* Classification of walking handicap in the stroke population. *Stroke*, v. 26, n. 6, p. 982–989, 1995.

PERSSON, Carina U. *et al.* Timed Up & Go as a measure for longitudinal change in mobility after stroke - Postural Stroke Study in Gothenburg (POSTGOT). *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2014.

Physical Activity Guidelines for Americans. . [S.l.: s.n.], [S.d.], 2008. Disponível em: <www.health.gov/paguidelines>.

PHIPPS, Michael S.; CRONIN, Carolyn A. Management of acute ischemic stroke. *The BMJ*, v. 368, 2020.

PIERCY, Katrina L. *et al.* The physical activity guidelines for Americans. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 320, n. 19, p. 2020–2028, 2018.

PIN-BARRE, Caroline; LAURIN, Jérôme. Physical Exercise as a Diagnostic, Rehabilitation, and Preventive Tool: Influence on Neuroplasticity and Motor Recovery after Stroke. *Neural Plasticity*, v. 2015, 2015.

PINHEIRO, Melissa A. L. *et al.* Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, v. 1862, n. 3, p. 461–471, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.10.018>>.

PLOUGHMAN, Michelle *et al.* Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain Research*, v. 1150, n. 1, p. 207–216, 31 ago. 2007.

PLOUGHMAN, Michelle; KELLY, Liam P. Four birds with one stone? Reparative, neuroplastic, cardiorespiratory, and metabolic benefits of aerobic exercise poststroke. *Current Opinion in Neurology*. [S.l.]: Lippincott Williams and Wilkins. , 13 nov. 2016

POGREBNOY, Dina; DENNETT, Amy. Exercise Programs Delivered According to Guidelines Improve Mobility in People With Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 101, n. 1, p. 154–165, 2020.

POPOVA, N. K.; ILCHIBAEVA, T. V.; NAUMENKO, V. S. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow)*, v. 82, n. 3, p. 308–317, 2017.

PROBERT, L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. [S.l.]: Elsevier Ltd, 7 ago. 2015.

QUIRIÉ, Aurore *et al.* Comparative Effect of Treadmill Exercise on Mature BDNF Production in Control versus Stroke Rats. *PLoS ONE*, v. 7, n. 9, 4 set. 2012.

RASCHKE, Silja; ECKEL, Jurgen. Review article: adipo-myokines: two sides of the same coin-mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of inflammation*, v.2013, p. 1-13, 2013.

RAYASAM, Aditya *et al.* Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain. *Neurochemistry International*, v. 107, p. 104–116, 2017.

ROSE, Grace. *et al.* The effect of exercise intensity on chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport* v.24, p. 345-351, 1 abr. 2021.

ROME, Sophie *et al.* Skeletal muscle-released extracellular vesicles: State of the art. *Frontiers in Physiology*. [S.l.]: Frontiers Media S.A., 2019.

ROTHMAN, Sarah M. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1264, n. 1, p. 49–63, 2012.

ROUSH, James *et al.* Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice Agreement in Walking Speed Measured Using Four Different Outcome Measures : 6-Meter Walk Test , 10-Meter Walk Test , 2-Minute Walk Test , and 6-Minute Walk Test Agreement in Walking Speed Measured. *Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice*, v. 19 (2), p. 1-11, 2021.

RYAN, Alice S. *et al.* Resistive Training and Molecular Regulators of Vascular-Metabolic Risk in Chronic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, v. 26, n. 5, p. 962–968, 1 maio 2017.

SACCO, Ralph L. *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, v. 44, n. 7, p. 2064–2089, 2013.

SALES, Maria G.F. Sangue. *ACTA MSM-Periódico da EMSM*, p. 87-105, 2014.

SANTANA, Nathalia Matos *et al.* The burden of stroke in Brazil in 2016: An analysis of the Global Burden of Disease study findings 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Research Notes*, v. 11, n. 1, p. 1–5, 2018.

SAUNDERS, David H.; GREIG, Carolyn A.; MEAD, Gillian E. Physical activity and exercise after stroke: Review of multiple meaningful benefits. *Stroke*, v. 45, n. 12, p. 3742–3747, 2014.

SCHULZ, Kenneth F.; ALTMAN, Douglas G.; MOHER, David. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*, v. 9, n. 8, p. 672–677, 2011.

SEIFERT, Thomas *et al.* Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v. 298, n. 2, fev. 2010.

SEVERINSEN, Mai Charlotte Krogh; PEDERSEN, Bente Klarlund. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, v. 41, n. 4, p. 594–609, 2020.

SHINER, Christine T. *et al.* BDNF genotype interacts with motor function to influence rehabilitation responsiveness poststroke. *Frontiers in Neurology*, v. 7, n. MAY, 2016.

SILVA, Mariana Lacerda *et al.* No Change in Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Following a Single Session of Light to-Moderate Intensity Walk in Chronic Stroke Patients. *Journal of Neurological Disorders*, v. 05, n. 02, 2017.

SIMATS, Alba; GARCÍA-BERROCOSO, Teresa; MONTANER, Joan. Neuroinflammatory biomarkers: From stroke diagnosis and prognosis to therapy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, v. 1862, n. 3, p. 411–424, 2016.

SINISCALCHI, Antonio *et al.* Cerebral stroke injury: The role of cytokines and brain inflammation. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, v. 25, n. 2, p. 131–137, 2014.

SLOAN, R P *et al.* Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. *J Appl Physiol*, v. 103, p. 1007–1011, 2007.

SMITH, Alexandra C.; SAUNDERS, David H.; MEAD, Gillian. Cardiorespiratory fitness after stroke: A systematic review. *International Journal of Stroke*, v. 7, n. 6, p. 499–510, 2012.

SMITH, Meredith G.; PATRITTI, Benjamin L. Minimal clinically important difference of the gait assessment and intervention tool for adults with stroke. *Gait and Posture*, v. 91, p. 212–215, 1 jan. 2022.

SOUZA, Aline Cristina; MAGALHÃES, Lívia De Castro; TEIXEIRA-SALMELA, Luci Fuscaldi. Cross-cultural adaptation and analysis of the psychometric properties in the Brazilian version of the Human Activity Profile. *Cadernos de Saude Publica*, v. 22, n. 12, p. 2623–2636, 2006.

SPERETTA, Guilherme Fleury; LEITE, Richard Diego; DUARTE, Ana Cláudia De Oliveira. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 13, n. 1, 17 mar. 2014.

SPIELMAN, Lindsay Joy; LITTLE, Jonathan Peter; KLEGERIS, Andis. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Research Bulletin*, v. 125, p. 19–29, 2016.

STELIGA, Aleksandra *et al.* Neurovascular Unit as a Source of Ischemic Stroke Biomarkers—Limitations of Experimental Studies and Perspectives for Clinical Application. *Translational Stroke Research*, v. 11, n. 4, p. 553–579, 2020.

SUN, Rui. *et al.* Effect of transcranial magnetic stimulation combined with exercise therapy on fatigue and inflammatory cytokines in patients with post-stroke fatigue. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*; v.12, p.23-27, 2019.

SUO, Fengzhi *et al.* Receptor Specificity Engineering of TNF Superfamily Ligands. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 1, p. 181, 13 jan. 2022.

TAVARES, Larissa *et al.* Efeito do exercício físico sobre o BDNF circulante: uma breve revisão de literatura Effect of physical exercise on circulating BDNF: a brief review of the literature Efecto del ejercicio físico sobre el BDNF circulante: una breve revisión de la literatura. [S.l: s.n.], [S.d.]. Disponível em: <<https://orcid.org/0000-0002-9636->>.

TEISSIER, Thibault; BOULANGER, Eric; COX, Lynne S. Interconnections between inflammaging and immunosenescence during ageing. 2021. Disponível em: <www.preprints.org>.

TEIXEIRA, Antonio Lucio *et al.* Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: Correlation with mood, cognition and motor function. *Biomarkers in Medicine*, v. 4, n. 6, p. 871–887, 2010.

TROMBETTA, Ivani Credidio *et al.* Serum levels of bdnf in cardiovascular protection and in response to exercise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. [S.l.]: Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 1 ago. 2020

TYSON, Sarah; CONNELL, Louise. The psychometric properties and clinical utility of measures of walking and mobility in neurological conditions: A systematic review. *Clinical Rehabilitation*, v. 23, n. 11, p. 1018–1033, 2009.

VARELA, Silvia *et al.* Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: A randomized pilot study. *Clinical Rehabilitation*, v. 26, n. 5, p. 442–450, 2012.

VECHETTI, Ivan J. *et al.* The role of extracellular vesicles in skeletal muscle and systematic adaptation to exercise. *Journal of Physiology*, v. 599, n. 3, p. 845–861, 2021.

VILLAR-FINCHEIRA, Paulina, *et al.* Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease *Frontiers in Molecular Biosciences* v.8, p.1-11, 16 mar. 2021.

VIRANI, Salim S. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. [S.l: s.n.], 2021. v. 143.

WANG, Qingzhu *et al.* Mini review (Part I): An experimental concept on exercise and ischemic conditioning in stroke rehabilitation. *Brain Circulation*, v. 6, n. 4, p. 242, 2020.

WINDSOR, Mark T. *et al.* Cytokine responses to acute exercise in healthy older adults: The effect of cardiorespiratory fitness. *Frontiers in Physiology*, v. 9, n. MAR, 15 mar. 2018.

WHO, STEPS Stroke Manual: the WHO STEPwise approach to stroke surveillance / Noncommunicable Diseases and Mental Health, World Health Organization, 2005.

WHO, Guidelines on physical activity and sedentary behaviour., 2020.

WINSTEIN, Carolee J. *et al.* Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. [S.l: s.n.], 2016. v. 47.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The WHO STEP-wise approach to stroke surveillance. p. 1–58, 2010.

ZHAO, Chen Guang *et al.* Effects of Training with a Brain–Computer Interface-Controlled Robot on Rehabilitation Outcome in Patients with Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Neurology and Therapy*, v. 11, n. 2, p. 679–695, 1 jun. 2022.

XUE, Yimeng *et al.* Tumor Necrosis Factor- α : The Next Marker of Stroke. *Disease Markers* v. 2022, p.1-9, 2022.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: "Eficácia do Treino Aeróbio na mudança de Mediadores Inflamatórios e Neurotrofinas e o impacto em desfechos clínicos em Indivíduos com Acidente Vascular Encefálico (AVE) na fase crônica: Um ensaio clínico aleatorizado"

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa que pretende fazer um treino aeróbio (exercícios físicos) na esteira ou no solo (caminhada no solo) em indivíduos com acidente vascular encefálico (derrame) recrutados a partir da comunidade de Belo Horizonte. É importante que leia estas informações sobre o estudo.

O objetivo desse estudo é investigar se o treino aeróbio é capaz de mudar substâncias no sangue que avaliam a resposta inflamatória e substâncias que estão envolvidas na recuperação após o derrame. Também serão avaliadas funções clínicas, como capacidade de caminhar e funções de memória e emoção. O participante será avaliado (aplicação de instrumentos para avaliar possíveis sequelas do derrame) e será coletado o sangue e raspado da mucosa da boca. As avaliações serão realizadas antes e após o treinamento. Todos os participantes receberão sessões de exercício três vezes por semana, ao longo de 12 semanas, por fisioterapeutas treinados. As sessões serão realizadas em grupos de até 4 participantes e terão duração de 40 minutos, com cinco minutos de aquecimento e resfriamento e 30 minutos de intervenção. O participante poderá ficar em um grupo que o treino acontecerá na esteira ou em um grupo que o treino será caminhada no solo. O treinamento acontecerá na Escola de Fisioterapia, Terapia Ocupacional e Educação Física da UFMG.

Os riscos associados com os testes e com o programa de intervenção são mínimos e similares aos do dia a dia. Se durante as sessões de treinamento os participantes se sentirem cansados, períodos de repouso serão permitidos. Os participantes serão orientados a relatar qualquer tipo de desconforto vivenciado durante os testes ou treinamento para que os pesquisadores tomem as devidas providências com o objetivo de minimizá-lo. Na coleta de sangue, há um o risco de leve dor, mal-estar, ou surgimento de hematoma no local da punção venosa. Será utilizado material descartável para não haver possibilidade de contaminação. A coleta de sangue será realizada por um profissional qualificado e todas as normas de utilização dos materiais perfuro-cortantes serão seguidas (96), bem como o adequado descarte. O procedimento será realizado por um profissional da área de saúde com formação técnica em coleta à vácuo, no mesmo local onde serão realizados os testes clínicos, seguindo as normas de biossegurança, de acordo com a Resolução RDC N°306, de 7 de dezembro de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Algumas informações obtidas a partir da participação neste estudo não poderão ser mantidas estritamente confidenciais. Além dos pesquisadores que vão fazer as perguntas dos questionários e aplicar os testes, os professores orientadores deste estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais podem precisar consultar seus registros. O participante não será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza as inspeções em seus registros.

É importante que você esteja consciente de que a participação neste estudo de pesquisa é completamente voluntária e que recusar-se a participar do estudo, sem penalidades ou perda de benefícios aos quais tenha direito de outra forma. Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Caso você tenha mais perguntas sobre o estudo, por favor, entre em contato com os nomes abaixo. Você pode também entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**: Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha Belo Horizonte, MG - Brasil 31270-901, Telefone: 34094592

Pesquisador Responsável:

Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo - Depto de Morfologia, ICB - UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627 31270-901 Belo Horizonte, MG - Telefone: 55-31-3409-2799

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que fui informado sobre os objetivos do estudo. Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para não participar do estudo, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade e sem reservas para participar como paciente deste estudo.

Nome do participante (em letra de forma)

Assinatura do responsável

Data

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, junto ao participante e/ou seu representante autorizado. Acredito que o participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu a explicação.

Assinatura do pesquisador

Data

Aerobic Training Efficacy in Inflammation, Neurotrophins, and Function in Chronic Stroke Persons: A Randomized Controlled Trial Protocol

Daniela Matos Garcia Oliveira, MSc,* Larissa Tavares Aguiar, MSc,†
 Marcus Vinicius de Oliveira Limones, Master's student in Neuroscience Programme,*
 Aline Gonçalves Gomes, MSc,* Luana Cristina da Silva, Physical Therapy Student,†
 Christina Danielli Coelho de Moraes Faria, PhD,† and
 Paula Luciana Scalzo, PhD‡

Background: Neuroinflammation is an important part of stroke pathophysiology and has both detrimental and beneficial effects after stroke. Besides that the enhancement of neurotrophins seems to be related to improvements in stroke recovery. Evidences suggest that exercise plays a role in modulating anti-inflammatory and neurotrophic effects. However, little is known about its impact in stroke survivors, mainly in chronic stroke. The purpose of this study is to investigate the efficacy of moderate-intensity treadmill exercise in changing inflammatory mediators, interleukin-6 (IL-6), soluble tumor necrosis factor receptors I and II (sTNFRI, sTNFRII), interleukin-10 (IL-10), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in chronic stroke patients. The secondary objective is to investigate the effects of training in improve mobility and exercise capacity. **Methods:** This is a randomized controlled trial. Chronic stroke patients will be randomized to an experimental or control group, and will receive group interventions three times per week, over 12 weeks. The experimental group will receive moderate-intensity (60%–80% of maximum heart rate reserve) treadmill exercise. Control group will perform walking training on the ground (<40% of maximum heart rate reserve). Primary outcomes include IL-6, sTNFRI, sTNFRII, IL-10, and BDNF levels. Secondary outcomes include mobility and exercise capacity. Outcomes will be measured at baseline, postintervention, and at the 4-week follow-up. **Discussion:** The findings of this trial have the potential to provide important insights regarding the effects of an aerobic physical program in the inflammatory process and in the neuronal plasticity in stroke persons and its impact on mobility and exercise capacity.

Key Words: Aerobic exercise—inflammation—BDNF—stroke

© 2018 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

From the *Neuroscience Programme, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; †Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; and ‡Department of Morphology, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Received June 18, 2018; revision received September 10, 2018; accepted October 11, 2018.

The trial is funded by the following Brazilian national funding agencies: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG).

Address correspondence to Paula Luciana Scalzo, PhD, Departamento de Morfologia, Instituto de Ciências Biológicas, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, 31270-901 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. E-mail: danielgarcia75@gmail.com, luciatavaraaguiar@gmail.com, marcuslimones@hotmail.com, alinegomes@hotmail.com, luana.cristina@hotmail.com, christinaid@gmail.com, paula@ich.usp.br, scalzopd@gmail.com.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2018 National Stroke Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.018>

Introduction

Stroke is an important cause of disabilities worldwide and two thirds of deaths caused by stroke occur in low and middle-income countries, like Brazil.^{1,2} Stroke is caused by the interruption of the blood supply to the brain, because a blood vessel bursts (hemorrhagic stroke) or is blocked by a clot (ischemic stroke). This cuts off the supply of oxygen and nutrients, causing damage to the brain tissue.³ Ischemic stroke represents more than 80% of all cases and results in the decrease of adenosine triphosphate with concomitant ionic imbalance, neurotransmitter release, and inhibition of its reuptake.⁴ It is followed by an initial excitotoxicity and inflammation over days, resulting in apoptotic cell death of nearby tissue in the penumbra area. Inflammation is an important part of stroke pathophysiology and has both detrimental and beneficial effects. Recruitment of immune cells, expression of inflammatory mediators, and blood-brain barrier disruption is responsible for neuronal loss. However, activation of the microglia, astrocytes, and endothelial cells also can be neuroprotective and promote brain regeneration and recovery.^{4,5}

TNF, a cytokine typically involved in the acute phase of the systemic inflammation, is significantly elevated in both ischemic and hemorrhagic stroke patients compared to control ones⁶ and it suggests that TNF is related to the size and severity of lesion.⁶ The measurement of soluble TNF receptors (sTNFR1 and sTNFR2) is more stable and reflects with great accuracy the state of activation of the TNF/TNF receptor system.⁸ IL-6 is a multi-functional cytokine involved in a wide range of biological activities like generation of the acute phase reactions, regulation of the immune system and it is associated with the metabolism during exercise.⁹ IL-6 is a T cell and macrophage derived cytokine and it is considered a robust pro-inflammatory biomarker in the context of stroke but, paradoxically, IL-6 plays a beneficial role when liberated after muscle contractions.^{9-11,13} So, it is considered a classical adipomyokine, exerting its roles depending on the production site.¹² IL-10 is a potent anti-inflammatory mediator, and, if overexpressed, can suppress neuronal degeneration.¹⁴ It works on stroke, neutralizing TNF and interferon gamma (IFN γ) inflammatory effects. It appears to be produced by the leukocytes in response to exposure to muscle derived IL-6.^{9,15}

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin which is involved in stroke inflammatory and immunologic response, as part of the recovery of it.⁵ It has been shown to promote motor function recovery and it is involved in relearning motor skills. However, animal model studies suggest a limited time period to increase cerebral plasticity after stroke,¹⁶ and most of studies in humans assess BDNF concentration in acute stroke.^{17,18}

There has been an extensive research over the past decades about the pathophysiology of stroke during the first

few weeks in both animal models and human studies. However, there has been very little research on chronic stroke, defined as a period of 6 or more months after stroke onset. Many studies focused on the process of acute inflammation and intended to define biological markers for early stroke.^{5,12,19,20}

Chronic stroke is an important area of research because it can be associated with long-term disabilities. Mobility difficulties were cited as a self-reported problem by 58% of stroke survivors.²¹ Cardiorespiratory fitness is diminished and VO₂ peak among stroke persons is about 50% of age- and gender-matched healthy persons.^{22,23} There is a decrease in muscle mass, strength, and power, which, associated with inactivity, leads to atrophy both in the paretic and nonparetic limbs, resulting in reduced physical function and functionality.²

In spite of the relevance and prevalence of chronic stroke disabilities, there are few studies addressing this phase. Histological assessment of autopsied human brains showed the presence of inflammatory cells (eg, macrophages) in chronic stroke.²⁴ Immune factors, vascular adhesion molecule-1, and thrombin-anti thrombin complex, were elevated in African-Americans at least 6 weeks poststroke compared to control individuals.²⁵ Noonam et al²⁶ evidenced the presence of a sustained peripheral inflammatory response (measured by levels of C-reactive protein – CRP – and white cell count) at 18 months post-stroke in an elderly stroke sample of 149 individuals, when compared to matched age controls. The maintenance of an inflammatory state was verified also in another study, in which the levels of adiponectin and CRP performed 1 year after stroke, showed no statistical differences from the acute level ones, measured within 24 hours after the insult. Adiponectin (ADPN) is a recently discovered adipocytokine, whose low plasma concentrations have been associated with greater risk of chronic degenerative diseases. It is suggested that this adipocytokine has insulin-sensitizing, antiatherogenic, and anti-inflammatory properties.²⁷

Neuroimmune and neurotrophic responses can be modulated by physical activity including in patients with neurological diseases, besides influencing whole body and brain health.^{2,19,28-33} Processes such as apoptosis, excitotoxicity, and inflammation can be reduced by physical activity. The expression of neurotrophic factors such as BDNF can also be upregulated by it, mainly by aerobic exercise.^{19,29,31,32} However, few existing studies investigated the effect of exercise programs in inflammation or plasticity in individuals with stroke, and even more in its chronic phase. There has been found only one protocol study aiming to investigate the impact of aerobic exercise on stroke subacute persons.³⁰ Another study investigated the impact of aerobic exercise program in BDNF levels in subacute and chronic ischemic stroke subjects, focusing on cognitive functions in patients with lesions in the territory of anterior circulation.³¹

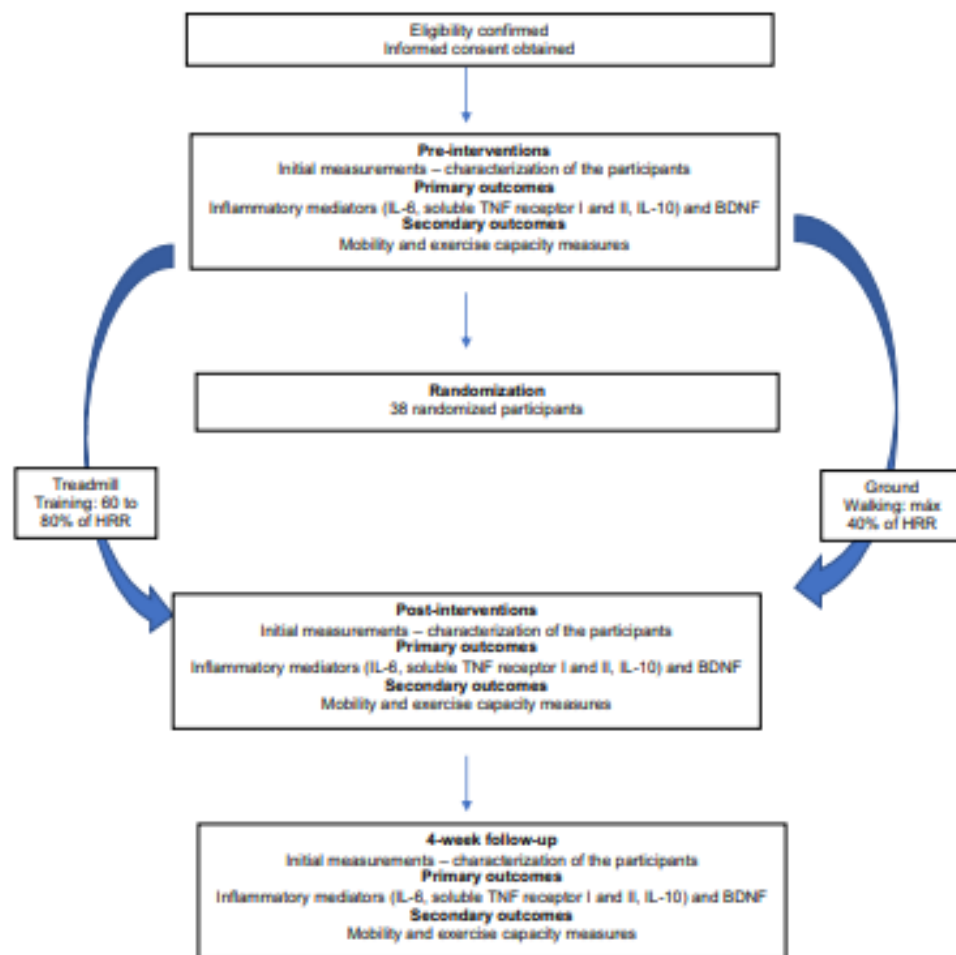


Figure 1. Flow diagram of the planned trial pathway for the effects of aerobic exercise post stroke.

Therefore, the purpose of this study is to investigate the efficacy of moderate-intensity treadmill exercise in improving inflammatory mediators (IL-6, sTNFR1 and sTNFR2, IL-10) and BDNF levels in individuals with chronic stroke using a double-blinded, randomized controlled clinical trial. The secondary objective is to investigate the effects of training in improving mobility and exercise capacity in chronic poststroke individuals.

Methods/Design

Study Design

A prospective randomized controlled trial with concealed randomization, blinded assessors, and intention-to-

treat analysis will be carried out with individuals who have suffered a stroke (Fig 1). Participants will be randomly allocated to the experimental or control group. Both groups will undertake training sessions of 40 minutes, three times a week over 12 weeks. The interventions will be carried out in groups of three or four participants. Blood samples and outcome measures will be collected by trained researchers at baseline, postintervention, and 4-week follow-up. Data collection and analysis will be performed by a research blinded to the group allocation.

All the participants will be informed about the tests and the use of the results and will need to give informed consent. This study was approved by the Institutional Research Ethical Committee (CAAE: 79105217.1.0000.5149)

of the Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. The trial was registered at the Brazilian Clinical Trials Registry (U1111-1207-0819).

Patient Population: Inclusion and Exclusion Criteria

The participants will be recruited from different settings (ie, academic and community). The criteria inclusion will be (1) clinical diagnosis of first or recurrent chronic stroke (>6 months), (2) ≥ 18 years of age, (3) patient should be inactive or insufficiently active according to the Centers for Disease Control and Prevention,³⁴ (4) adjusted activity score (AAS) at the Human Activity Profile under 74 (classified as impaired or moderately active),^{35,36} and (5) medical permission for physical activity.

The exclusion criteria will be (1) cognitive impairments according to the Mini-Mental State Exam cut-off scores,³⁷ (2) language impairments (comprehensive aphasia), (3) pain and/or other adverse health conditions that may interfere with the performance of the intervention, and (5) patients on medication or who have inflammatory and autoimmune diseases that may interfere with inflammatory and neurotrophin levels will also be excluded.

Randomization

The randomization sequence will be computer-generated in blocks of two using sequentially numbered opaque closed envelopes. A research assistant, who will not be involved in the study, will prepare the envelopes prior to the study. After the recording baseline measures, participants will be randomly allocated to either the experimental or control group by the intervention therapist who will reveal the contents of the sealed opaque envelopes.

Interventions

Participants in both groups will undergo 40-minute training sessions, 3 days per week, for 12 weeks (36 sessions). Before the session, patients should be at rest for ten to fifteen minutes for blood pressure, heart rate, and oxygen saturation measurements. Trained researchers will conduct the sessions in groups with three or four participants.

The participants of the experimental group will receive moderate-intensity treadmill exercise. Patients will be

submitted to 5 minutes warm-up walking at comfortable speed on the treadmill. Then, they should maintain for 30 minutes at 60%–80% of the maximum heart rate reserve (HRR), which will be determined according to the cardiopulmonary exercise test (CPET).^{38–40} If it is not possible to begin with this intensity, the intensity will be defined by the subjective perception of the effort and the heart rate. The progression of the training will be determined by the trained researcher, adjusted for the individual capacity and the slope of the treadmill will remain at 0°. Heart rate and oxygen saturation will be monitored all the time. Finally, participants will walk for 5 minutes at comfortable speed on the treadmill for cooling (Table 1).

The participants of the control group will receive ground walking training. Patients will be submitted to 5 minutes at comfortable speed for warm-up. Then, they should walk for 30 minutes keeping their heart rate less than 40% of the reserve heart rate. Heart rate and oxygen saturation will be monitored all the time. Finally, they will walk for 5 minutes at comfortable speed for cooling (Table 2).

Procedures

Procedures demographic, anthropometric, and clinical information will be obtained, followed by collection of the primary and secondary outcomes.

Outcomes Measures

Primary Outcomes

Primary outcomes to be are inflammatory mediators (IL-6, sTNFR1 and sTNFR2, IL-10) and BDNF levels. Blood will be drawn by aseptically venipuncture in vacuum tubes. In order to rule out any confounding factors caused by circadian rhythm, all samples will be collected at the same time of the day. After procedures, blood will be stored at -70°C until assayed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Inflammatory mediators and BDNF levels will be measured using commercially available ELISA kits (DuoSet, R&D systems, Minneapolis, MN) and reported as pg/mL. These procedures and analysis will be performed at Neurobiology Laboratory from Morphology Department from the Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Table 1. Experimental group intervention training

Activity	Time	Procedures
Participants arrival	10 min	AP, HR, and SpO ₂ measures
Rest, on a sited and comfortable position		
Warming	5 min	Walking on treadmill at comfortable speed
Aerobic training	30 min	Walking on treadmill at 60% to 80% of the maximum heart rate reserve (HRR) FC monitoring during all the time. PA and SEP monitored at each 10 min
Refreshing	5 min	Walking on treadmill at comfortable speed

Table 2. Control group intervention training

Activity	Time	Procedures
Participants arrival	10 min	AP, HR, and SpO ₂ measures
Rest, on a sited and comfortable position		
Warming	5 min	Walking on ground at comfortable speed
Training	30 min	Walking on ground at less than 40% of the maximum heart rate reserve (HRR) FC monitoring during all the time. PA and SEP monitored at each 10 min
Refreshing	5 min	Walking on treadmill at comfortable speed

Secondary Outcomes

Secondary outcomes to be are mobility and exercise capacity. Mobility will be measured by the tests maximal and comfortable gait speeds and the Timed "Up and Go" (TUG) test. These tests are very applied and recommended to assess mobility in subjects with stroke. They provide adequate measures of subjects' mobility, are easy to administer, and do not require any specialized training or equipment.⁴¹

For assessing gait speed, subjects will have to walk at both their maximal and most comfortable speeds along a 14 m hallway, wearing their normal shoes. Patients can be tested wearing orthotics or using preferred walking devices. The time to cover the central 10 m is recorded with a digital stopwatch and the speed (m/s) calculated. It is a reliable measure for gait speed in stroke persons.^{42,43} For the TUG test, subjects must be sat comfortably on a chair with height adjusted to 100% of their leg length and will be instructed to walk at their self-selected comfortable speed for 3 m, turn around, return, and sit down again. The time, in seconds, will be recorded. TUG demonstrated to be consistent in measuring mobility in stroke persons after 3 months of stroke⁴⁴ and in subjects with chronic stroke.⁴⁵ For both tests, a familiarization trial will be performed, and after a 1-minute rest, they will perform three trials of each test, and the average of it will be recorded.

Exercise capacity will be evaluated by the 6-minute walk test (6MWT). The 6MWT was originally developed to assess people with cardiovascular and respiratory disease, but nowadays it is commonly used as a measure of walking endurance and is a significant predictor of community ambulation and integration in stroke survivors.⁴⁶ The test will be applied on a flat surface, following the recommendations of the American Thoracic Society, for a distance of 25 m and the maximal distance the participant can walk, as fast as possible, during 6 minutes will be recorded.^{46,47}

Data Monitoring

Database management and statistical analyses will be performed by an independent blinded to the group allocation researcher. The treating therapists will monitor the doses and compliance with training.

Sample Size

The sample size was calculated according to the differences in BDNF average values before and after intervention obtained in the El-Tamawy's study.³³ Based on these values, with 80% power, at a two-tailed significance level of 0.05, 16 patients per group will be required (a total of 32 patients). Assuming a dropout of 15%, a total of 38 participants will be recruited (19 per group).

Statistical Analyses

Descriptive statistics will be used to summarize baseline data. Category variables will be compared between groups by use chi square test. Between-group comparisons of baseline quantitative characteristics will be performed with Mann-Whitney U-test or independent Student's *t*-test. Analysis of covariance will be used to eliminate the influence of extraneous factors when there is a difference between the groups at baseline.

The effects of the interventions will be analyzed from the data collected and by intention-to-treat analyses. There are two factors (group $\times$ time), with repeated measures on the time factor. Two-way analyses of variance with repeated measures at all time-points for primary and secondary outcomes will be used to evaluate the differences between groups. Group descriptions will be presented as mean (SD) and effect sizes with 95% confidence intervals (CIs) will be reported.

Data analyses will be performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (release 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

Discussion

Stroke is an important cause of morbidity and most of individuals with stroke have mobility limitations, difficulties in daily activities and participation.^{48,49} They already present reduced cardiorespiratory fitness, which may reduce their levels of physical activity.^{22,23} Neuroinflammation underlies all this process and plays a central role at both pathogenesis and functional recovery after it.

Aerobic exercise has been demonstrated to be a beneficial tool in improving physical fitness and functional recovery and in reducing inflammation in many groups

of individuals, but there are not enough evidences about this intervention in stroke persons, mainly in Brazilian persons with stroke. Moreover, most of the few existing studies investigated the effect of exercise programs in inflammation or plasticity in individuals with acute or subacute stroke.^{22,31}

Given the high prevalence and level of incapacity of stroke around the world and the known existence of an inflammation level in persons with chronic stroke, the aim of this study is to investigate the impact of an aerobic moderate intensity exercise program in inflammatory mediators and BDNF levels in individuals with chronic stroke.

If this kind of exercise is shown to be effective for stroke persons in this study, it should be used by physical therapists to improve function in persons with stroke, since it is an available choice for being used at rehabilitation programs. The findings of this study probably can provide important insights about the effectiveness of aerobic training in improving mobility, functional recovery, and changing of inflammatory mediators and BDNF levels on stroke. Patients, physical therapists, and public health systems may be helped from it, and it can generate future positive economic and social impacts.

References

- Copstein L, Fernandes JG, Bastos GA. Prevalence and risk factors for stroke in a population of Southern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:294-300.
- Coelho Junior HJ, Gambassi BB, Diniz TA, et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. *Mediators Inflamm* 2016;3657958. <https://doi.org/10.1155/2016/3657958>. [Epub 2016 Aug 28].
- WHO. Stroke, cerebrovascular accident. Available at: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/. Accessed July 30, 2017.
- Xing C, Arai K, Lo EH, et al. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke* 2012;7:378-385. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>.
- Rayasam A, Heu M, Hernández G, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: the dark and bright side of immunity in the brain. *Neurochem Int* 2017;107:104-116. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.009>. [Epub 2017 Feb 27].
- Jin R, Liu L, Zhang S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:834-851. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9508-6>. [Epub 2013 Sep 5].
- Arraeth J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. *Neurotherapeutics* 2016;13:661-670. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0483-x>. [Review].
- Díaz-Ruiz A, Tille GP, Zangerle R, et al. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol* 1995;54:1-8.
- Robson-Awley P, Cockburn E, Walsh J, et al. The effect of exercise on plasma soluble IL-6 receptor concentration: a dichotomous response. *Exerc Immunol Rev* 2010;16:56-76.
- Podersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol* 2011;214(Pt 2):337-346. <https://doi.org/10.1242/jeb.048074>.
- Nirmiso MA, Leggate M, Viana JL, et al. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(Suppl 3):51-60. <https://doi.org/10.1111/dom.12156>. [Review].
- Gandolfi M, Smarini N, Vella A, et al. Assessed and emerging biomarkers in stroke and training-mediated stroke recovery: state of the art. *Neural Plast* 2017;2017:1389475. <https://doi.org/10.1155/2017/1389475>. [Epub 2017 Mar 8].
- Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides on the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm* 2013;2013:320724. <https://doi.org/10.1155/2013/320724>. [Epub 2013 Jun 3].
- Nakajima M, Nito C, Sowa K, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 promote neuroprotection in experimental acute ischemic stroke. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017;6:102-111. <https://doi.org/10.1016/j.mtm.2017.06.005>. [eCollection 2017 Sep 15].
- Cullen T, Thomas AW, Webb R, et al. Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:803-808. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0640>. [Epub 2016 Mar 18].
- Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, et al. Getting neurorehabilitation right: what can we learn from animal models? *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:923-931. <https://doi.org/10.1177/1545968312440745>. [Epub 2012 Mar 30].
- Lasak-Bal A, Jędrzejowska-Szczyńska H, Rucińska J, et al. Low concentration of BDNF in the acute phase of ischemic stroke as a factor in poor prognosis in terms of functional status of patients. *Med Sci Monit* 2015;21:3900-3905.
- Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, et al. BDNF plasma levels in acute stroke. *Neurosci Lett* 2007;422:128-130. [Epub 2007 Jun 8].
- Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Res Bull* 2016;125:19-29. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.012>. [Epub 2016 Mar 26].
- Nave AH, Krieger JM, Brunoecker P, et al. Biomarkers and perfusion – training-induced changes after stroke (BAP-TISE): protocol of an observational study accompanying a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2013;13:197. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-197>.
- McKevitt C, Fudge N, Rodham J, et al. Self-reported long-term needs after stroke. *Stroke* 2011;42:1398-1403. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.598899>. [Epub 2011 Mar 24].
- Smith AC, Saunders DH, Mead G. Cardiorespiratory fitness after stroke: a systematic review. *Int J Stroke* 2012;7:499-510. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00791.x>. [Epub 2012 May 9].
- Saunders DH, Greig CA, Mead GE. Physical activity and exercise after stroke review of multiple meaningful benefits. *Stroke* 2014;45:3742-3747. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004311>. [Epub 2014 Nov 4].
- Mena H, Cadavid D, Rushing E. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta Neuropathol* 2004;108:524-530. [Epub 2004 Oct 26].
- Brown CM, Bushnell CD, Samsa GP, et al. Chronic systemic immune dysfunction in African Americans with small vessel-type ischemic stroke. *Transl Stroke Res*

- 2015;6:430-436. <https://doi.org/10.1007/s12975-015-0424-8>. [Epub 2015 Sep 15].
26. Noorani K, Crewther SG, Carey LM, et al. Sustained inflammation 1.5 years post-stroke is not associated with depression in elderly stroke survivors. *Clin Interv Aging* 2013;8:69-74. <https://doi.org/10.2147/CIA.S38547>. [Epub 2013 Jan 22].
27. Efstathiou SP, Tsivoulas DI, Tsivoulas AC, et al. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1915-1919. [Epub 2005 Aug 18].
28. Morais VAC, Tourinho MFD, Almeida ACS, et al. A single session of moderate intensity walking increases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic post-stroke patients. *Top Stroke Rehabil* 2017;25:1-5. <https://doi.org/10.1080/10749357.2017.1373500>. [Epub 2017 Oct 27].
29. Pin-Barre C, Luzzini J. Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation, and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural Plast* 2015;2015:608581. <https://doi.org/10.1155/2015/608581>. [Epub 2015 Nov 23].
30. Austin MW, Ploughman M, Glynn L, et al. Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: a systematic review and perspective. *Neurosci Res* 2014;87:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.neurosci.2014.06.007>. [Epub 2014 Jul 2].
31. El-Tamany MS, Abd-Allah F, Ahmed SM, et al. Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation* 2014;34(1):209-213. <https://doi.org/10.3233/NRE-131020>.
32. Ploughman M, Austin MW, Glynn L, et al. The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies. *Transl Stroke Res* 2015;6:13-28. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0357-7>. [Epub 2014 Jul 15].
33. Zoladz JA, Majerczak J, Zeligowska E, et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J Physiol Pharmacol* 2014;65:441-448.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Physical activity trends - United States, 1990-1998. *MWR Morb Mort Wkly Rep* 2001;50:166-169.
35. Teixeira-Salmela LF, Devazaj R, Olney SJ. Validation of the Human Activity Profile in stroke: a comparison of observed, proxy and self-reported scores. *Disabil Rehabil* 2007;29:1518-1524. <https://doi.org/10.1080/0963828060055733>.
36. Souza AC, Magalhães L, de C, Teixeira-Salmela LF. Cross-cultural adaptation and analysis of the psychometric properties in the Brazilian version of the Human Activity Profile. *Cad Saude Publica* 2006;22:2623-2636.
37. Brucki SM, Nitrin R, Caramelli P, et al. Suggestions for utilization of the Mini-Mental State Examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-780. [Epub 2003 Oct 28].
38. Marzolini S, Oh P, McInnes W, et al. The feasibility of cardiopulmonary exercise testing for prescribing exercise to people after stroke. *Stroke* 2012;43:1075-1081. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.635128>. [Epub 2012 Feb 9].
39. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32:327-350. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182570501>.
40. Globus C, Becker C, Cerny J, et al. Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: a randomized control trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:85-95. <https://doi.org/10.1177/1545968311418675>. [Epub 2011 Sep 1].
41. Faria CD, Teixeira-Salmela LF, Neto MC, Rodrigues-de-Paula F. Performance-based tests in subjects with stroke: outcome scores, reliability and measurement errors. *Clin Rehabil* 2012;26:460-469. <https://doi.org/10.1177/0269215511423848>. [Epub 2011 Oct 18].
42. Green J, Forster A, Young J. Reliability of gait speed measured by a timed walking test in patients one year after stroke. *Clin Rehabil* 2002;36:306-314. <https://doi.org/10.1191/0269215502cr495oa>.
43. van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meerten NL. The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in The Netherlands: a systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783. <https://doi.org/10.1080/09638280600919764>.
44. Persson CU, Danielsson A, Sunnerhagen KS, et al. Timed Up & Go as a measure for longitudinal change in mobility after stroke - postural stroke study in Gothenburg (POSTGOT). *J Neuroeng Rehabil* 2014;11:83. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-83>.
45. Ng SS, Hui-Chan CW. The Timed Up & Go Test: its reliability and association with lower-limb impairments and locomotor capacities in people with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1641-1647. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.01.011>.
46. Dunn A, Marsden DL, Nugent E, et al. Protocol variations and six-minute walk test performance in stroke survivors: a systematic review with meta-analysis. *Stroke Res Treat* 2015;2015:484813. <https://doi.org/10.1155/2015/484813>. [Epub 2015 Jan 20].
47. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1113-1117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
48. Bensencior IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, et al. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil National Health Survey - 2013. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:746-750. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150115>.
49. Ma VY, Chan L, Carruthers KJ. The incidence, prevalence, costs, and impact on disability of common conditions requiring rehabilitation in the United States: stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury, multiple sclerosis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, limb loss, and back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:986-995. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.10.032>. [Epub 2014 Jan 21].

The Distance Covered in Field Tests is more Explained by Walking Capacity than by Cardiorespiratory Fitness after Stroke

Paula da Cruz Peniche,^a Larissa Tavares Aguiar, PhD,^{a,b}
 Maria Teresa Ferreira dos Reis,^a Daniela Matos Garcia Oliveira, MSc,^a
 Paula Luciana Scalzo, PhD,^a and
 Christina Danielli Coelho de Moraes Faria, PhD^a

Objectives: To investigate if the distance covered in the Six-Minute Walk Test (6MWT) and in the Incremental Shuttle Walk Test (ISWT) is most strongly explained by walking capacity or cardiorespiratory fitness (CRF) measures in individuals after chronic stroke. **Materials and Methods:** This is a cross-sectional study. Individuals after chronic stroke aged at least 20 years old and able to walk at least 10 minutes independently were included. The distance covered (meters) in the 6 MWT and ISWT (dependent variables), comfortable and fast gait speed obtained by the 10 m walk test (10 mWT) (walking capacity measures; independent variables) and peak oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{peak}}$; CRF measure; independent variable) ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) obtained by the cardiopulmonary exercise test (CPET) were obtained. Linear regression analyses were performed ($\alpha = 5\%$). **Results:** Fifty individuals (mean age of 55 ± 12 years and mean time after stroke of 67 ± 74 months) were included. Comfortable and fast gait speeds were the variables that most strongly explained the distance covered in the field tests: 6MWT ($R^2 = 0.614$, $\beta = 0.784$, $p < 0.001$ and $R^2 = 0.615$, $\beta = 0.778$, $p < 0.001$, respectively) and ISWT ($R^2 = 0.450$, $\beta = 0.671$, $p < 0.001$ and $R^2 = 0.456$, $\beta = 0.746$, $p < 0.001$, respectively). On the other hand, for the $\text{VO}_{2\text{peak}}$, the following models were generated: 6MWT ($R^2 = 0.280$, $\beta = 0.530$, $p < 0.001$) and ISWT ($R^2 = 0.154$, $\beta = 0.393$, $p = 0.005$). **Conclusions:** The distance covered in the field tests (6MWT and ISWT) is more suitable to support inferences about the walking capacity than about the CRF of individuals after chronic stroke.

Key Words: Walking—Cardiorespiratory fitness—Oxygen consumption—Walk test—Stroke

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Stroke affects approximately 795,000 people each year, with a global prevalence of 104.2 million people.¹ Furthermore, stroke is considered a leading cause of long-term disability.¹ Individuals after stroke often have walking limitations and reduced cardiorespiratory fitness (CRF).^{2,3} Walking refers to moving on a surface on foot, step by

step.⁴ Both distance covered and gait speed have been used to inform about walking capacity.⁵ The CRF informs about the ability of the cardiovascular and respiratory systems to supply blood rich in oxygen and the capacity of the muscular system to use it during sustained physical activity.^{6,7} In addition, the CRF is usually expressed by the peak oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{peak}}$).^{6,7} Improvement of these disabilities (walking limitations and reduced CRF) is targeted in the rehabilitation process of individuals after stroke. Therefore, both outcomes should be carefully evaluated.

Two field tests often used in clinical practice with individuals after stroke are the Six-Minute Walk Test (6MWT) and the Incremental Shuttle Walk Test (ISWT).⁸ The main measure of both tests is the distance covered.⁸ In addition, both tests have a short time for application and

From the ^aUniversidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; and ^bFaculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Received May 11, 2021; accepted July 4, 2021.

Corresponding author. E-mail: cdcm8@ufmg.br.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105995>

interpretation of the results, low cost, do not require specialized equipment or training, and are considered easy tests to be carried out in different clinical settings.⁹ Considering the adequate clinical applicability of the 6MWT and ISWT, studies have investigated the correlation between the main outcome measure of these tests (6MWT and ISWT) with other walking capacity measure (gait speed)^{10,11} as well as with the CRF measure (VO_{2peak})^{12–16} in individuals after stroke. The results of these studies have been used to support some inferences regarding these outcomes (walking capacity and CRF) based upon the results provided by the 6MWT and ISWT. But none of them aimed to explain whether the distance covered in these tests (6MWT and ISWT) by individuals after chronic stroke is more strongly explained by the walking capacity measure or by the CRF measure.

Correlations between the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT) and other walking capacity measure (gait speed) are described in the literature for individuals after stroke. For individuals after chronic stroke, the following results have been reported: significant and high ($r = 0.84$; $p < 0.001$) or very high ($r = 0.94$; $p < 0.001$) magnitude correlations (6MWT with comfortable and fast gait speed, respectively).¹⁰ For individuals after subacute stroke, the following results have been reported: significant and very high ($r = 0.91$) and high ($r = 0.89$) magnitude correlations (6MWT with comfortable and fast gait speed, respectively).¹¹ It was not found any study that has investigated the correlation between the distance covered in the ISWT and other walking capacity measure (gait speed) in individuals after stroke.

Correlations between the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT) and the CRF measure (VO_{2peak}) are described in the literature for individuals after stroke. For individuals after chronic stroke, the following results have been reported: non-significant correlation (6MWT)¹², significant and low magnitude correlation (6MWT; $r = 0.4$; $p < 0.005$)¹³ and significant and low magnitude correlation (ISWT; $r = 0.42$; $p = 0.002$).¹⁴ For individuals after subacute stroke, the following results have been reported: significant, low and moderate magnitude correlations (6MWT; $r = 0.55$; $p < 0.001$; ISWT: $r = 0.59$; $p = 0.001$, respectively)¹⁵ and significant and moderate magnitude correlation (6MWT; $r = 0.56$; $p < 0.001$).¹⁶ These results are important to make several inferences in relation to the main measure of the field tests (6MWT and ISWT). However, they alone are not sufficient to answer whether the distance covered by individuals after stroke in these tests (6MWT and ISWT) is more explained by walking capacity measures or by the CRF measure.

Similar research questions have already been investigated by previous studies with individuals after subacute stroke (time of stroke onset less than three months)¹⁶ and with individuals with multiple sclerosis.¹⁷ In summary, these previous studies found that the walking capacity measures were those that most strongly explained the distance covered in the 6MWT. However, this question was

not answered considering individuals after chronic stroke and the ISWT test field. Therefore, the aim of the present study is to investigate if the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT) is most strongly explained by walking capacity or CRF measures in individuals after chronic stroke. The hypothesis of the present study, based on the data previously presented, is that the distance covered in the field tests would be more strongly explained by walking capacity measures than by CRF measure in individuals after stroke.

Materials and methods

Design

This is a cross-sectional study that was approved by the ethics committee [This is a cross-sectional study that was approved by the ethics committee of Universidade Federal de Minas Gerais (#51454115.6.0000.5149)]. All participants signed an informed consent form. This study followed the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for cross-sectional studies.¹⁸

Participants

Individuals were recruited in the city of [Individuals were recruited in the city of Belo Horizonte, MG, Brazil between August 2017 and April 2018]. The recruitment strategies were dissemination of the project on social networks and public places, contact with individuals who have participated in previous research projects; and active search in outpatient clinics and hospitals. The inclusion criteria were as follow: age of at least 20 years old; diagnosis of chronic stroke (at least six months after stroke)¹⁹; and ability to walk independently for at least 10 min, with or without the aid of a walking device. The exclusion criteria were as follow: possible cognitive deficit, according to the cut-off points in the Mini Mental State Examination, established by educational level: 13 points for illiterates, 18 points for elementary school and 26 points for high school²⁰; or inability to respond to the following verbal commands: "raise your unaffected arm and open your hand"²¹; pain or other neurological, cardiopulmonary or musculoskeletal conditions that could compromise the performance of the tests.

Tests and measures

Cardiopulmonary exercise test (CPET)

The gold standard test to evaluate the VO_{2peak} that informs about the CRF is the CPET^{22,23}, which was used in the present study. The recommendations of the American College of Sports Medicine (ACSM)⁷ were followed. The test was performed on the treadmill with gas analyzer (CPX Ultima Medical Graphics®, USA) and 12-lead electrocardiographic records, following the incremental ramp

protocol.^{7,24} Blood pressure was measured, and a scale of perceived exertion was used, with a score ranging from 0 to 10.^{7,25} The $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was obtained considering the highest value averaged of the three last blocks of 10 seconds' measures at peak exercise.^{7,26}

Six-Minute walk test (6MWT)

The 6MWT was performed according to the American Thoracic Society recommendations.²⁷ Only one trial was performed following recommendations for individuals after stroke.²⁸ The participant was instructed to walk as far as possible in the 30 m corridor for six minutes.²⁷ During the test, an examiner was behind the participant verbally encouraging him every minute with standardized phrases.²⁷ A second examiner recorded vital signs, the subjective perception of effort and the distance covered in the test.²⁷ The 6MWT had adequate measurement properties to evaluate individuals after chronic stroke.^{30,32}

Incremental shuttle walk test (ISWT)

The ISWT is an incremental test, and has 12 stages, with a duration of one minute each.²⁷ Two cones were positioned with 9 meters apart them and the participants were asked to walk making the round trip, surrounding the cones (the turn in the cone is considered to have 0.5 meters).²⁷ The test speed is determined by an external sound stimulus and it increases 0.17 m/s at each stage. The vital signs and the subjective perception of effort were evaluated.²⁷ The distance (in meters) was obtained by multiplying by 10 meters the number of stages that the participant performed.²⁷ The ISWT had adequate measurement properties to evaluate individuals after chronic stroke.³⁴

10-meter walk test (10mWT)

Participants were instructed to walk a distance of 14 m to perform the 10mWT, and the time taken to walk the 10 meters marked in the middle of this path was recorded.³⁰ Only one trial was performed following recommendations for individuals after stroke.²⁹ The test was done to record the comfortable gait speed and the fast gait speed.¹⁰ For comfortable gait speed, participants were instructed to walk at a self-selected and comfortable pace, and for fast gait speed, participants were instructed that they could not run, and that they should walk as quickly and safely as possible.³⁰ The 10mWT presents adequate measurement properties to evaluate individuals after chronic stroke.^{30,29}

Procedures

The evaluations were performed in two days with a maximum interval of 14 days between them.³³ On the first day, the participants were informed about the research

objectives, sociodemographic data were collected and the maximum CPET was performed in a university laboratory. On the second day, the participants performed the 6MWT, ISWT, and 10mWT, in an indoor corridor that had the distance marked on the ground every meter, with an interval between them that guaranteed that the participant's heart rate and blood pressure had returned to the rest value.

Sample size calculation

A study conducted by Tang et al.³⁶, which presented a similar objective to the present study, investigated whether the 6MWT reflected the CRF in individuals after subacute stroke, using correlation and linear regression analyses. The sample of this study was composed of 36 individuals.³⁶ In the present study, linear regression analyses were performed, and the sample was calculated considering the following formula: $n = 10^*(P+1)$, where P is the number of independent variables.³¹ Three independent variables were used in the present study (comfortable and fast gait speed and the $\text{VO}_{2\text{peak}}$), so at least 40 individuals were needed.

Statistical analyses

The Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the data. Pearson or Spearman correlations were performed between the distance covered in the 6MWT and in the ISWT with fast and comfortable gait speed, as well as with the $\text{VO}_{2\text{peak}}$. The magnitudes of the significant correlations were classified as follows: 0–0.25 very low; 0.26–0.49 low; 0.50–0.69 moderate; 0.70–0.89 high; 0.90–1.00 very high.³² In addition, linear regression analyses were performed to identify the contribution of each independent variable (comfortable and fast gait speed (in m/s) and the $\text{VO}_{2\text{peak}}$ (in $\text{mLkg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)) to explain the dependent variable (distance covered in the 6MWT and in the ISWT (in meters)). All data were analyzed in SPSS version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). The level of significance established for inferential statistical analyses was $\alpha=5\%$.

Results

One hundred and eighty-four individuals were contacted by telephone, and after exclusions, 50 individuals after chronic stroke were included. The reasons for exclusion of participants are described in Fig. 1.

The sociodemographic and clinical data of the 50 individuals after chronic stroke that were included in the present study are described in Table 1. There was no missing data. In summary, the sample had a mean age of 55³² years, most were male (66%), and had a mean time after stroke of 67 (74) months.

The correlation between the distance covered in the 6MWT and in the ISWT and walking capacity and the CRF measures

4

P.D.C. PENICHE ET AL.

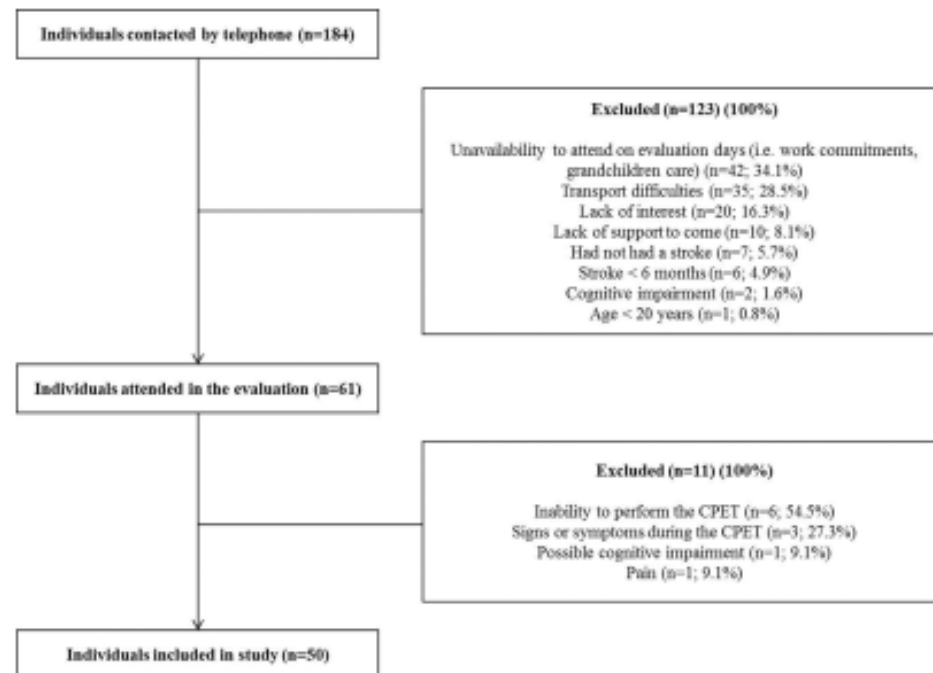


Fig. 1. Participant recruitment flowchart.

Table 1. Descriptive characteristics of individuals after chronic stroke (n = 50).

Variable	Measures
Age, years, mean (SD); [min-max]	55 (12); [28–82]
Sex, n men (%)	33 (66)
Body mass index (kg/m ²), mean (SD); [min-max]	28 (4); [21–35]
Stroke type, n ischemic (%)	41 (82)
Paretic side, n right (%)	
Right	27 (54)
Left	21 (42)
Absent hemiparesis	2 (4)
Time after stroke, months, mean (SD); [min-max]	67 (74); [6–370]
6MWT, m, mean (SD); [min-max]	364 (95); [159–548]
ISWT, m, median (IQR); [min-max]	260 (265–660); [50–710]
Comfortable gait speed, m/s, mean (SD); [min-max]	1.01 (0.29); [0.46–1.68]
Fast gait speed, m/s, mean (SD); [min-max]	1.39 (0.42); [0.56–2.30]
VO _{2peak} , ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹ , mean (SD); [min-max]	20.34 (3.92); [12.52–33.93]

Legend: SD - standard deviation, 6MWT - Six-Minute Walk Test, m - meter, ISWT - Incremental Shuttle Walking Test, IQR - interquartile ranges, s - second, VO_{2peak} - peak oxygen consumption.

are described in Table 2. In summary, the distance covered in the 6MWT and the ISWT showed significant, positive and high magnitude correlations with the walking capacity measures ($0.77 \leq r \leq 0.86$) and low to moderate magnitude with the CRF measure ($0.43 \leq r \leq 0.53$).

The results of the linear regression analyses that had the distance covered in the 6MWT as dependent variable are described in Table 3. The independent variable that showed the highest standardized regression coefficients (β) was the comfortable gait speed (step 1 and 4). In

FIELD TESTS AND INDIVIDUALS AFTER STROKE

5

Table 2. Correlations among distance covered in the 6MWT and in the ISWT and walking capacity measures and cardiorespiratory fitness measure ($n = 50$)

	6MWT r_p	ISWT r_s
Comfortable Gait Speed (m/s)	0.78*	0.77*
Fast Gait Speed (m/s)	0.78*	0.86*
VO _{2peak} (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	0.53*	0.43*

Legend: 6MWT - Six-Minute Walk Test, ISWT - Incremental Shuttle Walking Test, r_p - Pearson correlation, r_s - Spearman correlation, m - meter, s - second, VO_{2peak} - peak oxygen consumption.
* $p < 0.001$

addition, the independent variable that showed the lower β was the VO_{2peak} (step 3 and 4). The model that showed the highest coefficient of determination (R^2) was the model of step 4 ($R^2 = 0.687$), however the VO_{2peak} was not significant ($p = 0.121$) in this model. In addition, the model that showed the lower R^2 was the model of step 3 ($R^2 = 0.280$), which used only the CRF measure (VO_{2peak}).

The results of the linear regression analyses that had the distance covered in the ISWT as dependent variable are described in Table 4. The independent variable that showed the highest β was the fast gait speed (step 2 and 4). In addition, the independent variable that showed the lower β was the VO_{2peak} (step 3 and 4). The model that showed the highest R^2 was the model of step 4 ($R^2 = 0.567$), however the VO_{2peak} and comfortable gait speed were not significant in this model ($p = 0.981$ and $p = 0.304$, respectively). In addition, the model that showed the lower R^2 was the model of step 3, which used only the CRF measure (VO_{2peak}) ($R^2 = 0.280$).

Discussion

The results of the present study indicated that the walking capacity measures (comfortable and fast gait speed) were those that most strongly explained the distance covered in the 6MWT and in the ISWT in individuals after chronic stroke. This confirms that the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT) can be used to make inferences about the walking capacity of individuals after chronic stroke. In addition, it is important to note that the

CRF measure (VO_{2peak}) was not retained in the models when considered together with the other walking capacity variables. Therefore, when the objective is to make inferences about the CRF outcome in individuals after chronic stroke, it is important to use other alternatives.

A study with a similar objective of the present study was carried out by Tang et al.³⁶ with a sample of individuals after subacute stroke. Tang et al.³⁶ investigated the correlation between the distance covered in the 6MWT and the VO_{2peak} and found a significant and moderate magnitude correlation ($r = 0.56$, $p < 0.001$). The authors also examined the relationships between the gait speed in the 6MWT and the preferred and fast gait speed measured by the Five-meter walk test and found significant and high magnitude correlations ($r = 0.79$, $p < 0.001$ and $r = 0.82$, $p < 0.001$, respectively).³⁶ In addition, the fast gait speed ($r = 0.81$, $p < 0.001$) explained 65% of distance covered in the 6MWT by stepwise multiple regression model.³⁶ These results are similar to the present study: the walking capacity measures showed correlations of greater magnitude with the distance covered in the 6MWT and explained the variability of the distance covered in the 6MWT more than the CRF measure.

Another study with a similar objective of the present study was carried out by Sandroff et al.¹⁷ with a sample of individuals with multiple sclerosis. The authors also performed correlation and linear regression analyses using the distance covered in the 6MWT and walking capacity and CRF measures.¹⁷ The self-selected gait speed was obtained by the 16-foot GAITRite™ (CIR Systems, Inc.) electronic walkway and maximal gait speed was obtained by the Timed 25-foot walk (T25FW).¹⁷ The authors found significant and very high magnitude correlations between distance covered in the 6MWT and self-selected ($r = 0.93$) and maximal gait speed ($r = 0.95$).¹⁷ In addition, the self-selected and maximal gait speed explained 86% and 90%, respectively, of the distance covered in the 6MWT.¹⁷ The authors found a significant and high magnitude correlation ($r = 0.72$, $p < 0.01$) between the distance covered in the 6MWT and VO_{2peak}.¹⁷ In the generated regression models, the VO_{2peak} was either not significant or contributed little to explain the distance covered in the 6MWT.¹⁷ Similar results were found in the present study, confirming that it is possible to make

Table 3. Linear regression analyses: distance covered in the Six-Minute Walk Test as the dependent variable ($n = 50$)

Steps	Independent variables	B	SE	β	p	F	R^2	p
1	Comfortable gait speed	253.590	28.998	0.784	< 0.001	76.478	0.614	< 0.001
2	Fast gait speed	177.180	20.649	0.778	< 0.001	73.629	0.605	< 0.001
3	VO _{2peak}	12.821	2.964	0.530	< 0.001	18.708	0.280	< 0.001
4	VO _{2peak}	3.715	2.349	0.153	0.121	33.591	0.687	< 0.001
	Comfortable gait speed	140.071	46.955	0.433	0.005			
	Fast gait speed	77.847	34.533	0.342	0.029			

Legend: VO_{2peak} - peak oxygen consumption, B - regression coefficient, SE - standard error of regression coefficient, β - standardized regression coefficient, p - significance level, F - F-statistic, R^2 - coefficient of determination.

inferences about the walking capacity of individuals after stroke using the distance covered in the 6MWT.

It was not found any study that has investigated the correlation between the distance covered in the ISWT and other gait speed measures in individuals after stroke. According to the results of the present study, the distance covered in the ISWT showed significant, positive and high magnitude correlations with the walking capacity measures: comfortable gait speed ($r = 0.77$) and fast gait speed ($r = 0.86$). The correlation analyzes between the distance covered in the ISWT and the CRF measure (VO_{2peak}) of individuals after stroke have been described previously as significant, but of low and moderate magnitude.^{14,15} These results are not sufficient to affirm that it is possible to make inferences about the CRF of individuals after stroke using the distance covered in the ISWT. Possibly incorrect inferences about the CRF of these individuals are being made in clinical practice using only these results. The present study carried out linear regression analyzes that presents measures that inform about the behavior of the variability of the dependent variable: the walking capacity measures generated linear regression models with higher R^2 and presented greater β (Table 4). Therefore, it is possible to make inferences about the walking capacity of individuals after chronic stroke using the distance covered in the ISWT. On the other hand, the CRF measure was the one that generated the linear regression model with the lowest R^2 and was the variable that presented the lowest β (Table 4). Therefore, it is not recommended to make inferences about the CRF of individuals after chronic stroke using only the distance covered in the ISWT.

The CRF of individuals after stroke has been frequently evaluated since low CRF levels are associated with limitations to walk²³, limitations to perform activities of daily living³, poor cognitive performance³⁴, and increased risk of death⁷. The gold standard test to assess the CRF, the CPET, has limited clinical applicability.²³ Therefore, previous studies have investigated the correlation between the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT) and the VO_{2peak} in individuals after stroke, and their results are used to justify or to support inferences regarding the

VO_{2peak} . Baert et al.³⁵ investigated the determinants of CRF at 3, 6 and 12 months after stroke. The following determinants were found: knee extensors muscle strength of the nonparetic leg (3, 6 and 12 months after stroke); functional ambulation, body mass index and self-reported measure of health-related quality of life at 12 months after stroke³⁵. Considering all these determinants, it is possible to conclude that the CRF of individuals after stroke is influenced by different factors. Therefore, it is not possible to make inferences about the CRF of individuals after chronic stroke using only the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT).

The results of the present study will contribute to the rehabilitation process of individuals after stroke. Considering that individuals after stroke commonly have walking limitations and reduced CRF, these outcomes are frequently evaluated in clinical practice and are considered goals in the rehabilitation process in this population. Thus, according to the results of the present study, the field tests (6MWT and ISWT) can be used to support inferences regarding the walking capacity of individuals after chronic stroke. However, these field tests (6MWT and ISWT) alone do not provide strong support to make inferences regarding the CRF of these individuals. In addition, it is important to consider that the CRF measure (VO_{2peak}) was one variable that contributed to explain the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT), even if to a lesser extent. Therefore, the CRF should also be considered in research aimed at improving the walking capacity of individuals after chronic stroke.

One of the limitations of the present study refers to the restriction of the generalization of the results presented. In the present study, only individuals after chronic stroke were included. Therefore, future studies should investigate if the distance covered in field tests (6MWT and ISWT) is most strongly explained by walking capacity or CRF measures in individuals at different phases after stroke, such as acute phase. In addition, it is also important to investigate suitable alternatives for making inferences about the CRF of individuals after chronic stroke considering that the gold standard test to assess this outcome has limited clinical applicability.

Table 4. Linear regression analyses: distance covered in the Incremental Shuttle Walking Test as the dependent variable ($n=50$)

Steps	Independent variables	B	SE	β	p	F	R^2	p
1	Comfortable gait speed	386.668	61.743	0.671	< 0.001	39.219	0.450	< 0.001
2	Fast gait speed	302.737	39.021	0.746	< 0.001	60.193	0.556	< 0.001
3	VO_{2peak}	16.953	5.727	0.393	0.005	8.762	0.154	0.005
4	VO_{2peak}	-0.120	4.923	-0.003	0.981	20.040	0.567	< 0.001
	Comfortable gait speed	102.277	98.421	0.177	0.304			
	Fast gait speed	244.152	72.383	0.602	0.002			

Legend: VO_{2peak} - peak oxygen consumption, B - regression coefficient, SE - standard error of regression coefficient, β - standardized regression coefficient, p - significance level, F - F-statistic, R^2 - coefficient of determination.

Conclusions

The results of the present study indicate that the walking capacity measures were those that most strongly explained the distance covered in the 6MWT and the ISWT in individuals after chronic stroke. Therefore, field tests are more suitable for making inferences about the walking capacity of these individuals. In addition, the results also showed that the VO_{2peak} , the measure of CRF, was not able to significantly explain the distance covered in the field tests (6MWT and ISWT). Thus, it is not recommended to use only the distance covered in the field tests for making inferences about the CRF of individuals after chronic stroke.

Funding

This work was supported by the [Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)] under grant [number 001]; [Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)]; [Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)]; and [Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq/UFGM)].

Declaration of Competing Interest

none.

References

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e996. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
- Matsuyama A. Factors associated with the walking ability of hemiplegic stroke patients. *Open J Nurs* 2018;8:14-25. <https://doi.org/10.4236/ojn.2018.81002>.
- Fan Q, Jia J. Translating research into clinical practice: importance of improving cardiorespiratory fitness in stroke population. *Stroke* 2020;51:361-367. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027345>.
- Organização Mundial da Saúde. *Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2015.
- Mehrbholz J, Pohl M, Kugler J, et al. The improvement of walking ability following stroke. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:639-645. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0639>.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-131.
- Medicine ACS. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2018.
- Dunn A, Marsden DL, Barker D, et al. Evaluation of three measures of cardiorespiratory fitness in independently ambulant stroke survivors. *Physiother Theory Pract* 2019;35:622-632. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1457746>.
- Tyson S, Connell L. The psychometric properties and clinical utility of measures of walking and mobility in neurological conditions: a systematic review. *Clin Rehabil* 2009;23:1018-1033. <https://doi.org/10.1177/0269215509339004>.
- Flansbjer UB, Holmlund AM, Downham D, et al. Reliability of gait performance tests in men and women with hemiparesis after stroke. *J Rehabil Med* 2005;37:75-82. <https://doi.org/10.1080/16501970410017215>.
- Kelly JO, Kilbreath SL, Davis GM, et al. Cardiorespiratory fitness and walking ability in subacute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1780-1785. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00376-9](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(03)00376-9).
- Eng JJ, Dawson AS, Chu KS. Submaximal exercise in persons with stroke: test-retest reliability and concurrent validity with maximal oxygen consumption. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:113-118. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00436-2](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(03)00436-2).
- Pang MY, Eng JJ, Dawson AS. Relationship between ambulatory capacity and cardiorespiratory fitness in chronic stroke: influence of stroke-specific impairments. *Chest* 2005;127:495-501. <https://doi.org/10.1378/chest.127.2.495>.
- Quintino LF, Aguiar LT, Brito SAF, et al. Reliability and validity of the incremental shuttle walking test in individuals after stroke. *Top Stroke Rehabil* 2020;01-09. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1818481>.
- Clague-Baker N, Robinson T, Hagenberg A, et al. The validity and reliability of the incremental shuttle walk test and six minute walk test compared to an incremental cycle test for people who have had a mild-to-moderate stroke. *Physiotherapy* 2019;105:275-282. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2018.12.005>.
- Tang A, Sibley KM, Bayley MT, et al. Do functional walk tests reflect cardiorespiratory fitness in sub-acute stroke? *J Neuroeng Rehabil* 2006;3:23. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-3-23>.
- Sandrock BM, Plutti LA, Motl RW. Does the six-minute walk test measure walking performance or physical fitness in persons with multiple sclerosis? *NeuroRehabilitation* 2015;37:149-155. <https://doi.org/10.3233/NRE-151247>.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos IF, et al. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica* 2010;44:559-565. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910201000300021>.
- Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *Int J Stroke* 2017;12:444-450. <https://doi.org/10.1177/1747493017711816>.
- Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:01-07. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1994000100001>.
- Tetzel-Salmela LF, Devaraj R, Olney SJ. Validation of the human activity profile in stroke: a comparison of observed, proxy and self-reported scores. *Disabil Rehabil* 2007;29:1518-1524. <https://doi.org/10.1080/09638280601055733>.
- Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:01-26. <https://doi.org/10.1590/S0006-782X2010000800001>.
- Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol* 2002;28:166-206.
- Pereira DAG, Ribeiro-Samora GA, Alencar MCN, et al. Cardiopulmonary exercise test with ramp protocol in adults

- with heart failure. *Rev Bras Med Esporte* 2012;18:369-372. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922012000600004>.
25. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-381.
 26. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 27. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1428-1446. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150314>.
 28. Salbach NM, O'Brien KK, Brooks D, et al. Considerations for the selection of time-limited walk tests poststroke: a systematic review of test protocols and measurement properties. *J Neurol Phys Ther* 2017;41:03-17. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000159>.
 29. Faria CD, Teixeira-Salmela LF, Neto MG, et al. Performance-based tests in subjects with stroke: outcome scores, reliability and measurement errors. *Clin Rehabil* 2012;26:460-469. <https://doi.org/10.1177/0269215511423849>.
 30. Nascimento LR, Caetano LCC, Freitas D, et al. Different instructions during the ten-meter walking test determined significant increases in maximum gait speed in individuals with chronic hemiparesis. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:122-127. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000008>.
 31. Dobson I, Martin W, Stryhn H. Veterinary Epidemiologic Research. Canada: Charlottetown: University of Prince Edward Island; 2003.
 32. Munro B. Statistical Methods for Health Care Research. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 33. Patterson SL, Forrester LW, Rodgers MM, et al. Determinants of walking function after stroke: differences by deficit severity. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:115-119. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.10.025>.
 34. Boss HM, Van Schaik SM, Witkamp TD, et al. Cardiorespiratory fitness, cognition and brain structure after TIA or minor ischemic stroke. *Int J Stroke* 2017;12:724-731. <https://doi.org/10.1177/1747493017702666>.
 35. Baert I, Vanlandewijck Y, Feys H, et al. Determinants of cardiorespiratory fitness at 3, 6 and 12 months poststroke. *Disabil Rehabil* 2012;34:1835-1842. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.665130>.

SUBMISSION	TITLE	JOURNAL	STATUS	CHARGES
 227255062	Effects of aerobic training on...	Topics in Stroke Rehabilitation	With Journal Administrator	
 SUBMISSION ^ 04 April 2022 Submission Created 04 April 2022 Submission Incomplete 04 April 2022 Manuscript Submitted 04 April 2022 With Journal Administrator CONTACT				

Effects of aerobic training on adipokines in people with chronic stroke

Marcus Vinícius de Oliveira Limones¹, Christina Danielli de Coelho Faria Morais², Daniela Matos Garcia Oliveira³, Larissa Tavares Aguiar⁴, Aline Gonçalves Gomes⁵, Aline Silva de Miranda⁶, Albená Nunes da Silva⁷, Paula Luciana Scalzo^{8*}

¹M.Sc. Program in Neuroscience, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. marcuslimones@hotmail.com +55 31 7509-5446

²Ph.D. Department of Physical Therapy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. chrismoraisf@gmail.com +55 31 9698-2380

³M.Sc. Program in Neuroscience, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. danigarciaol75@gmail.com +55 31 9312-5635

⁴Ph.D. Department of Physical Therapy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. larissatavaresaguiar@gmail.com +55 31 9313-2076

⁵M.Sc. Program in Neuroscience, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. aline.gomes@hotmail.com +55 31 8232-2137

⁶Ph.D. Department of Morphology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. mirandas.aline@gmail.com +55 31 9226-0266

⁷Ph.D. Laboratory of Inflammation and Exercise Immunology, Physical Education School, Federal University of Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais. albenanunes@hotmail.com +55 31 9992-3426

⁸Ph.D. Department of Morphology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. paula@icb.ufmg.br +55 31 98459-6533

*Corresponding Author:

Paula Luciana Scalzo (paula@icb.ufmg.br)

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil

Postal Code: 31270-901 / Tel.: +55 31 34092796 Fax: +55 31 34092770

Conceptualization, Methodology, Supervision: Christina Danielli de Coelho Faria Morais, Paula Luciana Scalzo. **Investigation:** Aline Gonçalves Gomes, Daniela Matos Garcia Oliveira, Larissa Tavares Aguiar, Marcus Vinícius de Oliveira Limones. **Formal analysis:** Aline Silva

de Miranda, Albená Nunes da Silva, Paula Luciana Scalzo. **Resources:** Aline Silva de Miranda, Paula Luciana Scalzo. **Roles/Writing~original-draft:** Marcus Vinicius de Oliveira Limões, Paula Luciana Scalzo. **Writing~review & editing:** Aline Silva de Miranda, Albená Nunes da Silva, Paula Luciana Scalzo.¶

¶

Abstract~¶

Background: A growing body of evidence has pointed out a role for adipokines in stroke development and progression. **Objectives:** This study aimed to investigate the effects of aerobic training on physical functional capacity and adipokines (adiponectin, leptin, resistin) in people with chronic stroke (>6 months). **Methods:** Individuals were randomized into two groups: overground walking at low-intensity (below 40% of the heart rate reserve, HRR) group (LG) and treadmill walking at moderate-intensity (60% - 80% of the HRR) group (MG). All participants performed a 12-week exercise program, three times per week (36 sessions), at 40-minutes duration. Exercise capacity was assessed by the six-minute walk test (6MWT). Blood was collected before and after training. **Results:** Thirty individuals (LG: n=16 and MG: n=14) finished the program. The distance covered in the 6MWT increased significantly after three months in both groups. A positive correlation was found between body mass index and leptin serum levels at baseline. The leptin levels were reduced in the MG group, but not in the LG. The serum levels of adiponectin and resistin did not change. **Conclusions:** Studies have demonstrated the association of leptin levels with a greater risk for stroke, as leptin is normally involved in pro-inflammatory, pro-thrombotic, and atherogenic processes. Physical activity may modify some stroke-associated risk factors, which in turn contribute to decreasing stroke recurrence. In this context, our data indicate that physical activity's beneficial effects on stroke might involve the regulation of leptin levels.¶

Key Words: Stroke, Adipokines, Physical exercise, Adiponectin, Leptin, Resistin.¶

¶

1. Main text introduction¶

Adipokines are adipose tissue (AT) hormones involved in a complex and multidirectional crosstalk between AT and other tissues, thus regulating key physiological processes such as regulation of blood pressure, vascular homeostasis, lipid metabolism, glucose homeostasis, and angiogenesis [1]. A number of adipokines, including adiponectin, leptin, resistin, and other chemical messengers, are linked to inflammation and the inflammatory response [2].¶

A growing body of evidence has pointed out a role for adipokines in stroke development and progression [3-7]. Adipokines are involved in metabolic, inflammatory and immunological processes [8] that underlie conditions like hypertension, diabetes, obesity, and heart diseases, all of which common risk factors for stroke [8,9]. For instance, leptin displays pro-inflammatory properties. High levels of leptin induce the release of inflammatory cytokines like interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) by monocytes and macrophages [12]. This adipokine and its mRNA expression in adipocytes are strongly associated with the percentage of body fat and body mass index (BMI), which is a risk factor for stroke [12,13]. Resistin is suggested to be an important link between obesity, insulin resistance and diabetes [14], and also exhibits pro-inflammatory effects [15]. Conversely, adiponectin is considered an anti-atherosclerotic factor since it acts as an endogenous antithrombotic agent and inhibits macrophages activation and foam cells accumulation [10]. It is also involved in the regulation of cytokine profile and immune cell production, presenting anti-inflammatory and immune regulatory effects [11].¶

In this context, interventions that modulate adipokines levels might be a potential strategy to modify stroke-associated risk factors and recurrence [16]. It has been reported that physical activity improves health by modulating adipokines concentration [17-19]. A recent review revealed that acute and chronic exercise regulate the activity of adipokines, such as adiponectin and leptin, in individuals with overweight/obesity [19]. However, confounding

factors, such as frequency, intensity, time and type of exercise, hampered strength conclusions [19].

To the best of our knowledge, there are no data available regarding the relationship between physical activity and adipokines in victims of stroke. Herein, we aimed to investigate the effect of a 12-weeks low- and moderate-intensity aerobic exercise on physical functional capacity and adipokines (adiponectin, leptin and resistin) levels in individuals diagnosed with chronic stroke.

2. Materials and methods

2.1. Study Design

This study is an offshoot of a larger study approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais. Written informed consent was obtained from each participant before entering the study.

2.2. Participants

Individuals in the chronic phase after stroke were recruited from different settings (academic, general community, health centers and research groups) in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil and were contacted personally. Participants were included if they were 20 years or older, had diagnosis of chronic stroke (>6months), were inactive or insufficiently active according to the Centers for Disease Control and Prevention, were able to walk independently with assistive devices if necessary for at least 10 minutes, and had written medical permission for physical activity. The exclusion criteria were cognitive impairments according to the Mini-Mental State Exam cut-off score [21], language impairments (comprehensive aphasia), pain and/or adverse health conditions which may interfere with the performance of the intervention, and patients on medication or who had inflammatory and autoimmune diseases that could interfere with adipokines levels.

2.3. Measures and Procedures

¶

5¶

Initially, demographic and clinical data, such as sex, age, years of schooling and time of stroke, were obtained for characterization purposes. A six-minute walk test (6MWT) was used to assess the functional capacity, which is sensitive enough to detect changes as a result of rehabilitation interventions in individuals with stroke [22]. This has a high test-retest reliability to assess individuals with stroke and is used for diverse populations. Participants are instructed to walk along a 30-m corridor and to cover the maximum distance possible over six minutes, taking rests as need. The participants receive standardized verbal encouragement at each minute and the maximum distance covered, in meters, are recorded.¶

2.4. Intervention¶

Participants were randomly assigned to one of the two groups: a low-intensity exercise group (LG) or a moderate-intensity exercise group (MG). The intervention was conducted three 40-minute exercise session for 12 weeks in groups of 2-4 participants. The resting heart rate (RHR) before each training session and the peak heart rate (HR peak) achieved during the maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) were used to define the target heart rate zone, according to the following formula: $\% (HR_{peak} - RHR) + RHR$. The maximal CPET was performed on a treadmill with a progressive ramp protocol [23]. Vital signs (heart rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation), and the rate of perceived exertion (RPE) were monitored immediately before, during, and after the intervention sessions. HR was continuously monitored.¶

LG performed five minutes of warm-up walking at a comfortable speed on the ground. Then, they walked for 30 minutes at intensity below 40% of the HRR, which was continuously monitored by the therapists [24]. Finally, participants walked for five minutes at a comfortable speed for cooling.¶

MG performed five minutes of warm-up walking at a comfortable speed on the treadmill. Then, they received verbal encouragement in order to achieve 60%–80% of the HRR and had to try to maintain it for 30 minutes [24]. Finally, participants walked for five minutes

Initially, demographic and clinical data, such as sex, age, years of schooling and time of stroke, were obtained for characterization purposes. A six-minute walk test (6MWT) was used to assess the functional capacity, which is sensitive enough to detect changes as a result of rehabilitation interventions in individuals with stroke [22]. This has a high test-retest reliability to assess individuals with stroke and is used for diverse populations. Participants are instructed to walk along a 30-m corridor and to cover the maximum distance possible over six minutes, taking rests as need. The participants receive standardized verbal encouragement at each minute and the maximum distance covered, in meters, are recorded.¶

2.4. Intervention¶

Participants were randomly assigned to one of the two groups: a low-intensity exercise group (LG) or a moderate-intensity exercise group (MG). The intervention was conducted three 40-minute exercise session for 12 weeks in groups of 2-4 participants. The resting heart rate (RHR) before each training session and the peak heart rate (HR peak) achieved during the maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) were used to define the target heart rate zone, according to the following formula: $\% (HR_{peak} - RHR) + RHR$. The maximal CPET was performed on a treadmill with a progressive ramp protocol [23]. Vital signs (heart rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation), and the rate of perceived exertion (RPE) were monitored immediately before, during, and after the intervention sessions. HR was continuously monitored.¶

LG performed five minutes of warm-up walking at a comfortable speed on the ground. Then, they walked for 30 minutes at intensity below 40% of the HRR, which was continuously monitored by the therapists [24]. Finally, participants walked for five minutes at a comfortable speed for cooling.¶

MG performed five minutes of warm-up walking at a comfortable speed on the treadmill. Then, they received verbal encouragement in order to achieve 60% - 80% of the HRR and had to try to maintain it for 30 minutes [24]. Finally, participants walked for five minutes

at a comfortable speed to cool down. The intensity was defined by HR and the rate of perceived exertion (RPE). The progression of the training load was adjusted according to the individual capacity, and the slope of the treadmill was 0°.

2.5. Blood Collection and Measurement of Adipokines Serum Concentration

Blood samples were collected pre- and post-intervention from the antecubital vein by venipuncture using dry vacuum tubes (BD Vacutainer Serum). Serum was obtained by the centrifugation of blood (2,000 g for 10 minutes, 4°C), which had been left to coagulate for at least 1 hour at room temperature. All serum samples were stored at -80°C until analysis. All procedures and analysis were performed at the Neurobiology Laboratory from the Morphology Department at the Biological Science Institute at the Federal University of Minas Gerais, Brazil.

Adipokines were measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) according to the procedures supplied by the manufacturer (DuoSet Kits, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). All samples were assayed in a single experiment to avoid inter-assay variation. The detection limit was 125 pg/ml for adiponectin and 62.5 pg/ml for resistin and leptin. The results were expressed as pg/ml.

2.6. Statistical Analyses

The Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the data. Quantitative variables were described as mean and standard deviation (SD). Categorical variables were described by absolute and relative frequency. Independent samples t-test or Mann-Whitney U-test were used to compare clinical characteristics between the groups (LG vs. MG). Paired t-test was used to investigate the effect of exercise (pre- vs. post-exercise) on 6MWT and adipokines serum levels. Pearson correlation coefficient was used to examine the relationship between clinical variables and adipokine levels. The magnitudes of the significant correlations were classified as follows: 0-0.25 very low; 0.26-0.49 low; 0.50-0.69 moderate; 0.70-0.89 high; and 0.90-1.00 very high [25]. Statistical analyses were performed using SPSS software, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and the level of significance was $\alpha = 0.05$.

¶

7¶

3. Results¶

After recruitment and evaluation of the inclusion criteria, 55 individuals with chronic stroke were physically screened. Of these, nine were excluded because they were unable to perform the cardiorespiratory test, eight presented disorders, including inflammatory ones, which precluded participation in the study; and six declined to participate in the study. Thus, 32 individuals with chronic stroke participated in this study. However, two participants in the MG abandoned the study at the beginning (Figure 1). Sociodemographic and clinical data of are described in Table 1.¶

In summary, the sample had an average of 52 ± 9 years, and most of the participants in both groups were male. The average time from stroke was 4 years (six months to 21 years). No significant difference among groups was detected at baseline for any clinical characteristics, including gender, age, BMI, comorbidities, type, and time of stroke. Adipokines were also similar among groups (adiponectin, $p=0.772$; leptin, $p=0.695$, and resistin, $p=0.937$).¶

Physical functional capacity (6MWT) increased significantly from baseline in both groups after 12-week aerobic training: LG (before = 365 ± 89 m; after = 392 ± 90 m; $p=0.017$) and MG (before = 324 ± 84 m; after = 393 ± 109 m; $p=0.002$). The distance covered at 6MWT did not correlate with adipokines serum levels at baseline.¶

There was a moderate magnitude correlation between BMI and leptin serum levels ($r=0.696$, $p=0.006$), but there was no correlation for adiponectin and resistin. Significant reductions from baseline were observed for leptin serum levels ($p=0.017$) in MG, but there was no difference for adiponectin, and resistin (Table 2). In addition, adiponectin/leptin ratio was modified in this group ($p=0.034$), with a greater ratio before the training.¶

¶

4. Discussion¶

To the best of our knowledge, this is the first study that investigated the effect of low- and moderate-intensity aerobic training on physical functional capacity and adipokines in

individuals with chronic stroke. Both groups demonstrated increased physical functional capacity, as measured by the 6MWT after 12 weeks of training. A systematic review revealed that cardiorespiratory training in several intensities determines the increase in the ability to walk [26], including in stroke survivors [27]. It is important to highlight that individuals with chronic stroke had to be sedentary or insufficiently active to participate in the current study. However, we did not find association between 6MWT and adipokines.¶

Although our findings showed an increase in the distance covered by both groups, only moderate-intensity aerobic training reduced leptin levels and adiponectin/leptin ratio. These results corroborate Balducci et al. (2010) [28] and Ihalainen et al. (2018) [29] that showed a reduction in leptin concentration in individuals with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome, and healthy young adult male, respectively. In the first study, the authors divided the patients in one of four groups: sedentary control group, low-intensity aerobic training, high-intensity aerobic training at 70% to 80% of VO_{2max} , and high-intensity aerobic training associated with resistance training at 80% of VO_{2max} . Reduction in leptin levels was observed in the last two groups after 12 months of training [28]. Ihalainen et al. (2018) submitted healthy men to aerobic and resistance training consecutively in the same training session or on alternating days for 24 weeks, and observed reductions in leptin [29]. In fact, exercises at moderate- and high-intensity loads are recommended to contribute with the body fat reduction, and improvement in the anti-inflammatory profile [30].¶

Moreover, our findings showed a positive association between leptin serum level and BMI at baseline. According to the literature, leptin levels increase with obesity and correlate significantly with body fat percentage which has been identified as one of the most important risk factors for developing cardiovascular diseases such as stroke [31]. The increase of one unit in the BMI is associated with 6% risk for stroke [31]. Then, leptin serum levels reduction after a moderate-intensity aerobic training in individuals with chronic stroke may decrease the risk of a new event. It is important to consider the risk of recurrent stroke which is 10% at the

¶

9¶

acute/subacute phase and 21% within one year at the chronic phase (>6 months following stroke) [32]. Although there has been a decline in mortality rates, stroke is still the leading cause of disability in the world, which causes a considerable economic and social impact [33].¶

Conversely, there was no change in adiponectin and resistin for both groups. Systematic reviews have shown that exercise increases serum adiponectin level, including childhood obesity [34], overweight and obese individuals [35] and prediabetic and diabetic individuals [36]. Differences in the protocols applied, as well as in the clinical conditions can be explained our results [37-39]. Resistin is an important pro-inflammatory mediator, with pro-atherogenic properties and able to induce platelet aggregation and increased expression of adhesion molecules [40]. This adipokine is also associated with obesity, body fat percentage and waist circumference [40], which in turn may contribute to increased risk for stroke. However, results are conflicting regarding resistin peripheral levels [41], with studies showing decreased [42], no change [43], or increased [44] concentrations.¶

We are aware of the study potential limitations. The first is the small sample size and the great variation of time after the first stroke. Second, BMI and abdominal circumference were not evaluated after 12-week aerobic training. However, the strengths of this study were that both groups were similar regarding sociodemographic and clinical conditions at baseline as well as regarding the adipokines serum levels. Further studies are necessary to establish whether exercise-related changes on adipokines concentrations may affect in stroke outcomes, risk of recurrent stroke, and other medical conditions often reported in this population. The molecular mechanisms underlying the anti-inflammatory effects of exercise and the site(s) where this action is predominantly exerted remains also to be further explored in the context of stroke.¶

¶

Acknowledgments¶

The author wishes to thank FAPEMIG for financial support. Aline Gonçalves Gomes and Larissa Tavares Aguiar have a FAPEMIG scholarship.¶

10

¶

¶

The authors declare that there is no conflict of interest ¶

¶

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request ¶

¶

References ¶

[1] T. Romacho, M. Elsen, D. Röhrborn, J. Eckel, Adipose tissue and its role in organ crosstalk, *Acta Physiol.* 210 (2014) 733–753. <https://doi.org/10.1111/apha.12246>. ¶

¶

[2] R. Paucci, F. Busolo, A. Sharma, G. Colonna, G. Castello, S. Costantini, Functional and structural features of adipokine family, *Cytokine*, 61 (2013) 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.036>. ¶

¶

[3] E. Kantorová, L. Jesenská, D. Čierny, K. Zelenák, Š. Sivák, M. Stančík, P. Galajda, V. Nosál, E. Kurča, The intricate network of adipokines and stroke, *Int. J. Endocrinol.* 2015, 2015-967698. doi:10.1155/2015/967698. Epub 2015 Dec 10. ¶

¶

[4] C. Savopoulos, K. Michalakis, M. Apostolopoulou, A. Miras, A. Hatzitolios, Adipokines and stroke: A review of the literature, *Maturitas*, 70 (2011) 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.09.002>. ¶

¶

[5] J. Sierra-Johnson, A. Romero-Corral, F. Lopez-Jimenez, A.S. Gami, F.H.S. Kuniyoshi, R. Wolk, V.K. Somers, Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population, *Am. J. Cardiol.* 100 (2007) 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.088>. ¶

¶

[6] W.J. Tu, H.C. Qiu, Y.K. Liu, Q. Liu, X. Zeng, J. Zhao, Elevated levels of adiponectin associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events and mortality risk in ischemic stroke, *Cardiovasc. Diabetol.* 19 (2020) 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01096-3>. ¶

¶

[7] H. Osawa, Y. Doi, H. Makino, T. Ninomiya, K. Yonemoto, R. Kawamura, J. Hata, Y. Tanizaki, M. Iida, Y. Kiyohara, Diabetes and hypertension markedly increased the risk of

ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 8 (2009) 1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-60>. ¶

¶

[8] F. Lago, C. Dieguez, J. Gómez-Reino, O. Gualillo, Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3 (2007) 716-724. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0674>. ¶

¶

[9] M. Fasshauer, M. Blüher, Adipokines in health and disease, *Trends Pharmacol. Sci.* 36 (2015) 461-470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>. ¶

¶

[10] J. Gairola, R. Kler, M. Modi, D. Khurana, Leptin and adiponectin: Pathophysiological role and possible therapeutic target of inflammation in ischemic stroke. *Rev. Neurosci.* 28 (2017) 295-306. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0055>. ¶

¶

[11] H. Fang, R.L. Judd, Adiponectin regulation and function. *Compr. Physiol.* 8 (2018) 1031-1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>. ¶

¶

[12] S. Pereira, D.L. Cline, M.M. Glavas, S.D. Covey, T.J. Kieffer, Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr. Rev.* 42 (2021) 1-28. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>. ¶

¶

[13] M. Zarrati, E. Salehi, E. Razmpoosh, R.S. Shoormasti, M.J. Hosseinzadeh-attar, F. Shidfar, Relationship between leptin concentration and body fat with peripheral blood mononuclear cells cytokines among obese and overweight adults. *Ir. J. Med. Sci.* 186 (2017) 133-142. <https://doi.org/10.1007/s11845-016-1454-2>. ¶

¶

[14] A. Rava, A. Pihlak, T. Kums, P. Purge, M. Pääsuke, J. Jürimäe, Resistin concentration is inversely associated with objectively measured physical activity in healthy older women. *Aging Clin. Exp. Res.* 32 (2020) 475-481. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01222-6>. ¶

¶

[15] S. Verma, S.H. Li, C.H. Wang, P.W.M. Fedak, R.K. Li, R.D. Weisel, D.A.G. Mickle, Resistin promotes endothelial cell activation: Further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 108 (2003) 736-740. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000084503.91330.49>. ¶

¶

¶

[16] A.K. Boehme, C. Ezenwa, M.S.V. Elkind, Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ. Res.* 120 (2017) 472-495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>. ¶

¶

[17] F. Magkos, G. Fraterrigo, J. Yoshino, C. Luecking, K. Kirbach, S.C. Kelly, L. de Las Fuentes, S. He, A.L. Okunade, B.W. Patterson, S. Klein, Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab.* 23 (2016) 591-601. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.005>. ¶

¶

[18] S. Lee, F. Norheim, T.M. Langleite, H.L. Gulseth, K.I. Birkeland, C.A. Drøyen, Effects of long-term exercise on plasma adipokine levels and inflammation-related gene expression in subcutaneous adipose tissue in sedentary, dysglycaemic, overweight men and sedentary normoglycaemic men of healthy weight. *Diabetologia* 62 (2019) 1048-1064. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4866-5>. Epub 2019 Apr 22. ¶

¶

[19] A. Saeidi, M.M. Haghighi, S. Kolahdoust, A. Daraei, A.B. Abderrahmane, M.F. Essop, I. Laher, H. Zouhal, The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: A narrative review. *Obes. Rev.* 2021;22:1-32. <https://doi.org/10.1111/obr.13090>. ¶

¶

[20] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Physical activity trends—United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001, pp. 166-169. PMID: 11393487. ¶

[21] P.H. Bertolucci, S.M. Brucki, S.R. Campacci, Y. Juliano, The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq. Neuropsiquiatr.* 52 (1994) 1-7. PMID: 8002795. ¶

¶

[22] A. Macchiavelli, A. Giffone, F. Ferrarello, M. Paci, Reliability of the six-minute walk test in individuals with stroke: systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 42 (2021) 81-87. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04829-0>. ¶

¶

[23] D.A.G. Pereira, G.A.R. Samora, M.C.N. Alencar, D.S.R. Vieira, V.F. Parreira, L.S.M. Pereira, R.R. Britto, Cardiorespiratory exercise test with ramp protocol in adults 683 with heart failure. *Rev. Bras. Med. Esporte* 18 (2012) 369-372. ¶

¶

- [24] N.F. Gordon, M. Gulianick, F. Costa, G. Fletcher, B.A. Franklin, E.J. Roth 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 Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation*. 109 (2004) 2031-2041. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000126280.65777.A4>.
- [25] M. Johnson, K.A. Maher. *Statistical methods for health care research*, 1996. <https://doi.org/10.1097/00001610-199607000-00010>.
- [26] R.N. Sultana, A. Sabag, S.E. Keating, N.A. Johnson, The effect of low-volume high-intensity interval training on body composition and cardiorespiratory fitness: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 49 (2019) 1687-1721. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01167-w>.
- [27] D.H. Saunders, M. Sanderson, S. Hayes, M. Kilrane, C.A. Greig, M. Brazzelli, G.E. Mead, Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 (2016) CD003316 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003316.pub6>.
- [28] S. 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. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 20 (2010) 608-617. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.04.015>.
- [29] J.K. Ihalainen, M. Schumann, D. Eklund, M. Härmäläinen, E. Moilanen, G. Paulsen, K. Häkkinen, A.A. Mero, Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 28 (2018) 40-47. <https://doi.org/10.1111/sms.12906>.
- [30] K.M. Beavers, T.E. Brinkley, B.J. Nicklas. Effect of exercise training on chronic inflammation, *Clin. Chim. Acta.* 411 (2010) 785-793. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.02.069>.

- [31] T. Kurth, T. J.E. Buring, Body mass index and risk of stroke in women. *Cardiol. Rev.* 23 (2006) 29-32.
- [32] P. Couillard, A.Y. Poppe, S.B. Coutts, Predicting recurrent stroke after minor stroke and transient ischemic attack. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 7 (2009) 1273-1281. <https://doi.org/10.1586/erc.09.105>.
- [33] GBD 2016 Global Stroke Collaborators, Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18 (2019) 439-458. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30034-1).
- [34] A. García-Hermoso, R.J.M. Ceballos-Ceballos, C.E. Poblete-Aro, A.C. Hackney, J. Mota, R. Ramírez-Vélez, Exercise, adipokines and pediatric obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Obes.* 41 (2017) 475-482. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.230>.
- [35] N. Yu, Y. Ruan, X. Gao, J. Sun, Systematic review of randomized, controlled trials on the effect of exercise on serum leptin and adiponectin in overweight and obese individuals. *Horm. Metab. Res.* 49 (2017) 164-173. <https://doi.org/10.1055/s-0042-121605>. Epub 2017 Mar 1.
- [36] T. Becic, C. Studenik, G. Hoffman, Exercise increases adiponectin and reduces leptin levels in prediabetic and diabetic individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med. Sci. (Basel)* 6 (2018) 97. <https://doi.org/10.3390/medsci6040097>.
- [37] N. Ilhan, S. Susam, O. Canpolat, O. Belhan, The emerging role of leptin, Adiponectin and Visfatin in Ischemic/Hemorrhagic stroke. *Br. J. Neurosurg.* 33 (2019) 504-507. <https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1578862>.
- [38] M. Cushman, T.E. Rohan, A.P. McGinn, Results from the Women's Health Initiative 42 (2014) 1813-1820. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.607853>. Resistin.
- [39] W.G. Hornsby, G.G. Haff, D.G. Suarez, M. Ramsey, N.T. Triplett, J.P. Hardee, M.E. Stone, M.H. Stone, Alterations in adiponectin, leptin, resistin, testosterone, and cortisol across eleven weeks of training among division one collegiate throwers: A preliminary study. *J. Funct. Morphol. Kinesiol.* 5 (2020) 1-14. <https://doi.org/10.3390/jfmk5020044>.

- [40] J.L. Fargnoli, Q. Sun, D. Olenczuk, L. Qi, Y. Zhu, F.B. Hu, Mantzoros, 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. *Eur. J. Endocrinol.* 162 (2010) 281-288. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0555>.
- [41] P. Codoñer-Franch, E. Alonso-Iglesias, Resistin: Insulin resistance to malignancy, *Clin. Chim. Acta.* 438 (2015) 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.043>.
- [42] A.M. Gonzalez-Gil, L. 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.* 12 (2020) 1899. <https://doi.org/10.3390/nu12061899>.
- [43] C. Cobbold, Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: Is resistin involved? *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 59 (2019) 290-297. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.18.08258-0>.
- [44] Y. Hayashino, J.L. Jackson, T. Hirata, N. Fukumori, F. Nakamura, S. Fukuhara, S. Tsujii, H. Ishii, 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.* 63 (2014) 431-440. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.018>.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBICO NOS NÍVEIS DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E NEUROTÓXICOS E NA CAPACIDADE FUNCIONAL DE INDIVÍDUOS APÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Pesquisador: PAULA LUCIANA SCALZO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03968712.7.0000.5149

Instituição Proponente: PRÓ REITORIA DE PESQUISA (UFMG)

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 154.906

Data da Relatoria: 27/11/2012

Apresentação do Projeto:

O acidente vascular encefálico (AVE) corresponde à segunda causa de mortalidade no mundo e é a principal causa de incapacidade em adultos acima de 50 anos. É uma síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas neurológicos, de instalação aguda e com duração superior a 24 horas, secundários à perda de função cerebral focal, causada por um distúrbio na circulação cerebral de origem isquêmica ou hemorrágica. O AVE isquêmico corresponde a aproximadamente 80% dos casos e é decorrente de mecanismos trombóticos ou embólicos. Etiologicamente, a aterosclerose tem destaque, principalmente de grandes artérias, sobretudo a artéria carótida interna (ACI) e a artéria cerebral média (ACM). Estudos têm demonstrado a participação de vias inflamatórias e mediadores inflamatórios nas doenças cerebrovasculares que são liberadas na circulação sanguínea. Mensurações de proteínas derivadas do cérebro na circulação sanguínea podem ser utilizadas como marcadores.

Além dos diferentes prejuízos sensório-motores, ocorre importante descondição físico que limita a realização de atividades funcionais e a participação social. Tem sido bem documentado que a atividade física pode influenciar positivamente os fatores de risco nas doenças cerebrovasculares e como estes mecanismos de proteção atuam são de extrema importância.

Este projeto trata-se de um ensaio clínico que será realizado no Ambulatório de Neurologia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte. Serão recrutados 30 indivíduos após seis meses de AVE, com déficit motor contralateral à lesão encefálica, capazes de caminhar

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Andar 30305

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.279-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945 **Fax:** 3134-0945 **E-mail:** cep@ppq.ufmg.br; cep@reitoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



independentemente sem o uso de dispositivo de auxílio e com função cognitiva. Serão aplicados instrumentos para avaliação cognitiva, do nível de independência funcional, testes funcionais, bem como avaliação afetiva e de qualidade de vida antes e após um treinamento físico. O programa de atividade física será realizado durante um ano, e serão realizadas reavaliações mensalmente. O programa de treinamento aeróbico terá duração de 12 semanas, totalizando 36 sessões, 3 vezes por semana. Cada sessão consistirá de cinco minutos de aquecimento (warm up), 40 minutos de atividade aeróbica (caminhada e exercícios livres de membros superiores e inferiores) e cinco minutos de recuperação (cool down) como preconizado pelo American College of Sports Medicine. No período de aquecimento e recuperação, a frequência cardíaca será mantida em até 60% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade. Durante a atividade aeróbica, será mantida entre 65 a 80% da frequência cardíaca máxima. Para garantir isso, serão utilizados aparelhos cardiofrequencímetros. A frequência cardíaca e pressão arterial serão mensuradas no início e no final de cada sessão. Os pacientes serão submetidos à avaliação clínica e coleta de material biológico (sangue) antes e após o treinamento aeróbico, que serão realizados no Ambulatório de Neurologia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte. As análises das amostras de material biológico serão realizadas no Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do ICB/UFMG. Serão excluídos os indivíduos com história de condição cardíaca que limita atividade física, relato de queda resultante de torção ou desmaio dentro dos prévios dois meses e ter histórico de doenças que possam afetar significativamente os parâmetros imunológicos avaliados (processos inflamatórios, doenças auto-imunes, neoplasias).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o efeito de um programa de treinamento aeróbico sobre os níveis de mediadores inflamatórios e neurotróficos, parâmetros motores e funcionais em indivíduos que sofreram acidente vascular encefálico.

Objetivo Secundário:

Avaliar o efeito de um programa de treinamento aeróbico nos parâmetros motores e funcionais através de testes específicos em indivíduos que sofreram acidente vascular encefálico após a intervenção; Avaliar o efeito de um programa de treinamento aeróbico nos níveis de mediadores inflamatórios e neurotróficos no soro desses indivíduos; Correlacionar as medidas motoras e funcionais com os níveis de mediadores inflamatórios e neurotróficos após a intervenção.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes poderão apresentar mal-estar durante a coleta de material biológico, assim como o treinamento aeróbico. Para isso, sempre haverá um profissional da área de saúde capacitada para

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Adm 51 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945

Fax: 3134-0945

E-mail: coep@pppq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



atendimento no local e quando necessário, o atendimento médico de urgência será acionado. Durante todo o procedimento, os níveis pressóricos, a saturação de oxigênio e a frequência cardíaca serão monitoradas.

Benefícios:

Melhora dos parâmetros motores e funcionais de indivíduos que sofreram AVE, e possivelmente, de mediadores inflamatórios e neurotróficos, mediante a realização sistematizada de um protocolo de treinamento aeróbico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é relevante, exequível e justificado. Está bem fundamentado e os sujeitos da pesquisa, critérios de exclusão e inclusão, TCLE e o processo de análise e tratamento dos dados estão bem descritos. O estudo permitirá a busca de tratamentos e prevenções de isquemia cerebral e suas consequências, trazendo assim, benefícios à sociedade, aos indivíduos e à saúde pública.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

TCLE para os sujeitos que serão recrutados

Folha de Rosto

Parecer consubstanciado da Câmara Departamental e Morbiologia - ICB

Parecer da chefe do Ambulatório de Neurologia do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte

Anuência do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte

Recomendações:

Diante do exposto, s.m.j., sou pela aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º And 31205

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945

Fax: 3134-0945

E-mail: conep@pppq.ufmg.br; conep@vetoria.ufmg.br

