



# ARTIGO DE REVISÃO

## RELAÇÃO ENTRE IRISINA, DOENÇA DE ALZHEIMER E EXERCÍCIO FÍSICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

### Relationship between irisin, Alzheimer's Disease and physical exercise: an integrative review

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

Anna Loise da Cruz Gonçalves<sup>1</sup>, Samuel Natal Rodrigues<sup>2</sup>, Alice Matos Dal Boni<sup>3</sup>,  
Luiz Otávio Silva Santos<sup>4</sup>, Thiago Renee Felipe<sup>5</sup>, Ivson Thales Gomes Silvino<sup>6</sup>,  
Luciana Mendes Oliveira<sup>7</sup>, Alexandre Alves Caribé da Cunha<sup>8</sup>, Liomar de Oliveira<sup>9</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** Realizar um mapeamento das evidências mais recentes acerca da associação entre Irisina, a doença de Alzheimer e exercício físico. **Métodos:** Este estudo, trata-se de uma revisão integrativa da literatura, buscamos os artigos nos periódicos publicados nas bases de dados PUBMED e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Tomando como critérios de inclusão os artigos originais de estudos primários, em inglês/português, caracterizando a relação entre Alzheimer e Irisina; publicados nos últimos cinco anos, a partir da combinação dos seguintes descritores Alzheimer's AND Irisin AND Physical exercise. Chegamos ao número final de cinco estudos selecionados para uma averiguação minuciosa, dos quais os cinco se estabeleceram dentro dos critérios de inclusão. **Resultados:** Nossa revisão integrativa inclui 5 estudos em diferentes países, incluindo Turquia, Brasil, Egito e Estados Unidos. **Conclusão:** Podemos concluir que os níveis de Irisina se relacionam positivamente com o exercício físico e com a Doença de Alzheimer com efeito positivo nos parâmetros funcionais, cognitivos e bioquímicos após o programa de exercícios melhorando a qualidade de vida dos pacientes com Alzheimer.

**Palavras-chave:** Irisina; Doença de Alzheimer; Exercícios Físicos; Qualidade de Vida; Idosos;

#### ABSTRACT

**Objective:** To map the most recent evidence about the association between irisin and Alzheimer's disease and Physical exercise. **Methods:** This study is an integrative review of the literature, we searched for articles in journals published in the PUBMED and Virtual Health Library (VHL) databases. Taking as inclusion criteria the original articles of primary studies, in English/Portuguese, characterizing the relationship between Alzheimer's and Irisina; published in the last five years, based on the combination of the following descriptors Alzheimer's AND Irisin AND Physical exercise. We reached the final number of five studies selected for a thorough investigation, of which five met the inclusion criteria. **Results:** Our integrative review includes 5 studies in different countries, including Turkey, Brazil, Egypt and the United States. **Conclusion:** We can conclude that irisin levels positively relate with physical exercise and Alzheimer's disease with a positive effect on functional, cognitive and biochemical parameters after the exercise program, improving the quality of life of Alzheimer's patients.

**Keywords:** Irisin; Alzheimer's Disease; Physical Exercise; Quality of life; Elderly.

#### Autor de correspondência

Luciana Mendes Oliveira

lucianamendes541@gmail.com

- 1-Universidade de Vassouras (UV)
- 2-Universidade do Estado do Amazonas (UEA)
- 3-Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)
- 4 - Instituto Federal do Rio Grande do Norte (IFRN)
- 5-Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN)
- 6-Universidade Paulista (UNIP)
- 7-PPG Neurologia. Universidade Federal Fluminense (UFF)
- 8-Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES)
- 9-Centro Universitário Presidente Antônio Carlos ( UNIPAC)

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional vem ocorrendo em virtude do aumento da expectativa de vida mundial, cujos dados da Organização Mundial de Saúde expõem uma média de 73,3 anos. Já no Brasil, é de ~75,4 anos, com projeção de ~81,4 para 2060. Isto implicará em um maior número de pessoas vivendo em faixas etárias de maior risco para a Doenças de Alzheimer (DA)<sup>1</sup>. Posto isso, observa-se uma transformação significativa da estrutura etária mundial, incluindo o Brasil. Este país segue a tendência mundial de envelhecimento populacional, na qual a representatividade de pessoas idosas em 2022, era de 10,9% e as projeções indicam que, até o ano de 2060, atingirá a faixa de 32,16%<sup>2</sup>. Atrelado a isto dá-se o aparecimento das doenças neurodegenerativas, destacando-se a DA.

Nesse sentido, a DA é responsável por cerca de 80% das formas mais comuns de demência e afeta cerca de 55 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>3</sup>, decorrendo da perda progressiva de memória, caracterizada pela deterioração de neurônios, estresse oxidativo, acúmulo de placas beta amiloides extraneuronais e emaranhados neurofibrilares no cérebro. E, com isso, há o comprometimento da plasticidade das conexões entre os neurônios<sup>4</sup>.

A atividade física é importante para a prevenção de diversas doenças crônicas, como Diabetes e Cardiopatias<sup>4</sup>. Além disso, tem efeitos positivos na saúde cerebral, sendo assim, durante

a prática física, o músculo produz diversas quimiocinas, que são proteínas secretadas por células. Por conseguinte, segundo o ACSM, 2007 e a Associação Americana do Coração, 2007, o exercício aeróbio é recomendado de 3 a 5 dias por semana para a maioria dos adultos<sup>5</sup>, além do treinamento de força 2 vezes na semana, no mínimo, com uma frequência que varia com a intensidade do exercício, a fim de evitar lesões musculoesqueléticas<sup>6</sup>. Dessa forma, é através da contração muscular que há ativação endócrina do hormônio Irisina. Sendo este, responsável por suceder efeitos positivos na saúde neuronal, na sinaptogênese, neurogênese e na plasticidade sináptica. Logo, irá retardar ou inibir o aparecimento de doenças neurodegenerativas<sup>7</sup>.

Alguns estudos envolvendo ensaios clínicos: O estudo Finlandês de Intervenção Geriátrica<sup>8</sup>, bem como, um estudo adicional analisando um subconjunto de pacientes mais velhos com baixa atividade física basal<sup>9</sup> vêm sendo desenvolvidos com o propósito de divulgar seus benefícios na prevenção ou no retardo da progressão da demência relacionada à idade. Retardando, no entanto, os efeitos da neurodegeneração e da perda de volume do hipocampo - região responsável pela memória. Estas pesquisas afirmam a veracidade de que dieta, exercício físico, treino cognitivo e monitorização cardiovascular melhoram a cognição de idosos participantes. E além disso, exerceram influência em diversos outros estudos na área como: Estudo dos EUA para Proteger a Saúde do

Cérebro por meio de Intervenção no Estilo de Vida para Reduzir Riscos (US-POINTER)<sup>10</sup>, o UK-FINGER, o South American FINGER e o Australian ARROW<sup>11</sup>.

Portanto, a Irisina é uma miocina secretada pelo músculo esquelético induzida pelo exercício físico, após a clivagem da fibronectina do tipo III, cujo hormônio exerce uma função protetora no hipocampo-região relacionada ao aprendizado e à memória- ao estimular a expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)<sup>12</sup>. Ademais, ela atua aumentando a termogênese, ou seja, reprogramando o metabolismo do tecido adiposo e transformando o tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom. Esse processo gera energia para o organismo, aumentando o fluxo sanguíneo do hipocampo, o que é importante para proteger o cérebro de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer<sup>13</sup>.

Além disso, a associação exercício-Irisina não se limita apenas em realizar a termogênese, mas também no aumento de níveis de BDNF e nos neurônios do hipocampo, tal como na regulação da homeostase de glicose e na proteção à resistência de insulina, além de atuar na diminuição do acúmulo de A $\beta$ , que é o marco patológico da Doença de Alzheimer<sup>14</sup>.

Nesse contexto, a Irisina, da qual é induzida pelo exercício físico, pode ser um futuro alvo para futuros tratamentos promissores contra a patologia da DA e prevenindo seu início precoce. Por essa ótica, esta revisão integrativa

da literatura, busca realizar um mapeamento das evidências mais recentes acerca da associação entre Irisina e a doença de Alzheimer, e se existe uma relação causal entre as duas condições na literatura. Além disso, enfatizar a importância da abordagem adequada deste achado, bem como a investigação de mecanismos que podem explicar a natureza deste relacionamento.

## MÉTODOS

Este estudo, trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste na construção de uma análise sobre os resultados e métodos aplicados e reflexões sobre estudos futuros, obtendo ao decorrer da pesquisa um entendimento do fenômeno, usado com base estudos anteriores: “a variedade na composição da amostra da revisão integrativa em conjunção com a multiplicidade de finalidades deste método proporciona como resultado um quadro completo de conceitos complexos, de teorias ou problemas”<sup>15</sup>.

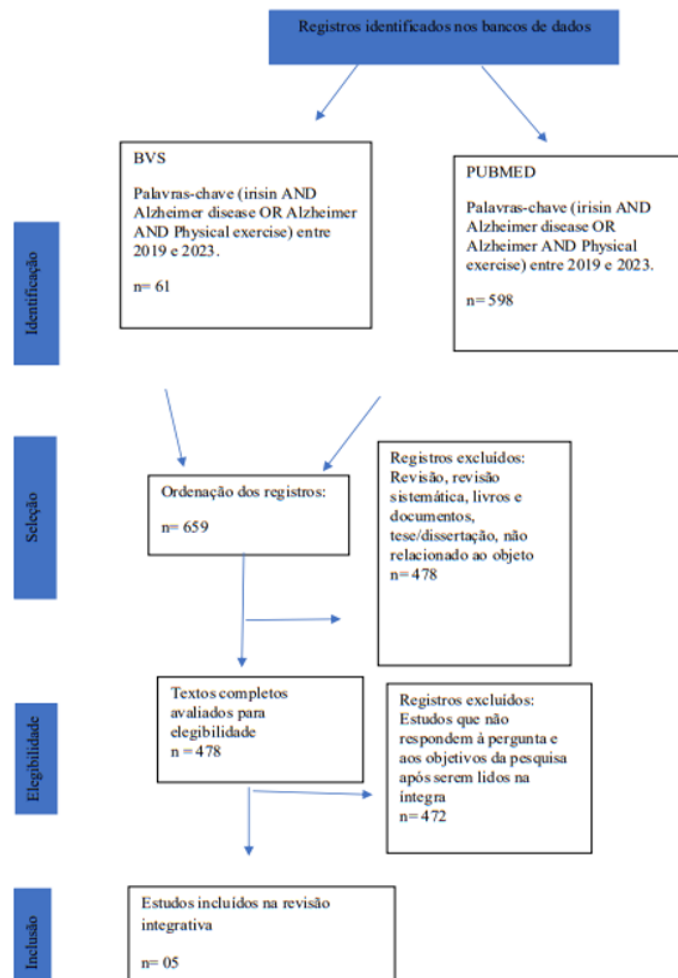
Nessa perspectiva, foi executado um estudo de revisão, tendo como suporte periódicos publicados nas bases de dados PUBMED e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os critérios de inclusão foram: artigos originais de estudos primários; em inglês/português; caracterizando a relação entre Alzheimer e Irisina; publicados nos últimos cinco anos, a partir da combinação dos seguintes descritores: Alzheimer’s AND Irisin AND physical exercise.

Dessa maneira, os critérios de exclusão foram todos os estudos com mais de cinco anos, ou que não atendiam os descritores de busca.

Dessa forma, a pesquisa agregou cinco estudos selecionados para uma averiguação minuciosa, dos quais os cinco se estabeleceram dentro dos critérios de inclusão. Sendo assim,

os dados obtidos foram apresentados em tabelas, analisados e interpretados conforme o objetivo do presente trabalho tendo como norte para os próximos passos a literatura preconizada inicialmente. Diante disso, a figura 1 caracteriza o meio no qual foi utilizado para a obtenção dos artigos.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos primários, de acordo com a recomendação PRISMA. Brasil, 2024.



Fonte: Os autores (2024)

## RESULTADOS

Nessa perspectiva, abaixo apresentam-se os resultados dessa pesquisa, sendo divididos em dois quadros, sendo o quadro 1, de caracterização dos artigos, e o quadro 2, de análise do exposto em cada um dos artigos. Dessa forma o quadro 1 apresenta 1 artigo na revista International Journal of Medical Sciences, 1 na Frontiers in Cellular Neuroscience, 1 na Journal of Physiology and Biochemistry, 1 na

Current Alzheimer Research e 1 na Nature Medicine. Desse modo, os estudos foram publicados nos anos de 2019 e 2023, sendo o equivalente de 20% no ano de 2019, cerca de 60% no ano de 2022 e cerca de 20% no ano de 2023. Diante disso, a maioria dos trabalhos foram produzidos no Brasil 40%, contra 20% dos Estados Unidos, 20% do Egito e 20% da Turquia. Dessa maneira os conteúdos das pesquisas referiam-se sobre a relação entre a Irisina, Doença de Alzheimer e exercícios físicos (Quadro 2).

Quadro 1. Caracterização dos artigos (n=5).

Nº	Título	Autoria	Base De Dados	Ano	País	Revista
1	Eight-week exercise program improved the quality of life of Alzheimer's patients through functional, cognitive, and biochemical parameters	Kar <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Biblioteca virtual em saúde (BVS)	2023	Turquia	Ir J Med Sci
2	Irisin stimulates protective signaling pathways in rat hippocampal neurons	Lourenço <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Biblioteca virtual em saúde (BVS)	2022	Brasil	Front Cell Neurosci
3	Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimers dementia in rats: implication of circulating and hippocampal FNDC5/irisin	Hegazy <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Biblioteca virtual em saúde (BVS)	2022	University of Alexandria/ Egypt	J. physiol. biochem
4	High-Intense Interval Training Prevents Cognitive Impairment and Increases the Expression of Muscle Genes FNDC5 and PPARGC1A in a Rat Model of Alzheimer's Disease	Godinho <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Biblioteca virtual em saúde (BVS)	2022	Brasil	Curr Alzheimer Res
5	An Exercise-Induced Messenger Boosts Memory in Alzheimer's Disease	Chen & Gan <sup>20</sup>	PUBMED	2019	Estados Unidos	Nature Medicine

Fonte: Os autores (2024)

Quadro 2. Análise de conteúdo dos artigos (n=5).

Nº	Objetivos	Conclusão
1	Neste estudo, o objetivo foi examinar o efeito do exercício de 8 semanas na doença de Alzheimer (DA) com 65 anos ou mais por meio de parâmetros funcionais, cognitivos e bioquímicos e do metabolismo da <i>Irisina</i> .	Este estudo mostrou que quando indivíduos saudáveis com mais de 65 anos de idade e com diagnóstico de Alzheimer que vive sob cuidados centros participaram de um treinamento físico regular, houve alterações funcionais, cognitivas e musculares dosagens e seus parâmetros bioquímicos. A <i>Irisina</i> é um potencial alvo futuro para a compreensão da patogênese da DA. No entanto, há necessidade de novos estudos que investiguem a efeitos a longo prazo do treinamento físico.
2	Aqui, procuramos obter informações sobre as ações neuroprotetoras da <i>Irisina</i> .	Foi demonstrado que a expressão de <i>Irisina</i> mediada por adenovírus promove o acúmulo extracelular de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em culturas de hipocampo. Foi visto ainda que a <i>Irisina</i> estimula a ativação transitória da quinase 1/2 regulada por sinal extracelular (ERK 1/2) e previne o estresse oxidativo induzido pelo oligômero $\beta$ amilóide em neurônios primários do hipocampo. Finalmente, a análise de conjuntos de dados de sequenciamento de RNA (RNAseq) mostra uma tendência de redução do mRNA do FNDC5 do hipocampo com envelhecimento e patologia tau em humanos. Os resultados indicam que a <i>Irisina</i> ativa vias protetoras nos neurônios do hipocampo e apoiam ainda mais a noção de que a estimulação da sinalização da <i>Irisina</i> no cérebro pode ser benéfico na DA.

3	Este estudo foi desenhado para comparar o efeito do exercício de natação e da ingestão de L-carnosina no soro, LCR e <i>Irisina</i> hipocampal em ratos que receberam injeção intracerebroventricular (ICV) de STZ.	No presente estudo, demonstramos o benefício potencial da L-carnosina como uma alternativa eficaz e tolerável ao exercício no alívio de disfunções comportamentais e de memória e na diminuição de características neuroquímicas da patologia sAD em ratos injetados com STZ. Além disso, os efeitos prejudiciais da injeção de STZ. No presente estudo, o exercício regular de natação ou a suplementação de carnosina durante 5 semanas melhoraram igualmente a cascata de sinalização da insulina (ou seja, a expressão das proteínas p-IR e p-PI3K), que foi associada ao aumento de FNDC5/ <i>Irisina</i> no hipocampo, em comparação com para ratos injetados com STZ. Assim, a regulação positiva da expressão de FNDC5/ <i>Irisina</i> poderia estar ligada a mecanismos neuroprotetores do exercício regular ou da ingestão de carnosina. A <i>Irisina</i> ganhou grande interesse como um potencial novo regulador do comportamento cognitivo.
4	Este trabalho pretende estabelecer a relação entre os benefícios do exercício por meio do treinamento crônico do HIIT sobre o dano cognitivo induzido pelo modelo de Alzheimer pela injeção de $\beta$ amiloide1-42. Procurar os efeitos benéficos da produção de FNDC5/ <i>Irisina</i> no cérebro.	O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) pode prevenir danos cognitivos induzidos pela infusão de A $\beta$ 1-42 associados ao aumento da expressão de FNDC5, ITGB5 e PPAR $\gamma$ 1A no músculo esquelético, provavelmente pela modulação da via PGC-1 $\beta$ - FNDC5 - BDNF. O estudo demonstrou uma relação entre a área transversal muscular aumentada pelo HIIT e os níveis de FNDC5 como parte dos mecanismos moleculares subjacentes ao treinamento que explicam os benefícios do exercício crônico de alta intensidade.
5	Relatar o papel do mensageiro muscular induzido pelo exercício FNDC5/ <i>Irisina</i> na regulação da função sináptica e da memória em modelos de camundongos com DA e mostram que esse mecanismo pode ser relevante para humanos.	Em 2012, descobriu-se que o FNDC5/ <i>Irisina</i> é um mensageiro enviado do músculo para vários tecidos do corpo durante o exercício. A <i>Irisina</i> promove o metabolismo da gordura no tecido adiposo e na função cardiovascular, tornando-a uma candidata promissora para o desenvolvimento de novas intervenções para obesidade, diabetes e outras doenças metabólicas. Recentemente, descobriu-se que a <i>Irisina</i> regula a neurogênese, o neurocomportamento e o metabolismo neuronal, o que implica que ela tem um papel importante no cérebro.

Fonte: Os autores (2024)

## DISCUSSÃO

Com base nos resultados deste estudo, infere-se que há concordância com as evidências mais recentes<sup>4,14,21-23</sup> encontradas na literatura, indicando que a *Irisina* poderia ser um potencial alvo para melhorar a patologia da Doença de Alzheimer (DA) e prevenir sua progressão<sup>21</sup>. Assim como nos artigos analisados, esta revisão apresenta resultados mistos, indicando as discrepâncias entre os achados relacionados à queda dos níveis de *Irisina* como uma explicação para a ‘gênese’ da DA<sup>24</sup>. Este estudo contribui para o corpo de evidências, destacando que as limitações e vieses metodológicos nos estudos publicados até agora, juntamente com a falta de ensaios clínicos randomizados e extensos coortes longitudinais -que avaliem adequadamente o

exercício físico e o declínio cognitivo-, implica que a promissora relação causal entre *Irisina* e Doença de Alzheimer ainda permaneça, de certa forma, indefinida, de difícil avaliação e demandando maiores investigações<sup>4,22,24</sup>.

Inicialmente a *Irisina* foi descrita por Bostrom et al.<sup>25</sup> como um hormônio protéico glicosilado de 112 aminoácidos, cuja formação ocorre após a clivagem do domínio da fibronectina tipo III contendo 5 (FNDC5), uma proteína transmembrana presente no músculo. A hipótese central sugere que o FNDC5, ao ser induzido pelo exercício muscular, pode ser convertido em *Irisina* pelo coativador transcricional PGC-1 $\alpha$ ; regulando, assim, processos metabólicos da glicose e dos lipídios, e influenciando fatores secretados pelo músculo esquelético<sup>4</sup>.

O estudo de Albrecht et al.<sup>26</sup> destaca a evolução do entendimento sobre a Irisina desde sua primeira descrição por Bostrom et al.<sup>25</sup> Inicialmente, a trajetória foi marcada por avanços promissores, mas também por limitações e controvérsias dentro da comunidade científica. Em resposta a essas questões, pesquisas abrangentes foram conduzidas com o objetivo de consolidar as evidências relacionadas à identidade e aos papéis fisiológicos da Irisina em diversos tecidos<sup>21</sup>.

Diante das análises, é possível perceber um paralelismo entre a ativação das vias da Irisina e fatores neuroprotetores relacionados à DA. Dessa forma, é importante salientar que, em 2015, foi demonstrada definitivamente a existência da Irisina em humanos<sup>27</sup>. Até então, não havia um consenso sobre a temática<sup>26</sup>. Hoje, porém, é possível observar que tanto a Irisina quanto a FNDC5, sua precursora, estão presentes nos cérebros de humanos e ratos, sobretudo no hipocampo. Ademais, testes feitos em ratos confirmam que o exercício físico aumenta a expressão de FNDC5, o qual estimula a expressão hipocampal de BDNF, que por sua vez está envolvido no aprendizado e na memória. Em contraste, foi demonstrado que há uma redução de Irisina no hipocampo e no líquido de ratos com DA, e que a expressão diminuída de FNDC5 inibe a potenciação de longa duração (LTP) - uma melhoria na transmissão de sinapses entre neurônios de forma síncrona - e o reconhecimento de objetos - memória declarativa

- em ratos selvagens. Tal fato demonstra que baixos níveis de Irisina ou FNDC5 participam do declínio cognitivo inerente à DA<sup>7</sup>.

Nesse contexto, o estudo conduzido por Jedrychowski et al.<sup>27</sup> identificou peptídeos específicos de FNDC5/Irisina através de coloração anti-Irisina em western blotting do soro humano, confirmando, assim a presença de Irisina em humanos. Com esse intuito, análises de espectroscopia de massa quantitativa foram empregadas para mensurar a Irisina circulante em indivíduos sedentários e treinados, evidenciando sua existência e a capacidade de ser induzida pelo exercício em seres humanos<sup>7,26</sup>.

Apesar de o estudo<sup>27</sup> envolver um número limitado de participantes e apresentar apenas um aumento marginal nos níveis de Irisina, os autores<sup>28</sup> consideraram os dados como suficientes para encerrar a controvérsia sobre a existência do componente como mediador dos benefícios do exercício físico<sup>26</sup>.

Entretanto, outras pesquisas descritas anteriormente Perakakis et al.<sup>29</sup> e Albrecht et al.<sup>26</sup> sugeriram a replicação independente desses resultados obtidos por Jedrychowski et al.<sup>27</sup> destacando a importância de uma atenção especial na medição da Irisina endógena em camundongos e humanos. Sob esse viés, no campo de pesquisa sobre a Irisina, urge a necessidade de que os principais resultados obtidos sejam validados por parte de grupos independentes, uma vez que as concentrações de Irisina relatadas em resposta a intervenções no sistema nervoso foram

consideravelmente comprometidas por ensaios quantitativos falhos na detecção e quantificação da Irisina circulante. Esses fatores justificam a atual situação da determinação dos níveis de Irisina, a qual está repleta de dados conflitantes, incluindo altas doses de r-Irisina aplicadas às células ou injetadas em animais<sup>30</sup>.

De maneira semelhante, é possível constatar a ação da Irisina glicosilada na reversão de danos das funções hipocampais. Um estudo<sup>30</sup> agrupou o conhecimento sobre a biologia envolvendo a Irisina e compilou informações sobre a utilização do hormônio em experimentos com ratos. Neles, foram comparadas as reações de declínio comportamental e da LTP após injeção de oligômeros de  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ O) nos animais, uma terapia utilizada para mimetizar a DA. Tal injeção causou defeitos em testes de memória e comportamento, além de perda de LTP. Entretanto, quando a Irisina glicosilada foi injetada juntamente com  $A\beta$ O, a perda de LTP foi revertida, juntamente com os defeitos de comportamento dos animais. Em um experimento semelhante, foi testada uma injeção de adenovírus capaz de exprimir FNDC5 e 6 dias depois foi feita a injeção de  $A\beta$ O e, novamente, a expressão de FNDC5 resgatou as perdas cognitivas. Logo, é evidente que há vias protetoras da função cognitiva, a qual é perdida na DA, relacionadas à Irisina.

Outrossim, o exercício físico, o qual está relacionado com maior expressão de FNDC5, também foi capaz de reverter os defeitos

comportamentais causados pela injeção de  $A\beta$ O. Nota-se, além disso, uma associação positiva entre expressão de FNDC5/Irisina e exercício físico. Experimentos controlados demonstraram que tal expressão resgata a plasticidade sináptica hipocampal e capacidade de memória em ratos com DA prevenindo a perda dendrítica de neurônios hipocampais expostos à  $A\beta$ O, além de reduzir a ligação desta a neurônios, provando, inicialmente, em modelos de DA, os meios pelos quais a Irisina proporciona neuroproteção<sup>31</sup>.

Adicionalmente, foi feito um estudo<sup>21</sup> observando parâmetros de aprendizado espacial e memória ao se comparar ratos selvagens com ratos que tiveram uma redução em níveis de FNDC5, após indução de exercícios físicos. Aqueles demonstraram incremento de tais parâmetros, enquanto esses não obtiveram mudanças benéficas, o que demonstra que níveis de Irisina aumentados via, por exemplo, clivagem de FNDC5, são críticos às melhoras de funções hipocampais no que concerne cognição e memória.

Além disso, em consonância com o que foi descrito em estudo<sup>7</sup>, foi analisado que uma diminuição de FNDC5 no prosencéfalo de ratos pode acarretar prejuízos à memória de reconhecimento, a qual está relacionada ao envelhecimento e à integridade do córtex perirrinal e do hipocampo.

Porém, permanece uma ambiguidade em relação às ações da Irisina e sua precursora FNDC5, já que as demonstrações da atuação



das substâncias são geralmente analisadas em conjunto. Nesse contexto, põe-se uma interrogação sobre os papéis individuais da FNDC5 e da Irisina.

Nesse cenário de questões a serem resolvidas, o mecanismo de clivagem responsável pela liberação da parte extracelular da Irisina, essencial para seu papel como uma miocina, ainda não foi completamente elucidado. A clivagem é uma etapa crucial, e até o momento, a única evidência experimental são duas experiências mencionadas no estudo original de Bostrom et al.<sup>25,30</sup>.

Em 2013, Wrann et al.<sup>32</sup> repetiram o experimento utilizando um anticorpo destinado a reconhecer a Irisina em neurônios cultivados. Entretanto, além dos problemas na identificação do local de clivagem, os autores ressaltaram que os mecanismos detalhados desse processo ainda não foram apresentados e isso era um questionamento recorrente na literatura, configurando-se como um entrave para o desenvolvimento de investigações posteriores sobre Irisina e neurodegeneração<sup>30,32</sup>. Nesse contexto, em 2023, um estudo promissor dos autores Eunhee Kim et al.<sup>14</sup> publicou dados experimentais com culturas de astrócitos 3D-AD, nas quais foram identificados aspectos essenciais para a eliminação do ectodomínio da Irisina: a secretase Neprilisina (NEP) e o mecanismo de sinalização para ativá-la. Tal descoberta possibilitou a demonstração dos mecanismos como a Irisina atua reduzindo a patologia A $\beta$  nos astrócitos. Foi visto que a inibição das vias

de IL-6/ERK e NF- $\kappa$ B-STAT3 aumenta a atividade de Neprilisina secretada (NEP sec) pelos astrócitos e sua interação com o receptor da Irisina-integrina  $\alpha$ V/ $\beta$ 5, que demonstraram induzir a degradação de A $\beta$ <sup>14</sup>.

No entanto, apesar da demonstração dos benefícios da Irisina na atenuação da patologia A $\beta$  em ensaios celulares e experimentos *in vitro*, os desafios e limitações nas pesquisas em humanos e animais comprometem a tradução e aplicação prática dessas descobertas<sup>4</sup>. Por essas razões, foi observado que, apesar de ser um fator humoral, a ligação entre os níveis sanguíneos de Irisina e a função cognitiva ainda não está bem estabelecida, devido ao fato de que centenas de estudos dependem de ensaios pouco validados<sup>24,26,30</sup>.

Nesse contexto, à luz da experiência passada com diversos outros hormônios, como o hormônio luteinizante, o hormônio do crescimento e a leptina, os autores Perakakis et al.<sup>29</sup> previram que os ensaios disponíveis sobre a Irisina, com as variadas evidências de medição da níveis de Irisina após o exercício e das relações entre a Irisina circulante e as condições patológicas, se consolidariam e convergiriam ao longo do tempo<sup>29,30</sup>.

No entanto, dados recentes de uma revisão sistemática<sup>30</sup> indicam que infelizmente, essa expectativa ainda não se concretizou até o momento, pois apesar de anos de intensa pesquisa sobre a Irisina, com a publicação de diversos ensaios controlados com resultados promissores e intrigantes, ainda persistem muitas questões em

aberto. No entanto, de modo geral, o exercício físico emerge como uma estratégia não farmacológica potencial para aumentar os níveis de FNDC5/Irisina no hipocampo, especialmente em pacientes com risco de desenvolver doença de Alzheimer ou aqueles que já apresentam comprometimento cognitivo. Essa abordagem sugere uma conexão entre o exercício físico e a regulação da Irisina, apesar dos desafios metodológicos enfrentados na medição desses níveis<sup>31</sup>.

Em 2015 (no mesmo ano em que foi confirmada a existência da Irisina), os autores Albrecht et al<sup>26</sup>, revelaram as controvérsias acerca da presença deste componente no sangue<sup>33</sup>. Foi questionada a veracidade dos resultados obtidos em ensaios controlados e a validade dos valores de referência da Irisina publicados, insistindo, portanto, que a Irisina não existia, e que as medições realizadas em outros estudos são artefatos devido à baixa sensibilidade dos anticorpos presentes nos kits comerciais de ELISA- ensaio imunoabsorvente ligado a enzima<sup>4,33</sup>.

Pesquisas anteriores<sup>33</sup> detectaram uma imprecisão considerável em vários ensaios ELISA comerciais usados para detectar FNDC5/Irisina circulante, devido à potencial reatividade cruzada com proteínas séricas inespecíficas. Nesse sentido, foram observadas múltiplas reações cruzadas com outras proteínas séricas neste<sup>33</sup> e em estudos anteriores<sup>26,34</sup> e as comparações entre valores medidos nas mesmas amostras utilizando ELISAs diferentes, ou mesmo com dois lotes do mesmo ELISA, revelaram discrepâncias significativas<sup>26,33,35,36</sup>.

Em uma revisão sistemática conduzida por Steffen Maak em 2021, foram analisados todos os dados publicados sobre os níveis de Irisina medidos por ELISAs. Verificou-se que mesmo nove anos após a descoberta da Irisina, os autores indicaram que, os dados disponíveis continuam comprometidos por relevantes problemas metodológicos. Uma das principais preocupações é a descrição inadequada dos reagentes utilizados nos estudos, incluindo a ausência de informações como números de lote e/ou catálogo. Essa falta de transparência dificulta a reprodutibilidade dos experimentos e contribui para a atual confusão em relação aos níveis circulantes de Irisina, os quais seguem indefinidos até o momento<sup>30</sup>.

A revisão também alertou especificamente sobre ensaios que utilizam métodos baseados em anticorpos, como ELISA ou Western blots, para medir a Irisina plasmática em resposta ao exercício. O estudo levantou sérias preocupações sobre a falta de confiabilidade dos anticorpos disponíveis para a medição da Irisina e sugeriu que os dados relacionados a essa proteína em plasma e soro humanos não devem ser considerados confiáveis, a menos que a validade dos anticorpos utilizados nos ELISAs seja devidamente comprovada. Portanto, a revisão enfatiza a importância de abordagens rigorosas e validadas na medição dos níveis de Irisina para garantir resultados confiáveis em pesquisas relacionadas a essa proteína<sup>30</sup>.

Tais controvérsias nos valores de referência foram primeiramente abordadas por Albrecht et al.<sup>26</sup>, em suas notas de advertências

intituladas “Irisina: Ainda perseguindo sombras” e “Irisina: mais um mito do que uma miocina induzida pelo exercício”<sup>26,33</sup>. Infelizmente, desde a publicação desses artigos, a situação pouco evoluiu. Recentemente, os níveis de Irisina continuam apresentando uma variabilidade significativa, abrangendo valores que vão de 50 pg/mL a mais de 10 mg/mL<sup>26</sup>.

Nesse contexto, os autores observaram um expressivo aumento nos níveis de Irisina relatados em humanos nos últimos anos (de 13,5 pg/mL para 14,8 µg/mL). Não surpreendentemente, foram documentadas diferenças consideráveis nos níveis de Irisina circulante medidos por diferentes ELISAs comerciais, variando de 40 pg/mL a 2,2 mg/mL de soro ou plasma. A situação nos roedores é semelhante à dos humanos, os níveis circulantes de Irisina em camundongos variam de menos de 1 pg/mL a mais de 1,5 µg/mL<sup>27</sup>. Importante observar que 1 pg/mL (picograma por mililitro) e 1,5 µg/mL (micrograma por mililitro) correspondem às ordens de grandeza de  $10^{-12}$  g/mL e  $10^{-6}$  g/mL, respectivamente. Assim sendo, a diferença entre esses níveis, de 1018, é significativa, evidenciando que as duas medidas encontram-se em escalas substancialmente distintas.

Sobre a questionável validade dos valores de referência para Irisina séricas recentemente publicados, um estudo<sup>37</sup> reconhece que a detecção e quantificação de Irisina por espectrometria de massa quantitativa é considerado o padrão ouro e deve resolver controvérsias em relação à validade

dos ELISAs. Diante disso, os únicos valores de referência disponíveis para a Irisina circulante, que demonstraram ser mais precisos foram: 3 a 4 ng/mL em humanos<sup>27</sup> e 0,3 ng/mL em camundongos no estudo de Kim et al.<sup>38</sup> e foram determinados com análises espectrométricas de massa<sup>30</sup>.

Segundo Albrecht et al.<sup>26</sup>, apesar do potencial da espectrometria de massa calibrada para resolver problemas na quantificação da Irisina, ainda não há confirmação independente e validação dos níveis desse componente em ratos. Por conseguinte, diante da análise dos resultados obtidos por Albrecht et al.<sup>26</sup> e Ruan et al.<sup>39</sup> tentativas de reproduzir valores em humanos falharam ou revelaram resultados inconsistentes

Além disso, vale ressaltar que a utilização da espectrometria de massa com peptídeos de quantificação absoluta (AQUA) é um método sensível, porém a sua reprodutibilidade é prejudicada pela complexidade da preparação das amostras, envolvendo a remoção de albumina e imunoglobulinas antes das análises<sup>26</sup>. Essa técnica apresenta alta variabilidade de recuperação e concentração de proteínas durante o processo, podendo até atingir uma ampla faixa (10 a 30%) de perdas típicas de proteínas nesta fase de preparação, como foi relatado no estudo<sup>27</sup>, o qual reconheceu esta dificuldade e falha na execução.

Os resultados conflitantes nos estudos e as questões a serem respondidas sobre a Irisina destacam a complexidade do entendimento desse hormônio. Em 2020, o mesmo estudo de

Albrecht et al.<sup>26</sup> reafirmou a existência da Irisina, detectando peptídeos completos de FNDC5 em western blot e corroborando com os resultados anteriores de Jedrychowicks et al.<sup>27</sup> e refutando a hipótese inicial de Raschke et al.<sup>40</sup> de que a Irisina deveria se manifestar de forma incompleta. No entanto, este estudo<sup>26</sup> contemplou também uma análise sobre as dificuldades na detecção dos níveis de Irisina circulantes e concluiu que as limitações nas metodologias empregadas nos estudos tornam a convergência entre as evidências uma promessa distante e desafiadora<sup>26</sup>.

Como exemplo disso, podem ser citados um estudo recente com pacientes de Alzheimer e indivíduos controle, Lourenco et al.<sup>31</sup>, no qual foi encontrada uma equiparidade entre os níveis de Irisina no líquido cefalorraquidiano (LCR) e BDNF, A $\beta$ 42 e memória. No entanto, é importante observar que neste ensaio, a Irisina foi medida por um ELISA comercial não validado para medição em plasma ou fluidos corporais. Embora esses estudos prévios<sup>7,31</sup> sugerido que a presença da Irisina possa estar associada à patogênese da doença de Alzheimer, a viabilidade da Irisina como biomarcador para a Doença de Alzheimer requer uma investigação mais aprofundada, segundo a pesquisa de Kim et al.<sup>24</sup>.

Considerando as correlações ausentes ou baixas entre os níveis de Irisina medidos por diferentes ELISAs e as correlações bastante baixas entre os valores determinados por ELISA e espectrometria de massa ( $r = 0,4$ ), o estudo<sup>26</sup> concluiu que em 2020 ainda não está disponível

um método confiável e reprodutível para medição de Irisina circulante. Um experimento semelhante não conseguiu detectar FNDC5/Irisina em amostras de soro de seis humanos, mesmo processando 1.250 mg de proteína total por amostra<sup>39</sup>. Em contraste, estes estudos mediram as concentrações de Irisina no líquido cefalorraquidiano humano (LCR) dos mesmos indivíduos, variando entre 0,26 e 1,86 ng/mL, indicando a sensibilidade dessa medida<sup>30</sup>.

Portanto, em contribuição a fim de sanar os pontos relacionados à ação da Irisina na melhora da função cognitiva na DA, um estudo<sup>22</sup> utilizou modelos genéticos (FNDC5-KO) com vetores forçando a expressão da Irisina e bloqueando a expressão da FNDC5. Os ratos usados no modelo que demonstraram melhora no aprendizado espacial e na memória tinham uma elevação periférica dos níveis de Irisina. Ademais, a Irisina periférica reduziu ativação de células da glia e astrócitos relacionados à neurodegeneração na DA, o que demonstra que o aumento da Irisina periférica foi suficiente para resgatar o declínio cognitivo em modelos de roedores com DA. No entanto, o estudo<sup>22</sup> ressalta que ainda não está claro se a Irisina responsável por promover esses benefícios cognitivos do exercício tem origem no músculo ou no hipocampo. Nessa perspectiva, para investigar a contribuição desses diferentes tecidos, estudos futuros poderão recorrer a um modelo de camundongo com nocaute (KO) específico para cada tecido<sup>22</sup>.

Por conseguinte, a ativação do eixo da Irisina pode ser um alvo em potencial para novas terapêuticas para DA, haja vista capacidade do hormônio de neuroproteção, neuroplasticidade sináptica e memória<sup>13</sup>.

Em contraste com os resultados apresentados que foram favoráveis à associação entre Irisina e Alzheimer, tem-se estudos como o de Conti et al.<sup>12</sup>, Lourenco et al.<sup>31</sup> que indicam que os níveis séricos de Irisina não diferiram entre indivíduos com cognição normal e doença de Alzheimer<sup>12,31</sup>. Como justificativa aos resultados conflitantes nesses ensaios, foi sugerido um fator que deve ser considerado em estudos posteriores: “a resistência a Irisina”; propondo que o modo de ação da Irisina nas células cerebrais pode ser alterado no contexto da doença de Alzheimer, pois a resposta neuronal à Irisina pode ser dificultada pelas influências da patologia existente<sup>24</sup>.

Contribuindo para a hipótese do mecanismo de resistência à Irisina, um estudo recente<sup>41</sup> relatou que a concentração de Irisina em pacientes mulheres com sarcopenia foi menor em comparação com a das participantes não sarcopênicas<sup>41</sup>. Subsidiando a consistência de seus resultados, uma revisão elaborada por Morais et al.<sup>42</sup> demonstraram que os efeitos positivos da Irisina estão diretamente relacionados a fatores como o tipo de exercício, intensidade, idade, gênero, peso, massa muscular e desempenho, os quais interferem significativamente na elevação dos níveis de Irisina detectados<sup>42</sup>. Portanto, para mitigar potenciais vieses nos resultados, é crucial

que esses fatores e potenciais variáveis que possam interferir tanto na cognição quanto nos níveis de Irisina sejam incluídas e consideradas nos protocolos dos ensaios controlados em humanos.

Como exemplo disso, tem-se a abordagem de Kim et al.<sup>24</sup> que buscou delinear o efeito da Irisina na função cognitiva, relacionando os níveis plasmáticos de Irisina e o volume cerebral por meio da análise de ressonância magnética; nesta pesquisa, diferenças foram observadas nos anos de escolaridade entre os três grupos cognitivos avaliados (estado cognitivamente normal [NC], comprometimento cognitivo leve [MCI] e Doença de Alzheimer (DA) e metabólicos (não-DM e DM). No entanto, essa variável não foi considerada nos resultados e foi reconhecida como um potencial viés, uma vez que a influência dos níveis de escolaridade na patologia e no prognóstico da DA, em termos de reserva cognitiva e plasticidade neural, é amplamente certificada na comunidade científica. Portanto, não se pode descartar completamente o efeito de confusão dessas diferenças nos resultados e estudos futuros com amostras maiores devem estratificar os participantes de acordo com os anos de escolaridade, padronizando as pontuações dos testes cognitivos com base na idade, gênero e escolaridade<sup>24</sup>.

Outra limitação importante detectada nos ensaios com Irisina e Doença de Alzheimer, consiste na forma restrita e variada de como o exercício físico e a cognição são avaliados. Por

exemplo no estudo de Kim et al.<sup>24</sup>, foram utilizadas amostras de sangue após repouso noturno para minimizar a variabilidade nos níveis de Irisina, no entanto, a avaliação do exercício foi limitada à frequência auto-relatada pelos participantes, não houve, portanto, uma definição de dados sobre massa muscular ou exercício controlado. Assim, certamente, foi constituído um potencial viés na avaliação da relação entre exercício, Irisina, função cognitiva e volume cerebral<sup>24</sup>.

Além disso, um estudo em idosos em risco de demência<sup>12</sup> relatou que, embora a cognição global tenha sido anteriormente correlacionada com os níveis séricos de BDNF e Irisina, ambas proteínas não apresentaram equiparação com a pontuação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) entre os seus participantes. Contudo, deve-se ressaltar que diferenças nos métodos de coleta de medidas cognitivas (extensa bateria neuropsicológica versus MEEM) e nos tipos de pacientes (indivíduos em risco de demência versus pacientes com DA) podem explicar essa divergência nos resultados em estudos futuros para esclarecer essa questão<sup>12</sup>.

Em conjunto, os autores Dinas et al.<sup>43</sup> retratam em sua revisão sistemática outra característica limitante nos estudos em humanos: a falta de um protocolo padronizado de exercício físico. De fato, ainda há controvérsia e falta de convergência em relação aos protocolos utilizados em ensaios clínicos e pesquisa básica sobre Irisina, exercício físico e função cognitiva, pois podem variar em duração da sessão, frequência,

intensidade, tipo de atividade física (caminhada, /corrida, luta/sprint, resistência), entre outros<sup>7</sup>.

Estudos de metanálise como Qiu et al.<sup>44</sup> e Dinas et al.<sup>43</sup> sugerem que, embora protocolos de exercício agudo e crônico em humanos possam elevar a concentração plasmática de Irisina em diferentes idades e condições, não há consenso sobre um protocolo ideal para elevar consistentemente seus níveis<sup>7</sup>. Além disso, a busca pelo protocolo mais eficiente para aumentar a Irisina em humanos ainda continua<sup>7</sup>.

Sob esse viés, diante de uma busca ativa na literatura sobre a relação de causalidade entre a Irisina e a Doença de Alzheimer, levanta-se a hipótese de que a diminuição da Irisina relacionada à idade pode ser um indício da patogênese da Doença de Alzheimer e dos comprometimentos cognitivos. Essa conjectura foi fundamentada em estudos anteriores<sup>31,39</sup>, nos quais os níveis de Irisina no líquido cefalorraquidiano (LCR) correlacionaram-se positivamente com a idade. Entretanto, essa relação desapareceu em indivíduos com a Doença de Alzheimer, indicando que a Irisina cerebral pode aumentar para compensar a neurodegeneração relacionada à idade; contudo, esse sistema endógeno pode apresentar falhas em pessoas com Doença de Alzheimer<sup>24</sup>, justificando suas eventuais diminuições.

Entretanto, esses resultados anteriores<sup>24</sup> foram contestados pela descoberta de Lourenço et al.<sup>31</sup> que indicou que o FNDC5/Irisina do hipocampo está reduzido na Doença de Alzheimer moderada/tardia, mas não no estágio

de Comprometimento Cognitivo Leve (MCI). Sugerindo, portanto, que a diminuição do FNDC5/Irisina não é uma causa provável do comprometimento cognitivo precoce na Doença de Alzheimer, mas certamente pode contribuir para os defeitos de memória à medida que a doença progride<sup>4,15</sup>.

Diante do exposto, a respeito da exploração da relação de causalidade entre os níveis de Irisina e doença de Alzheimer, nota-se que apesar dos vários fatores limitantes dos artigos, vários papéis fisiológicos foram elucidados pela exposição de células e modelos de roedores à r-Irisina exógena, provando assim que a Irisina é um potente agente biológico. O uso combinado de regulação positiva e negativa pela injeção de r-Irisina ou FNDC5 KO pode ter o potencial de resolver controvérsias e estabelecer rigorosamente a causalidade entre essas questões<sup>30</sup>.

Como perspectivas futuras à discussão “Irisina e Alzheimer”, são esperados estudos extensos longitudinais com amostras significativas e métodos validados de detecção e quantificação da Irisina, que executem uma comparação dos níveis de Irisina no líquido cefalorraquidiano (LCR) em indivíduos envelhecendo de maneira saudável e em pacientes em diferentes estágios de neurodegeneração pela doença da Doença de Alzheimer. Essas pesquisas podem oferecer insights significativos sobre quando ocorre a diminuição dos níveis de Irisina ao longo do curso da DA. Além disso, a realização de

acompanhamentos subsequentes da função cognitiva e do volume cerebral se faz necessária para evidenciar o efeito longitudinal dos benefícios do exercício físico na cognição e na estrutura cerebral<sup>24</sup>.

Em conjunto, outros pontos relevantes a serem abordados em estudos futuros são a consideração do efeito de potenciais variáveis e a busca pela supressão de vieses metodológicos em seus protocolos com a análise dos níveis de Irisina, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e  $\beta$ -amilóide no LCR<sup>12,24</sup>. Essa abordagem mais abrangente poderia proporcionar uma compreensão mais detalhada da relação entre a Irisina e a DA, bem como sua influência na estrutura cerebral.

Dessa forma, estudos subsequentes devem explorar esses aspectos, com o objetivo de conquistar a tão esperada convergência entre os ensaios disponíveis sobre Irisina e neurodegeneração em humanos e consolidar, de forma assertiva, a Irisina como um alvo terapêutico para reduzir a carga de A $\beta$  no tratamento e prevenção da Doença de Alzheimer.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que, a Irisina (uma miocina recentemente descoberta) interage como um fator protetor contra doenças neurodegenerativas, relacionando o fator protetor dos exercícios físicos sobre a Doença de Alzheimer, sendo gerados efeitos positivos nos parâmetros

funcionais, cognitivos e bioquímicos após o programa de exercícios, melhorando, portanto, a qualidade de vida dos pacientes idosos.

Os pesquisadores obtiveram resultados que indicam que a Irisina ativa vias protetoras nos neurônios do hipocampo e apoiam, ainda mais, a noção de que a estimulação da sinalização da Irisina no cérebro é benéfica na DA. Assim, também podemos inferir que a carnosina é semelhante aos efeitos positivos do exercício físico na reversão do declínio cognitivo e dos biomarcadores de Alzheimer. Considerando os resultados do aumento do FNDC5/Irisina do hipocampo e da sinalização da insulina, percebe-se a mediação destes efeitos neuroprotetores, além do exercício intervalado de alta intensidade, constituindo uma ferramenta não farmacológica que modula importantes vias genéticas e proteicas.

Portanto, se faz necessário mais estudos com maior número de marcadores biológicos, sendo importante que a Saúde Pública incentive a prática de atividade física à população, neste caso, favorecendo também o fator neuroprotetor contra doenças prevalentes na terceira idade. Deste modo, é importante que haja mais estudos para elucidar a relação desses fatores na fisiopatologia da DA, em prol de um futuro terapêutico, gerando maior qualidade de vida para a população.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da

Dinâmica Demográfica. 2023 [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pesquisa/53/49645>

2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Brasileiro de 2022. Rio de Janeiro: IBGE, 2022 [cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>

3. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2023: Reducing dementia risk: never too early, never too late. 2023 [cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023.pdf>

4. Jin Y, Sumsuzzman D, Choi J, Kang H, Lee SR, Hong Y. Molecular and Functional Interaction of the Myokine Irisin with Physical Exercise and Alzheimer's Disease. *Molecules* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 5];23(12):3229. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules23123229>

5. Haskell WL, Lee, IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 5];39(8):1423-34. Doi: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180616b27>

6. Kraschnewski JL, Sciamanna CN, Poger JM, Rovniak LS, Lehman EB, Cooper AB, et al. Is strength training associated with mortality benefits? A 15-year cohort study of US older adults. *Prev Med* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 5];87:121-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.02.038>

7. Freitas GB, Lourenco MV, De Felice FG. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. *J Neurochem.* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 5];155(6):602-611. Doi: <https://doi.org/10.1111/jnc.15039>

8. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 5];385(9984):2255-63. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)

9. Licher S, Ahmad S, Karamujić-Čomić H, Voortman T, Leening MJG, Ikram MA, Ikram MK. Genetic predisposition, modifiable-risk-factor profile and long-term dementia risk in the general population. *Nat Med.* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 6];25(9):1364-9. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0547-7>

10. Baker L, Snyder HM, Espeland MA, Whitmer RA, Kivipelto M, Woolard N, et al. Study to Protect Brain Health Through Lifestyle Intervention to Reduce Risk (U.S. POINTER). *Alzheimers Dement.* [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 7]. Doi: <https://doi.org/10.1002/alz.13365>

11. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 10];14(11):653-66. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0070-3>

12. Conti E, Grana D, Stefanoni G, Corsini A, Botta M, Magni P, et al. Irisin and BDNF serum levels and behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 5];40(6):1145-50. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03781-y>



- 13.Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu, P, Wang D, Xu H. Role of irisin in physiology and pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 5];13:962968. Doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.962968>
- 14.Kim E, Kim H, Jedrychowski MP, Grisilda Bakiasi, Park J, Kruskop JM, et al. Irisin reduces amyloid- $\beta$  by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling. *Neuron*. [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 5];111(22). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.08.012>
- 15.Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidência na saúde e na enfermagem. *Texto contexto- enferm*. [Internet]. 2008 [cited 2024 Feb 6];17(4). Doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- 16.Kar F, Kavlak Y, Yildiz S, Yildiz P, Musmul A, Uslu S. Eight-week exercise program improved the quality of life of Alzheimer's patients through functional, cognitive, and biochemical parameters. *Ir J Med Sci*. [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 5];192(2):655-663. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03029-3>
- 17.Lourenco MV, Freitas GB, Raony I, Ferreira ST, Felice FG. Irisin stimulates protective signaling pathways in rat hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci*. [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 5];16:953991. Doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.953991>
- 18.Hegazy MA, Abdelmonsif DA, Zeitoun TM, El-Sayed NS, Samy DM. Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimers dementia in rats: implication of circulating and hippocampal FNDC5/irisin. *J Physiol Biochem*. [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 6];78(1):109-124. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00845-6>
- 19.Godinho WDN, Vasconcelos Filho FSL, Pinto DV, Alves JO, Nascimento TS, Aguiar ID, et al. High-Intense Interval Training Prevents Cognitive Impairment and Increases the Expression of Muscle Genes FNDC5 and PPARGC1A in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 6]. Doi: <https://doi.org/10.2174/1567205020666221207103109>
- 20.Chen X, Gan L. An Exercise-Induced Messenger Boosts Memory in Alzheimer's Disease. *Nat Med*. [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 7];25(1):20-21. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0311-4>
- 21.Madhu LN, Somayaji Y, Shetty AK. Promise of irisin to attenuate cognitive dysfunction in aging and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 5];78:101637. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101637>
- 22.Islam MR, Valaris S, Young MF, Haley EB, Luo R, Bond SF, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nature Metabolism* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 5];3(8):1058-70. Doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00476-7>
- 23.Kim O, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 9];7(11):407. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7110407>
- 24.Kim KY, Kwak S, Ha J, Oh DJ, Kim M, Cho SY, et al. Loss of association between plasma irisin levels and cognition in Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 5];136:105624. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105624>
- 25.Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 6];481(7383):463-8. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- 26.Albrecht E, Schering L, Buck F, Vlach K, Schober HC, Drevon CA, et al. Irisin: Still chasing shadows. *Mol. Metab*. [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 10];34:124-135. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.016>
- 27.Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metabolism* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 7];22:734e740. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>
- 28.Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jan 5];15(9):639e660. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.75>
- 29.Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol*. [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 20];13:324-337. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
- 30.Maak S, Norheim F, Drevon CA, Erickson, HP. Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. *Endocr Rev*. [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 5];42(4):436-456. Doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab003>
- 31.Lourenco MV, Frozza RL, Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 6];25(1):165-175. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>
- 32.Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ / FNDC5 pathway. *Cell Metabolism* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 14];18(5):649-659. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>
- 33.Albrecht E, Norheim F, Thiede B, Holen T, Ohashi T, Schering L, et al. Irisin is a myth rather than an exercise-inducible myokine. *Sci Rep* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 6];5:8889. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep08889>
- 34.Barja-Fernández S, Folgueira C, Castela C, Al-Massadi O, Bravo SB, Garcia-Caballero T, et al. FNDC5 is produced in the stomach and associated to body composition. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 6];6:23067. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep23067>
- 35.Montes-Nieto R, Martínez-García MÁ, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Differences in analytical and biological results between older and newer lots of a widely used irisin immunoassay question the validity of previous studies. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 6];54(7):e199-201. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1071>

36. Kurdiová T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Are skeletal muscle & adipose tissue Fndc5 gene expression and irisin release affected by obesity, diabetes and exercise? In vivo & in vitro studies. *J Physiol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 6];592:1091e1107. Doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.264655>
37. Polyzos SA, Mathew H, Mantzoros CS. Irisin: a true, circulating hormone. *Metabolism* [Internet]. 2015 [cited 2024 Feb 6];64:1611e1618. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.001>
38. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha V$  integrin receptors. *Cell* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 6];175:1756e1768. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025>
39. Ruan Q, Zhang L, Ruan J, Zhang X, Chen J, Ma C, et al. Detection and quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. *Peptides* [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 6];103:60-64. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.013>
40. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 6];8(9):e73680. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073680>
41. Park HS, Kim HC, Zhang D, Yeom H, Lim SK. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine* [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 6];64(2):341-8. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1814-y>
42. Morais NBT, Alves SPLB, Barros AV, Felipe TR, Valdemarca G, Pinto JGM, et al. Efeito da Irisina após o exercício físico na saúde física e mental: Uma revisão integrativa. *RBPPEX - RBPPEX* [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 6];18(113):34-44. Available from: <https://www.rbpfex.com.br/index.php/rbpfex/article/view/2836>.
43. Dinas PC, Lahart IM, Timmons JA, Svensson PA, Koutedakis Y, Flouris AD, Metsios GS. Efeitos da atividade física-capacidade na ligação entre PGC-1 $\alpha$  e FNDC5 no músculo, circulando irisina e UCP1 de adipócitos brancos em humanos: uma revisão sistemática. *F1000 Res*. [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 6];6:286. Doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11107.2>
44. Qiu S, Cai X, Yin H, Zügel M, Sun Z, Steinacker JM, Schumann U. Associação entre Irisina circulante e resistência à insulina-importância em adultos não diabéticos: uma meta-análise. *Metabolismo* [Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 6];65:825-834. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.006>

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.