

Artigo de Revisão

Relação do hormônio irisina liberado durante o exercício físico e a doença de Alzheimer: uma revisão da literatura*Relationship of the hormone irisin released during physical exercise and Alzheimer's disease: a literature review*

Gabriela Carlin Gonçalves¹, Laís Helena Venturelli², Lara Magioli Cadan Sarmiento³, Layla Bertozzi⁴, Liliane Risetto Joaquim⁵, Sandro Othávio de Carvalho Abrantes⁶, João Gabriel Pacetti Capobianco⁷

Gonçalves GC, Venturelli LH, Sarmiento LMC, Bertozzi L, Joaquim LR, Abrantes SOC, Capobianco JGP. Relação do hormônio irisina liberado durante o exercício físico e a doença de Alzheimer: uma revisão da literatura / *Relationship of the hormone irisin released during physical exercise and Alzheimer's disease: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2023 jan.-fev.;102(1):e-194527.

RESUMO: Com o aumento no número de idosos, observa-se também um aumento no aparecimento de algumas doenças, como a Doença de Alzheimer, caracterizada pela deterioração dos neurônios, com consequentes perdas significativas nas funções cerebrais. Durante o exercício físico, ocorre a liberação de mioquinas, dentre elas a irisina, produzida e ativada pelos músculos esqueléticos, promovendo efeitos benéficos na função cognitiva e na plasticidade geral do cérebro. Sendo assim, os exercícios físicos são um dos fatores conhecidos por retardar a neurodegeneração, desempenhando papel importante na vida dos idosos. Assim, este trabalho constitui uma revisão sistemática que busca apontar os benefícios trazidos pela prática de exercícios físicos na prevenção da patologia em questão.

Palavras-chave: Irisina; Doença de Alzheimer; Exercícios físicos.

ABSTRACT: The growing population of elderly people has increased the number of diseases, such as Alzheimer's Disease, which is characterized by the deterioration of neurons and significant losses in brain functions. During physical exercises, myokines are released, including Irisin (produced and activated by skeletal muscles), promoting beneficial effects on cognitive function and general brain plasticity. Therefore, physical exercises are one of the factors known for delaying the neurodegeneration process, and plays an important role in the lives of the elderly. Thus, the present work is a systematic review that seeks to point out the benefits brought by the practice of physical exercise in preventing the pathology in question.

Keywords: Irisin; Alzheimer's Disease; Physical exercise.

1. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Departamento de Medicina. <https://orcid.org/0000-0001-7973-6253>. E-mail: gabicarlin@hotmail.com
 2. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Departamento de Medicina. <https://orcid.org/0000-0002-2034-3065>. E-mail: laventurelli@hotmail.com
 3. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Departamento de Medicina. <https://orcid.org/0000-0002-1161-7765>. E-mail: lara.sarmiento99@gmail.com
 4. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Departamento de Medicina. <https://orcid.org/0000-0003-1751-5038>. E-mail: laylabertozzi1@gmail.com
 5. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Departamento de Medicina. <https://orcid.org/0000-0003-2264-3632>. E-mail: liliane_08joaquim@hotmail.com
 6. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Departamento de Medicina. <https://orcid.org/0000-0003-2459-9217>. E-mail: othavio_abrantes@hotmail.com
 7. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Departamento de Medicina. <https://orcid.org/0000-0003-2626-3880>. E-mail: joao20_03@hotmail.com
- Endereço para correspondência:** Layla Bertozzi. Rua dos Expedicionários, 243, Apart. 61, Poços de Caldas, MG. E-mail: laylabertozzi@gmail.com

INTRODUÇÃO

O número de idosos vem crescendo em todo o mundo devido ao aumento da expectativa de vida da população em geral. Concomitantemente, observa-se um incremento no aparecimento de doenças características do avanço da idade, destacando-se a doença de Alzheimer¹.

ADA decorre da deterioração dos neurônios, que são estruturas fundamentais para que ocorra o processamento de informações no sistema nervoso. Depósitos fibrilares amiloidais são encontrados nas paredes dos vasos sanguíneos, em associação com diferentes tipos de placas senis e acúmulo de proteína TAU. Ocorre, então, formação de novelos neurofibrilares, inflamação e perda neuronal e sináptica². O acúmulo extracelular do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e a deposição da proteína TAU no interior da soma dos neurônios ocasionam desestruturação e morte celular³.

Alguns estudos vêm sendo desenvolvidos na intenção de mostrar os benefícios do exercício físico para a saúde mental, visto que, durante sua realização, ocorre um aumento de neurotransmissores, os quais atuam na manutenção das funções cognitivas dos idosos¹. Tal fato pôde ser ainda mais evidenciado durante a pandemia do Covid-19. Segundo um estudo da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto (EEFERP) da USP, os indivíduos que praticaram atividades físicas conseguiram suportar melhor a ansiedade e o estresse durante a quarentena⁴.

Durante a realização de exercícios físicos, ocorre a liberação de mioquinas na corrente sanguínea por meio da atividade endócrina da contração das fibras musculares, promovendo efeitos positivos na função cognitiva e na plasticidade geral do cérebro, retardando ou inibindo o surgimento de doenças neurodegenerativas⁵.

A irisina é uma mioquina codificada pelo gene *FNDC5* e está envolvida no escurecimento de tecido adiposo branco, cuja função é parecida com a do tecido adiposo marrom, em um processo que favorece o gasto de energia, tornando a irisina um agente endógeno terapêutico para doenças metabólicas. Os benefícios fisiológicos da irisina são observados pelo fato de que os níveis circulantes se relacionam positivamente com a massa muscular esquelética e com a capacidade aeróbia. Além disso, exercícios físicos, tanto agudos como crônicos, aumentam a liberação de irisina no sangue⁵.

A irisina possui destaque dentre as mioquinas, tendo sua liberação induzida pelo exercício físico após a clivagem da fibronectina do tipo III. Tal hormônio é capaz de proteger o hipocampo, região relacionada ao aprendizado e à memória, ao estimular a expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Ademais, a irisina atua promovendo um aumento na termogênese e no consumo de energia do

tecido adiposo por meio da transformação do tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom⁵.

Como o hipocampo é uma região do cérebro envolvida centralmente no aprendizado e na memória, esse efeito favorável da irisina pode inibir ou protelar o surgimento de doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Além disso, os fatores envolvidos na formação da irisina parecem suprimir a agregação de β -amiloide, que é a marca patológica dessa afecção⁶.

Foi relatado que os efeitos benéficos específicos do exercício no cérebro incluem aumentos no volume e no fluxo sanguíneo do hipocampo em humanos, mudanças morfológicas nos dendritos e espinhas dendríticas, ampliação da plasticidade das sinapses e, o mais relevante, neurogênese no giro denteado em vários modelos de exercícios de camundongos. A neurogênese no cérebro adulto é observada em somente duas áreas, e o giro denteado do hipocampo é uma delas. O exercício é um dos poucos estímulos conhecidos dessa neurogênese. O hipocampo é uma das áreas cerebrais mais beneficiadas pelo exercício físico, uma vez que ocorre diminuição da neuroinflamação, além do aumento do fluxo sanguíneo⁵.

Portanto, como a irisina transforma o tecido adiposo branco em marrom, que é um tecido com maior termogênese, esse processo gera energia para o organismo, aumentando o fluxo sanguíneo do hipocampo, promovendo, também, uma neurogênese e reduzindo a neuroinflamação pela liberação dos fatores neurotróficos como BDNF⁵.

O hormônio aumenta o metabolismo energético e regula a homeostase da glicose e a resistência à insulina, fator de risco para a DA, podendo contribuir para a melhora da neuropatia, reduzindo a neuroinflamação e aumentando as funções sinápticas no cérebro⁷.

Uma outra abordagem interessante refere-se à lipidômica, uma vez que o cérebro é altamente enriquecido em lipídios e a cessação da homeostase lipídica está relacionada a distúrbios neurológicos, bem como a doenças neurodegenerativas, como a DA. Portanto, considerando que o envelhecimento está ligado a mudanças na composição lipídica, sugere-se que a análise do lipidoma pode colaborar para a identificação de biomarcadores para prevenção, diagnóstico e prognóstico, bem como para a descoberta de novas opções terapêuticas³.

Além disso, os fatores envolvidos na formação da irisina inibem a agregação da proteína beta-amiloide, visto que níveis elevados desta proteína aumentam o estresse oxidativo, o que torna as células suscetíveis à apoptose⁶.

A Hipótese da Cascata Amiloide considera como objeto chave no desenvolvimento da doença os efeitos neurotóxicos do beta-amiloide. O acúmulo das formas solúveis desse peptídeo leva à toxicidade sináptica e à neurotoxicidade, ocasionando a ruptura da homeostase do cálcio, a indução de estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial. O beta-amiloide é derivado por clivagem proteolítica da APP pela ação de beta e gama secretases

e, em condições normais, ele é degradado por enzimas e retirado do encéfalo por meio de um balanço entre efluxo e influxo. Esses processos são mediados pela proteína receptora de LDL e receptores para produtos finais de glicosilação avançada⁸.

Na DA, um desbalanço entre a produção e o clearance do beta-amiloide levam ao depósito de oligômeros deste peptídeo (em especial A42) no espaço extracelular, ocasionando inibição do potencial de longa duração hipocampal e da plasticidade sináptica. Estudos recentes revelam também a ocorrência de uma produção excessiva de beta-amiloide intraneuronal, podendo esta causar lise neuronal e formação de placas senis. Essas placas acabam por desencadear ativação astrocítica e microglial e a produção de resposta inflamatória, gerada no entorno dos depósitos de beta-amiloide e, assim, contribuem com a morte de neurônios, com o déficit de neurotransmissores colinérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e com a redução dos níveis de somatostatina e corticotropina⁸.

Nesse contexto, a irisinina pode ser um futuro alvo com potencial de melhora para a patologia da DA e para prevenção de seu início. Por essa ótica, este artigo busca compreender e relacionar ambos os aspectos⁷.

MÉTODOS

O presente estudo faz referência a uma revisão sistemática, que é uma forma de pesquisa com base na literatura sobre determinado tema. Nesse sentido, esta revisão incorporou a construção de uma análise sobre DA e irisinina, buscando compreender como o exercício físico propicia a melhora no prognóstico de tal enfermidade. Este estudo contribui para a estruturação da temática apresentada, com base na fundamentação teórica e análise da produção científica pré-existente, possibilitando a identificação de lacunas de conhecimento para a elaboração de novos estudos.

Dessa forma, a fim de responder à pergunta norteadora – “A liberação de irisinina durante o exercício físico traz benefícios para a prevenção da DA?” – foi realizada uma definição dos termos a serem utilizados na realização das buscas, que se deram por meio dos descritores com os conceitos mais apropriados à questão de pesquisa, através dos vocabulários estruturados da área da saúde, apresentados como descritores de assunto – Medical Subject Headings (MESH), coordenado pela National Library of Medicine dos Estados Unidos (US NLM).

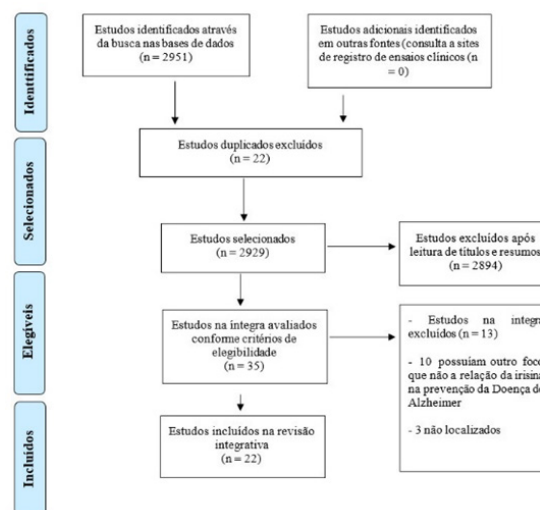
As buscas foram realizadas no mês de novembro de 2021 por seis autores desta revisão em três bases de dados, sendo elas: PubMed, Google Acadêmico, Plataforma CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), LILACS, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os termos delimitadores de pesquisa: *irisin*[All Fields] AND *“alzheimer disease”*[MeSH Terms] OR *alzheimer*[Text

Word] como descritores para o levantamento de dados nos últimos dez anos (2011 – 2021).

A seleção dos artigos analisados neste estudo atendeu aos seguintes critérios de inclusão: estudos de meta-análise e revisões de literatura, de acesso gratuito, em idioma português, inglês ou espanhol, cujo objeto seja de interesse desta revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e/ou que, embora abordassem sobre exercício físico e DA, não tratavam sobre a irisinina.

Após a leitura dos títulos dos artigos, constatou-se que, embora se tenha utilizado para a pesquisa os descritores obtidos em um primeiro instante, foram encontrados muitos estudos que não correspondiam ao tema abordado por este estudo. Desta forma, identificou-se um total de 2951 artigos primários, sendo 387 no Google Acadêmico, 272 no Periódico Capes e 2292 no PubMed. Ao término da busca em todas as bases de dados eletrônicas, os resultados foram exportados para o gerenciador bibliográfico EndNote basics.

Todos os títulos e resumos foram lidos pelos seis revisores de forma independente e, após a leitura dos resumos, restaram 35 artigos e, ao final, 22 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão, sendo utilizados no presente estudo. A estratégia de seleção dos artigos está apresentada na Figura 1, conforme a recomendação do grupo PRISMA⁹.



Fonte: autoria própria, Poços de Caldas, MG, Brasil, 2021.

Figura 1 – Fluxograma de identificação dos estudos primários incluídos na revisão.

RESULTADOS

Dos 22 artigos analisados, 13 foram publicados em inglês, dois em espanhol e sete em português. Identificou-se concentração das publicações nos últimos três anos

(77,2%) sendo que destas, 29,4% foram publicadas em 2019 e 41,1% em 2021.

A presente revisão identificou 22 artigos que

apresentam a fisiologia do hormônio irisina, sua liberação durante a realização de exercícios físicos e a relação desta com a prevenção da DA (Quadro 1).

Quadro 1 – Artigos incluídos na revisão sistemática.

Artigo	Autor	País	Nº de participantes	A Nº	Tipo de estudo
A1 – A influência da irisina na memória em pacientes com doença de Alzheimer: revisão narrativa.	Baltokoskik; Accardo ⁵	Brasil	-	2021	Revisão Narrativa
A2 – Influência da liberação de irisina induzida pelo exercício físico no tratamento do Alzheimer: uma revisão de literatura.	Rios et al. ³	Brasil	-	2021	Revisão de Literatura
A3 – A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer’s disease in older adults.	Beckett et al. ²¹	Canadá	20.326	2015	Revisão Sistemática
A4 – Alzheimer’s disease and exercise: a literature review.	Cass ²²	Estados Unidos	-	2016	Revisão de Literatura
A5 – From Exercise to Cognitive Performance: Role of Irisin.	Pesce et al. ²³	Itália	-	2021	Revisão Sistemática
A6 – Physical Exercise Modulates Brain Physiology Through a Network of Long- and Short-Range Cellular Interactions.	Consorti et al. ¹⁰	Itália	-	2021	Revisão Sistemática
A7 – Ativação do hormônio irisina no exercício físico para saúde de idosos com doença de Alzheimer.	Silva et al. ¹	Brasil	-	2021	Revisão Sistemática
A8 – The role of PGC- 1 α /UCP2 signaling in the beneficial effects of physical exercise on the brain.	Bristot et al. ¹¹	Brasil	-	2019	Revisão Sistemática
A9 – Déficits de memória e plasticidade sinápticos resgatadas em modelos de Alzheimer vinculados a miocina estimulada ao exercício físico.	Oliveira et al. ¹⁵	Brasil	-	2019	Revisão Sistemática
A10 – Physical activity and brain health.	Liegro et al. ¹⁷	Itália	-	2019	Revisão Sistemática
A11 – Practice of physical exercises as a non-pharmacological strategy in the treatment of alzheimer’s disease treatment.	Doine et al. ¹⁶	Brasil	-	2020	Revisão Sistemática
A12 – Protective actions of exercise- related FNDC5/ Irisin in memory and Alzheimer’s disease.	Freitas et al. ¹⁹	Brasil	-	2020	Revisão Sistemática
A13 – Harnessing the effects of endurance exercise to optimize cognitive health: fundamental insights from Dr. Mark P. Mattson.	Jachim et al. ¹⁴	Estados Unidos	-	2020	Revisão Sistemática
A14 – Molecular and functional interaction of the myokine irisin with physical exercise and Alzheimer’s disease.	Jin et al. ⁶	Coreia	-	2018	Revisão Sistemática
A15 – The Role of Irisin in Alzheimer’s disease.	Kim; Song ⁷	Coreia	-	2018	Revisão Sistemática
A16 – The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases.	Liu Y, et al. ²⁰	Estados Unidos	-	2019	Revisão Sistemática
A17 – Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration.	Mahalakshmi et al. ¹⁹	Vietnã	-	2020	Revisão Sistemática
A18 – Ejercicio y algunos mecanismos moleculares que subyacen a una mejora del desempeño en tareas cognitivas.	Montero et al. ²⁴	Costa Rica	-	2020	Revisão Sistemática
A19 – Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders.	Nay et al. ²⁵	Austrália	-	2021	Revisão Sistemática
A20 – A atuação do exercício físico sobre fatores neurotróficos no tratamento de pacientes com mal de Alzheimer.	Castro ¹²	Brasil	-	2012	Revisão Sistemática
A21 – FNDC5/Irisin system in neuroinflammation and neurodegenerative diseases: update and novel perspective.	Pignataro et al. ¹⁸	Itália	-	2021	Revisão Sistemática
A22 – Irisina/FNDC5 o como el ejercicio podría prevenir el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.	Arribas ²⁶	Espanha	-	2019	Revisão Sistemática

Fonte: Autoria própria, Poços de Caldas, MG, Brasil, 2021.

DISCUSSÃO

Atividade Física

Nesta revisão, foram analisados 22 artigos sobre a irisina e sua relação com a DA. No músculo esquelético, o exercício físico prolongado ativa o coativador 1 α do receptor γ , ativado pelo proliferador do peroxissoma (PGC-1 α) através da proteína quinase 5' AMP-ativada (AMPK). O PGC-1 α aumenta a concentração sanguínea de irisina, controlando a expressão da proteína 5, a partir da qual a irisina é clivada. As atividades físicas melhoram a via PGC-1 α /BDNF por meio da sinalização da irisina circulante, que fortalece as sinapses e, no cérebro, exerce um efeito tipo antidepressivo e confere neuroproteção em modelos animais¹⁰.

Esses efeitos neuroprotetores são potencializados pelos efeitos antioxidantes do UCP2, que é expresso em níveis aumentados nos neurônios em resposta ao exercício. Evidências sugerem um papel da irisina/UCP2 no mecanismo subjacente aos benefícios do exercício físico no SNC, de modo que este peptídeo pode ser um potencial alvo para melhorar a função cerebral e prevenir ou tratar doenças neurológicas e neurodegenerativas¹¹.

Em um estudo, foi realizada uma intervenção com exercícios físicos voluntários e observou-se uma normalização da inflamação hipotalâmica e da neurodegeneração. Isso sugere que o exercício físico previne a progressão da DA através de um mecanismo mediado pelo hipotálamo¹¹. O BDNF, entre todos efeitos endócrinos e autócrinos resultantes da prática de exercícios físicos, é o maior contribuinte no retardo dos males causados pela DA¹².

Camundongos submetidos a um exercício diário de natação por cinco semanas demonstram níveis mais altos de FNDC5/irisina e expressão de BDNF do que seus equivalentes sedentários (Lourenço et al.). Vários estudos também relataram níveis aumentados de FNDC5/irisina em resposta a exercícios aeróbicos, como natação e corrida¹³.

O exercício físico é responsável por atuar na neuroinflamação e promover a neurogênese e a sinaptogênese, além de reduzir o risco de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos, sendo sugerido como uma das melhores intervenções no estilo de vida para o envelhecimento e pacientes com doenças neurodegenerativas, como a DA. Assim, exercitar-se contribui para uma melhora no desempenho das tarefas de memória do hipocampo, como recordação de histórias, listas de palavras e mnemônica discriminatória em seres humanos. Ademais, atividades aeróbicas melhoram ainda mais a cognição e evitam reduções no volume cerebral associadas à idade em idosos¹⁴.

A hipótese levantada nessa revisão de que a prática de atividade física contribui para a prevenção da

DA é sustentada pela análise de artigos externos, vide que, em um estudo de 2021, concluiu-se que o exercício físico é uma alternativa não medicamentosa em doenças como a DA. O exercício atrelado a atividades cognitivas promove uma proteção ao intelecto, amenizando os sintomas característicos da doença. Em outra pesquisa, afirmou-se que a irisina secretada pelos miócitos é capaz de proteger o hipocampo ao estimular a expressão do BDNF, fator envolvido na neuroplasticidade, neurogênese, sobrevivência neuronal, sinaptogênese e cognição. O efeito da via FNDC5/irisina-BDNF influenciaria então no resultado de doenças neurodegenerativas, como a DA.

Doença de Alzheimer

A ação neuroprotetora de fatores específicos liberados através da prática de exercícios físicos foi analisada por um grande número de estudos. Lourenço et al. (2019) relataram que os níveis de irisina são reduzidos em camundongos com DA. Dessa forma, a elevação dos níveis de FNDC5/irisina através da prática de exercícios físicos aeróbicos contribuíram na recuperação da plasticidade sináptica do hipocampo e melhorou o desempenho e o reconhecimento de objetos em novas tarefas em modelos de camundongos com DA¹³.

Em dois estudos recentes, Lourenço et al. investigaram a relação existente na alteração dos níveis de FNDC5/irisina e a DA. Foi demonstrado que o silenciamento de FNDC5 com RNA de grampo pequeno específico teve como consequência a perda do potencial de longo prazo (LTP) no nível do hipocampo em cérebro de camundongo. Foi possível observar perda semelhante de LTP, induzida em modelo de DA através da injeção de oligômeros-amiloide- β (A β Os), causando defeitos comportamentais e de memória. Esses processos de perda de LTP e alterações comportamentais pode ser revertida através da injeção de irisina recombinante na forma glicosilada¹⁵.

Em uma abordagem adicional, foi utilizado um adenovírus expressando FNDC5 no cérebro, sendo injetado A β Os após seis dias, obtendo, dessa forma, a recuperação análoga dos animais. Outro fator contribuinte para a reversão dos defeitos comportamentais da injeção de A β O foi o PE, apoiando a ideia de que a indução de FNDC5 no hipocampo foi mediada pelo mesmo¹⁵.

Em 2020, durante estudo em pacientes com DA e indivíduos de controle, Lourenço et al. sugeriram a existência de uma correlação positiva entre os níveis de irisina e BDNF no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a memória. Isso evidencia dados anteriores da relação entre FNDC5/irisina-BDNF e a neuroplasticidade no cérebro, havendo, assim, uma ligação entre PE e funções cognitivas. Porém, a ativação da via PGC-1 α /BDNF pode contribuir para o efeito antidepressivo da PE através da irisina juntamente com a serotonina. Em 2019, constatou-

se que o nível de FNDC5/irisina é reduzido em cérebros com Alzheimer³.

Todos esses achados, em conjunto, demonstram que a ativação do sistema FNDC5/irisina pode ser a forma pelo qual o PE induz a neurogênese em nível molecular, havendo importante associação entre irisina e BDNF¹⁶. Quanto maior a concentração da irisina, maior será a de BDNF e, estando este ativo no hipocampo e demonstrando-se como agente efetivo no processo de neurogênese e neuroproteção, entende-se que a atividade física, utilizando a irisina como biomarcador, é responsável por aprimorar a função cognitiva³.

Pacientes com Alzheimer possuem níveis baixos de irisina no cérebro. Através da estimulação de PGC1- α -FNDC5-irisina por meio do exercício físico, há um aumento na expressão e secreção do fator neurotrófico derivado do cérebro, que pode aumentar a sobrevivência da célula nervosa, a neurogênese e a sinaptogênese, além de estimular a diferenciação e plasticidade neural e sináptica, fatores diretamente relacionados com o aprendizado, cognição e memória¹⁶.

Além disso, estudos externos corroboram a hipótese de que se exercitar é benéfico para pacientes com DA. Em uma pesquisa, afirmou-se que a literatura especializada demonstra diversos benefícios de ordem cognitiva quando aborda a prática regular de exercícios físicos em pacientes com DA, como a redução do avanço da DA em pacientes fisicamente ativos e a estimulação do melhor funcionamento do sistema nervoso. Também, em uma revisão sistemática de 2019, concluiu-se que a prática regular de atividades físicas contribui para a preservação ou mesmo melhora temporária de várias funções cognitivas em pacientes com DA.

Irisina

O exercício físico estimula a liberação de irisina do músculo. A irisina, parte extracelular clivada proteolítica da proteína 5, contendo domínios de fibronectina tipo III (FNDC5), é uma miocina cuja expressão depende de PGC-1 α , regulada positivamente pela contração muscular. Assim como o FGF21, ao ser liberado na circulação sistêmica, a irisina pode contribuir para o escurecimento do tecido adiposo branco¹⁷.

O aumento induzido pelo exercício da liberação de FNDC5/irisina da periferia resulta no aumento de FNDC5/irisina nos neurônios, bem como no aumento da produção de BDNF no neurônio. Níveis diminuídos de neurotrofinas, como BDNF, foram mostrados em várias regiões do cérebro com DA¹⁷. Como o BDNF é um regulador crucial da plasticidade cerebral, a diminuição do BDNF circulante potencializa o risco de redução da memória e da função cognitiva que acompanha a DA⁶.

Resultados recentes demonstraram que a irisina é reduzida no hipocampo e no líquido cefalorraquidiano

(CSF), bem como em modelos de camundongos AD (camundongos transgênicos APP^{swc}/PS1 Δ E9 e camundongos do tipo selvagem injetados com A β solúvel)⁴.

A restauração dos níveis de irisina central ou periférica, seja por exercício ou por manipulação molecular, resultou na melhora da plasticidade sináptica e da memória em modelos de camundongos com DA¹⁸. Com a prática constante dos exercícios, a irisina pode ser capaz de gerar benefícios para a função cognitiva protegendo o cérebro contra a degeneração e aumentando a expressão do fator neurotrófico do cérebro, atribuindo melhora na habilidade de aprendizado, memória, bem como no processo de envelhecimento¹⁶.

Basicamente, a importância da irisina em doenças neurodegenerativas e o possível crosstalk entre os níveis periféricos de irisina e seu papel no SNC estão cada vez mais emergindo, mas são necessários mais estudos. Seria importante estudar o espectro de declínio cognitivo clínico antes do estágio de demência, com foco no comprometimento cognitivo leve e declínio cognitivo subjetivo¹⁹.

No mesmo sentido, estudos da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) demonstram que o aumento da irisina, assim como da proteína FNDC5, reduz o déficit de memória e aprendizagem em roedores com Alzheimer. Também, testes do Instituto Oswaldo Cruz com camundongos mostraram que a irisina melhora a comunicação entre os neurônios, preservando as sinapses e, ademais, sustentaram que o hormônio atua na prevenção da perda de memória e na recuperação da memória perdida, reforçando a hipótese desta revisão.

Limitações do processo de revisão

Esta revisão foi feita com base em 22 artigos de diversas bases de dados, dentre eles Revisões Sistemáticas e Metanálises. As revisões sistemáticas são a estratégia de melhor performance para avaliar a totalidade da evidência disponível sobre o assunto, entretanto, podem possuir algumas limitações que chegam a afetar a sua integridade. São elas: o viés de publicação (e outros similares, como viés de linguagem), riscos de viés nos estudos primários escolhidos para a revisão (tais como limitação metodológica dos estudos primários), além de algumas dificuldades em combinar estudos, tais como nas populações, intervenções, comparadores e definição dos desfechos (heterogeneidade clínica).

Esta revisão se fez necessária porque notou-se que há pouco conhecimento sobre o assunto e para que se possa estabelecer uma relação clara do quanto é conhecido sobre o papel da irisina na prevenção da DA. A prática de exercícios físicos, que tem como consequência a liberação de mioquinas na corrente sanguínea, demonstra benefício na saúde mental, e esta revisão também possui o papel de deixar isto claro.

CONCLUSÃO

Após a leitura de todos os 22 artigos, concluiu-se que a realização de exercícios físicos é benéfica para a prevenção da DA. Os níveis de irisina demonstraram-se aumentados em indivíduos que praticavam atividades físicas e diminuídos em pacientes portadores de DA, demonstrando a correlação entre o hormônio, a ativação do músculo esquelético e a prevenção da doença neurodegenerativa.

A saúde pública deveria considerar uma maior ênfase em encorajar a realização de exercícios físicos para idosos, pois estes são conhecidos por retardar o processo de neurodegeneração²⁰. Apesar de os mecanismos ainda não serem completamente conhecidos, evidências

mostram que moderados a altos níveis de atividade física estão associados a uma melhora da qualidade de vida e modulam os potenciais fatores de risco no desenvolvimento de demências e outras desordens neurodegenerativas²⁰. Considerando que as medicações atuais são incapazes de reverter os efeitos da DA, uma mudança em direção à prevenção e retardamento do início da patologia deve ser enfatizada²¹.

Considerando a relevância de um avanço no tratamento e cura da DA e a diversidade de estudos atuais sobre a influência da liberação de irisina durante o exercício físico na prevenção da patologia em questão, mostra-se importante continuar as pesquisas sobre este assunto sob esta perspectiva, além de estimular os indivíduos a realizarem atividades físicas em prol de uma futura melhora nos índices da população acometida pela doença.

Participação dos autores: Os autores GCG, LHV, LMCS, LB, LRJ e SOC participaram ativamente na seleção das bases de dados para a pesquisa, análise e interpretação dos dados e na escrita, e o autor JGPC realizou a revisão crítica final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Silva EE, Borges KM, Fraleoni TC, Hunger MS. Ativação do hormônio irisina no exercício físico para saúde de idosos com doença de Alzheimer. *Rev Faculdades Saber*. 2021;6(12):844-856. <https://rfs.emnuvens.com.br/rfs/article/view/121>
- Serenik A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS*. 2008;30. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002>
- Rios LA, Brito-Neto JG, Nogueira HS, Moriggi Junior R, Miguel H, Lima LEM, Pasquineli PAF. Influência da liberação de irisina induzida pelo exercício físico no tratamento do Alzheimer: uma revisão de literatura. *Multidisciplinary Rev*. 2021;4:e2021006. <https://doi.org/10.29327/multi.2021006>
- Cardenosa AC, Cardenosa MC, Merellano EN, Trapé AA, Brazo JS. Influence of physical activity on psychological states in adults during the covid-19 pandemic. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2022;55(2):e-192222. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.192222>
- Baltokoski KC, Accardo CM. A influência da irisina na memória em pacientes com doença de Alzheimer: revisão narrativa. *Rev Eletrônica Acervo Científico*. 2021;32:e8644. <https://doi.org/10.25248/reac.e8644.2021>
- Jin Y, Sumsuzzman DM, Choi J, Kang H, Lee SR, Hong Y. Molecular and functional interaction of the myokine irisin with physical exercise and Alzheimer's disease. *Molecules*. 2018;23(12):3229. <https://doi.org/10.3390/molecules23123229>
- Kim OY, Song J. The role of irisin in Alzheimer's disease. *J Clin Med*. 2018;7(11):407. <https://doi.org/10.3390/jcm7110407>
- Gemelli TA, Andrade RB, Castro AL, Garcia LP, Funcha C. Estresse oxidativo como fator importante na fisiopatologia da doença de Alzheimer. *Rev Bras Multidisciplinar – ReBraM*. 2013;16(1):68-67. <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2013.v16i1.43>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Consorti A, Di Marco I, Sansevero G. Physical Exercise Modulates Brain Physiology Through a Network of Long- and Short-Range Cellular Interactions. *Front Mol Neurosci*. 2021;14:710303. doi: 10.3389/fnmol.2021.710303
- Bristot VJO, Alves ACB, Cardoso LR, Scheffer DL, Jr ASA. The role of PGC-1 α /UCP2 signaling in the beneficial effects of physical exercise on the brain. *Front Neurosci*. 2019;13:292. doi: 10.3389/fnins.2019.00292.
- Castro CM. A atuação do exercício físico sobre fatores neurotróficos no tratamento de pacientes com mal de Alzheimer [tese]. Belo Horizonte: Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG; 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-A28KGZ>
- Freitas GB, Lourenco MV, Felice FG. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2020;155(6):602-611. doi: 10.1111/jnc.15039.
- Jachim SK, Sakamoto AE, Zhang X, Pearsall VM, Schafer MJ, LeBrasseur NT. Harnessing the effects of endurance exercise to optimize cognitive health: fundamental insights from Dr. Mark P. Mattson. *Ageing Res Rev*. 2020;64:101147. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101147>
- Oliveira DJSOS, Souza CRM, Costa GA, Santana VHS, Brito RG. Déficits de memória e plasticidade sinápticos resgatadas em modelos de alzheimer vinculados a miocina estimulada ao exercício físico. *Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes*; 2019. <https://eventos.set.edu.br/semesq/article/view/13034>
- Doine MQ, Martelli A, Hunger MS. Practice of physical exercises as a non- pharmacological strategy in the treatment

- of alzheimer's disease treatment. *South Florida J Health* Miami. 2020;1(3):41-53. doi: 10.46981/sfjhv1n3-002
17. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical activity and brain health. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):720. doi: 10.3390/genes10090720
 18. Pignataro P, Dicarlo M, Zerlotin R, Zecca C, Dell'Abate MT, Buccoliero C, Logroscino G, Colucci S, Grano M. FNDC5/Irisin System in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: Update and novel perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1605. doi: 10.3390/ijms22041605
 19. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Kumar VB. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5895. doi: 10.3390/ijms21165895
 20. Liu Y, Yan T, Chu JM, Chen Y, Dunnett S, Ho YS, Wong GT, Chang RC. The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. *Lab Invest*. 2019;99(7):943-957. doi: 10.1038/s41374-019-0232-y
 21. Beckett MW, Arden CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatr*. 2015;15:9. doi: 10.1186/s12877-105-0007-2
 22. Cass SP. Alzheimer's disease and exercise: a literature review. *Curr Sports Med Rep*. 2017;16(1):19-22. doi: 10.1249/JSR.0000000000000332
 23. Pesce M, La Fratta I, Paolucci T, Grilli A, Patruno A, Agostini F, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M, Invernizzi M, de Sire A. From exercise to cognitive performance: role of irisin. *Appl. Sci*. 2021;11(15):120. doi: <https://doi.org/10.3390/app11157120>
 24. Montero-Herrera B. Ejercicio y algunos mecanismos moleculares que subyacen a una mejora del desempeño en tareas cognitivas. *RICCAFD Rev Iberoamer Cien Actividad Física Deporte*. 202;9(1):75-94. <https://doi.org/10.24310/riccafd.2020.v9i1.8303>
 25. Nay K, Smiles WJ, Kaiser J, et al. Molecular mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on brain function and neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4052. doi: 10.3390/ijms22084052
 26. Arribas RL. Irisina/FNDC5 o cómo el ejercicio podría prevenir el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. *Actual Farmacol Terap*. 2019;17(1):28-29. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6896986>
 27. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. 2019;25(1):165-175. doi: 10.1038/s41591-018-0275-4.
 28. Marqui ABT, Lima FCFL, Cintra MTR. Impacto e desafios da doença de Alzheimer. *Rev Med (São Paulo)*. 2020.;99(5):i-iii. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5pi-ii>

Recebido: 30.01.2022

Aceito: 17.10.2022