REVISTA NEUROCIÊNCIAS

Atividade física e irisina na neuroproteção do Alzheimer: revisão integrativa

Physical activity and irisin in neuroprotection of Alzheimer's: integrative review

Actividad física e irisina en la neuroprotección del Alzheimer: revisión integradora

Sabrina Domingues da Motta[1], Anayana Cristina Pertile de Oliveira[2], Samilla Juliana Barbosa Barroso[3]

1.Graduanda de Medicina (11º período), Bacharel em Direito. Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT). Cáceres-MT, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0009-0002-8493-5681
2.Enfermeira da Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso. Cuiabá-MT, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0000-0002-9658-3241
3.Graduanda de Medicina (11º período). Medicina veterinária. Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT). Cáceres -MT, Brasil. Orcid: https://orcid.org/0009-0006-7951-5497

Resumo

Introdução. A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa caracterizada pelo acúmulo de beta-amiloide (Aβ) e pela hiperfosforilação da proteína tau, resultando em declínio cognitivo progressivo. A irisina, uma miocina derivada da clivagem da proteína FNDC5 durante o exercício físico, tem se mostrado promissora na mitigação dos danos associados à DA devido às suas propriedades neuroprotetoras. **Objetivo.** Revisar as evidências científicas sobre os impactos da atividade física na expressão da irisina e sua relação com a neuroproteção na DA. **Método.** Realizou-se uma revisão integrativa nas bases de dados PubMed, BVS e *Scielo*, analisando estudos que abordassem os efeitos da atividade física, irisina e seus mecanismos neuroprotetores na DA, com critérios de inclusão previamente definidos. **Resultados.** Após análise de 182 artigos, 18 atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos apontaram que a irisina, estimulada pelo exercício físico, reduz o acúmulo de Aβ, diminui a hiperfosforilação da tau e promove a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Além disso, demonstrou efeitos positivos na plasticidade sináptica, neurogênese e redução de marcadores inflamatórios, reforçando seu potencial neuroprotetor. **Conclusão.** A irisina destaca-se como uma molécula de grande relevância no contexto da DA, com impacto positivo na neuroproteção e nas funções cognitivas. Entretanto, estudos clínicos em humanos são necessários para validar seu uso terapêutico e explorar seu potencial na prevenção e no tratamento da DA.

Unitermos. Exercício físico; Irisina; Doença de Alzheimer

Abstract

Introduction. Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by the accumulation of beta-amyloid (Aβ) and hyperphosphorylation of tau protein, resulting in progressive cognitive decline. Irisin, a myokine derived from the cleavage of the FNDC5 protein during physical exercise, has shown promise in mitigating the damage associated with AD due to its neuroprotective properties. **Objective**. To review the scientific evidence on the impacts of physical activity on irisin expression and its relationship with neuroprotection in AD. **Method**. An integrative review was carried out in the PubMed, BVS e *Scielo*, analyzing studies that addressed the effects of physical activity, irisin and its neuroprotective mechanisms in AD, with previously defined inclusion criteria. **Results**. After analyzing 182 articles, 19 met the inclusion criteria. Studies have shown that irisin, stimulated by physical exercise, reduces the accumulation of Aβ, decreases tau hyperphosphorylation and promotes the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In addition, it demonstrated positive effects on

synaptic plasticity, neurogenesis and reduction of inflammatory markers, reinforcing its neuroprotective potential. **Conclusion**. Irisin stands out as a molecule of great relevance in the context of AD, with a positive impact on neuroprotection and cognitive functions. However, clinical studies in humans are necessary to validate its therapeutic use and explore its potential in the prevention and treatment of AD.
Keywords. Physical exercise; Irisin; Alzheimer's disease

Resumen

Introducción. La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la acumulación de beta-amiloide (Aβ) y la hiperfosforilación de la proteína tau, lo que resulta en un deterioro cognitivo progresivo. La irisina, una miocina derivada de la escisión de la proteína FNDC5 durante el ejercicio físico, se ha mostrado prometedora para mitigar el daño asociado con la EA debido a sus propiedades neuroprotectoras. **Método**. Se realizó una revisión integradora en las bases de datos PubMed, BVS e *Scielo*, analizando estudios que abordaron los efectos de la actividad física, la irisina y sus mecanismos neuroprotectores en la EA, con criterios de inclusión previamente definidos. **Resultados**. Tras analizar 182 artículos, 19 cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios han demostrado que la irisina, estimulada por el ejercicio físico, reduce la acumulación de Aβ, disminuye la hiperfosforilación de tau y promueve la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Además, demostró efectos positivos sobre la plasticidad sináptica, la neurogénesis y la reducción de marcadores inflamatorios, reforzando su potencial neuroprotector. **Conclusión**. La irisina destaca como una molécula de gran relevancia en el contexto de la EA, con un impacto positivo en la neuroprotección y las funciones cognitivas. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos en humanos para validar su uso terapéutico y explorar su potencial en la prevención y el tratamiento de la EA.
Palabras clave. Ejercicio físico; irisina; La enfermedad de Alzheimer

Trabalho realizado na Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), Departamento de Medicina. Cáceres-MT, Brasil.

Conflito de interesse: não Recebido em: 24/07/2025 Aceito em: 07/10/2025

Endereço de correspondência: Sabrina D Motta. Cuiabá-MT, Brasil. Email: sabrinamotta07@gmail.com

INTRODUÇÃO

Aliado ao aumento da expectativa de vida nos últimos tempos, observa-se também o acréscimo na incidência de patologias intrínsecas ao avançar da idade, na qual a Doença de Alzheimer (DA) se destaca como uma das mais comuns, sendo ainda a principal causa de demência entre a população idosa[1,2]. Desse modo, alterações nos processos morfológicos, fisiológicos e psicológicos são parte do envelhecimento que, ao longo do tempo, manifesta significativa perda de memória, como esquecimento de lugares e localização de objetos[1].

A DA, que acomete preferencialmente indivíduos acima de 65 anos, inicia-se no hipocampo, área responsável pela memória, e posteriormente afeta outras regiões cerebrais, comprometendo severamente a autonomia e a qualidade de vida[3]. Estudos indicam que 60% a 80% dos casos de demência estão relacionados à DA, que acomete mais de 35 milhões de pessoas no mundo, tornando-a a patologia neurodegenerativa crônica e incurável mais comum à população mundial[3,4].

A doença em questão é de origem idiopática e multifatorial, sendo influenciada por fatores ambientais, como idade avançada, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo e sedentarismo, além de fatores genéticos. O diagnóstico é complexo, envolvendo histórico clínico, testes neuropsicológicos, exames de imagem e biomarcadores, o que contribui para o subdiagnóstico e identificação tardia, na qual, por vezes, o comprometimento cognitivo já se encontra avançado. Logo, considerando que o avanço na expectativa de vida é o principal fator de risco para o aparecimento de doenças crônico-neurodegenerativas, tem-se que preservar as funções cognitivas e garantir uma qualidade de vida com o avançar da idade tornou-se um dos grandes desafios do envelhecimento[3-5].

Nesse cenário, o exercício físico proporciona benefícios que incluem aumento do fluxo sanguíneo cerebral, melhora do metabolismo e da síntese de neurotransmissores, liberação de enzimas antioxidantes e supressão de placas beta-amiloides, processos fundamentais na proteção contra

a DA. Além disso, a prática de exercícios estimula a liberação de mioquinas, com destaque para a irisina, onde sua liberação pelo exercício físico se dá após a clivagem da fibronectina do tipo III, hormônio com capacidade de proteger o hipocampo, uma vez que estimula a expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), cuja influência é determinante na plasticidade do sistema nervoso, além de função de crescimento, diferenciação e reparo de neurônios[5-7].

Assim, ao ser descoberta em 2012, a irisina foi identificada pela sua capacidade de estimular o escurecimento do tecido adiposo branco em tecido adiposo bege/marrom, o qual atua promovendo um aumento na termogênese e no consumo de energia, estando associado ao controle de massa de gordura, tolerância à glicose e melhora da resistência à insulina, além de prevenção de perda muscular e redução da inflamação sistêmica[1,7,8]. Após isso, em 2019, um grupo de pesquisadores brasileiros lideraram um estudo da correlação da molécula em questão com a DA, sendo atestada a influência direta e positiva da irisina na performance cognitiva, principalmente de indivíduos suscetíveis à esta patologia, reafirmando a importância da prática de exercícios físicos na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas[6,7].

Nesse sentido, a presente pesquisa destaca a importância da prática de atividade física e o papel da irisina como alvo terapêutico na na DA, visando preservar funções cognitivas e promover um envelhecimento saudável, além de

preencher lacunas na literatura e estimular novas investigações sobre o tema. Logo, este estudo objetivou investigar a relação entre a irisina e a prevenção da DA, buscando entender como a prática de exercícios físicos pode modular essa interação.

MÉTODO

O estudo realizado foi do tipo descritivo, com abordagem qualitativa, a fim de compreender a relação entre o hormônio irisina produzido pela atividade física e a doença de Alzheimer. Dessa forma, foi conduzida uma revisão integrativa, visando identificar e analisar criticamente estudos relevantes que abordassem essa temática.

A metodologia consistiu numa revisão de literatura científica com busca nas seguintes bases de dados: PUBMED, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e SCIELO, compreendendo o período de publicação dos últimos 10 (dez) anos (entre janeiro de 2014 e outubro de 2024), com o intuito de fundamentar a análise dos resultados obtidos nesta pesquisa.

Desse modo, foram utilizados os seguintes Descritores em Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH): (“exercício físico” OR “physical exercise” OR “atividade física” OR “physical activity” OR “irisina” OR “irisin”) AND (“doença de Alzheimer” OR “Alzheimer's”). Em seguida, os artigos selecionados foram analisados de forma crítica, a fim de que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

A análise contemplou fontes relevantes sobre ao tema, de escopo internacional, de natureza original, ensaios controlados randomizados, revisões publicadas e meta-análises. Para tal finalidade, os critérios de inclusão das produções científicas contemplaram (1) estudos publicados entre os anos de 2014 e 2024; (2) resultados sobre irisina e sua relação com a instalação da DA; (3) trabalhos que abordassem a importância da atividade física e sua influência com a progressão e instalação da DA; (4) idioma da publicação: língua portuguesa ou inglesa; (5) trabalhos disponíveis gratuitamente na íntegra. Ademais, os critérios de exclusão incluiram (1) estudos que não estavam relacionados com o tema; (2) artigos publicados em anos anteriores a 2014 e os que não tiveram relevância com o tema; (3) idioma de publicação que não seja língua portuguesa ou inglesa; (4) não avaliam diretamente benefícios da atividade física em relação à DA; (5) trabalhos não disponíveis gratuitamente na íntegra.

RESULTADOS

Após pesquisa com as combinações dos descritores mencionados anteriormente, foram encontrados 122 artigos, sendo 50 na base Pubmed, 71 na Biblioteca Virtual de Saúde e 1 no Scielo. Destes, 104 foram excluídos, pois 10 não estavam disponíveis gratuitamente na íntegra, cinco eram duplicados e, por fim, 52 foram excluídos pelo título e 17 pelo resumo. Assim, após atender aos critérios de inclusão,

18 artigos foram selecionados e incluídos nesta revisão, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Análise, modelo e resultados dos principais estudos analisados.

Autor	Objeto de estudo	Método para análise	Resultados
Wang *et al.* 2024[9]	Modelos de camundongos com DA e idosos.	Examinar o trabalho da neuroinflamação em doenças neurodegenerativas (DNs).	Além de seu efeito anti-inflamatório, a irisina favorece a comunicação entre as células cerebrais e a neuroplasticidade. Por essas ações, a irisina se apresenta como uma potencial estratégia terapêutica para prevenir ou retardar a progressão da doença de Alzheimer.
Pahlavani *et al.* 2023[10]	Modelos de camundongos com DA.	Avaliar como a irisina modula a transformação de células microgliais e suas implicações para a saúde neuronal.	A molécula irisina foi capaz de reduzir a neuroinflamação, promovendo a transição das células microgliais de um estado pró-inflamatório (M1) para um estado protetor (M2). Além disso, a Irisina estimulou a neuroplasticidade, sugerindo seu potencial como alvo terapêutico para prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer.
Liu *et al.* 2022[11]	Camundongos obesos induzidos por dieta.	Entender como a irisina influencia processos metabólicos e inflamatórios, explorando seus mecanismos moleculares e avaliando seu potencial terapêutico.	A irisina favorece a conversão do tecido adiposo branco em marrom, promovendo termogênese e melhorando o metabolismo energético. Ela também ajuda a controlar a obesidade, a resistência à insulina e pode ter efeitos neuroprotetores, com potencial para prevenir doenças como Alzheimer. A pesquisa destaca a irisina como uma molécula chave em distúrbios metabólicos e neurodegenerativos.
Farshbaf *et al.* 2021[12]	Camundongos jovens machos e fêmeas (cepa C57BL/6).	Analisar as alterações da irisina no cérebro, mais precisamente nos depósitos de beta-amiloide e ativação de microglia.	A administração de irisin exógeno em modelos de camundongos com Alzheimer resultou em melhora significativa na função cognitiva, com a reversão de deficiências observadas nos testes de memória. A irisin também foi associada à redução de depósitos de beta-amiloide no cérebro, que são característicos do Alzheimer.
Mahalakshmi *et al.* 2020[13]	Ratos transgênicos (como FNDC5 knockout).	Revisar os estudos relacionados aos efeitos neuroprotetores da atividade física no cérebro na DA.	A atividade física regular tem efeitos benéficos na saúde geral, com impacto direto na função cerebral e nas células neuronais. Ela exerce efeitos neuroprotetores, mediado por mecanismos como neurotrofinas (por exemplo, BDNF) e hormônios (como a irisina).
Freitas *et al.* 2019[14]	Camundongos machos.	Avaliar mecanismos envolvidos na neuroplasticidade e nos impactos da irisin na expressão de BDNF e na neuroproteção na DA.	A irisina, derivada da proteína FNDC5, promove a neurogênese e tem efeitos neuroprotetores, principalmente através do aumento da expressão de BDNF, essencial para a plasticidade sináptica e saúde neuronal. A irisin também está envolvida na modulação da inflamação e pode proteger contra doenças neurodegenerativas, como Alzheimer.
Kim *et al.* 2018[15]	Modelos de camundongos, como o C57BL/6J.	Análise de como o exercício físico e a liberação da irisina poderiam modular esses processos patológicos associados à doença de Alzheimer.	A atividade física induzida aumentaria a liberação de irisina, o que poderia ajudar a proteger o cérebro de disfunções associadas à progressão de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, retardando o acúmulo de proteínas tóxicas (como a Aβ) e melhorando a função cognitiva.

DISCUSSÃO

Exercício físico e saúde cerebral

Interação entre os músculos e o cérebro no envelhecimento

Apesar de a atividade física envolver qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que gastam energia, o exercício físico (EF) é definido como uma atividade estruturada, repetitiva e planejada que visa melhorar ou manter a aptidão física. O EF aumenta a resistência cardiorrespiratória, a força muscular e a flexibilidade e, portanto, melhora o gasto de energia, além de atenuar a neuroinflamação, melhorar a resistência insulínica, promover a neurogênese, dentre outros fatores[10].

Assim, o impacto positivo do exercício físico na estrutura e função cerebral tem sido amplamente estudado, com evidências de melhorias na plasticidade sináptica, força e estrutura cerebral. Em adultos com alta aptidão aeróbica, o córtex pré-frontal e o hipocampo são maiores e, estudos com animais mostram que exercícios como corrida na roda melhoram a memória e o aprendizado em modelos de camundongos com Alzheimer. Em humanos, ensaios clínicos demonstraram que exercícios aeróbicos melhoram a cognição e previnem reduções associadas à idade no volume cerebral em idosos, visto que estudos de neuroimagem nessa população demonstrou que o exercício aumenta o volume hipocampal e fortalece a conectividade funcional do hipocampo e a reconexão da rede neuronal[13,16].

Nesse sentido, meta-análises recentes também apontam que exercícios aeróbicos favorecem a cognição em

pessoas com demência, devido aumentarem o BDNF, que apresenta elevação significativa com exercícios regulares de longo prazo. Dessa forma, estudos realizados em humanos e camundongos têm fornecido evidências crescentes de que o exercício físico é capaz de modular diversos mecanismos relacionados às funções cerebrais e periféricas. Assim, há estimulação do volume do hipocampo, promoção da neurogênese, melhora da função vascular e ativação de cascatas de fatores de crescimento. Logo, o exercício está associado à redução do declínio cognitivo associado à idade, da atrofia hipocampal, da neuroinflamação e da carga de placas amiloides, reforçando seu potencial neuroprotetor[10,11,16].

Descoberta da miocina irisina e suas ações no cérebro

Diversos estudos buscam identificar e compreender melhor os mecanismos subjacentes aos efeitos positivos do exercício e seu potencial terapêutico, razão pela qual os efeitos benéficos do exercício foram significativamente atribuídos às exercinas. Sabe-se que diversos órgãos, células e tecidos liberam essas moléculas, incluindo o músculo esquelético (miocinas), o tecido adiposo branco (adipocinas), o fígado (hepatocinas) e os neurônios (neurocinas), logo entender o papel das exercinas nas respostas fisiológicas e biológicas ao exercício é crucial para explorar seu potencial terapêutico. Por esse motivo, os estudos têm se concentrado cada vez mais na investigação das exercinas e de seus impactos sobre diferentes sistemas orgânicos, com destaque

para os mecanismos relacionados aos efeitos neuroprotetores do exercício, com ênfase na FNDC5/irisina[11].

Nesse sentido, sabe-se que a irisina, cujo nome faz referência à deusa grega Íris, conhecida como mensageira dos deuses, é considerada uma mioquina liberada pelos miócitos, células musculares, que atua como mensageira entre o músculo e outros tecidos do corpo. Desse modo, sua liberação pelo músculo esquelético se dá durante ou após o exercício físico, controlando diversos processos metabólicos no fígado, ossos, tecido adiposo e cérebro através de diversa vias de sinalização. Estudos indicam que os níveis de irisina estão fortemente relacionados ao estado de saúde, sendo significativamente reduzidos em condições como obesidade, osteoporose, fraturas, atrofia muscular, DA e doenças cardiovasculares[9,12].

Inicialmente descoberta em 2002, a FNDC5, proteína transmembrana expressa no músculo esquelético, coração e cérebro, permaneceu pouco estudada por uma década. Em 2012, pesquisadores de Harvard identificaram a irisina como um produto da clivagem proteolítica da FNDC5 composta por 112 aminoácidos, com perda da extremidade N-terminal durante o processo. Em resposta ao exercício físico, a enzima PGC-1α, reguladora do metabolismo energético celular, é aumentada no músculo esquelético devido à contração muscular, estimulando a produção da proteína FNDC5, a qual é clivada proteolicamente no hormônio irisina e liberada na circulação para mediar a comunicação entre células e tecidos[6,7,12].

Nesse sentido, o papel fisiológico inicialmente descrito da irisina foi a indução do "escurecimento" da gordura branca em marrom/bege em adultos metabolicamente ativos, através do aumento da expressão de genes termogênicos nos adipócitos, sendo fundamental para a regulação do metabolismo energético, visto que a aparência marrom é derivada de mitocôndrias abundantes no tecido, responsáveis pela queima de energia. Posteriormente, descobriu-se que a irisina também promove a síntese de glicogênio hepático e inibe a gliconeogênese, contribuindo diretamente para a manutenção da homeostase da glicose, aliviando a inflamação e o extresse oxidativo do organismo. Logo, esses mecanismos não apenas otimizam o metabolismo energético, mas também têm sido associados à melhora da resistência à insulina, destacando o papel potencial da irisina na prevenção e manejo de distúrbios relacionados ao metabolismo e à cognição[7,12].

Desse modo, o papel mediador do FNDC5/irisina no sistema nervoso central foi inicialmente relatado em 2013, sendo demonstrado que a redução de FNDC5 levou a uma diminuição nos níveis do BDNF, essencial para a sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica, arborização dendrítica e sinaptogênese. Por outro lado, o aumento dos níveis de irisina elevou a expressão desse e de outros fatores neuroprotetores, evidenciando a comunicação bidirecional entre o músculo esquelético e o cérebro. Desse modo, os níveis de irisina na circulação são diretamente associados à massa muscular e ao desempenho corporal, sendo menores

em pacientes com sarcopenia ou pré-sarcopenia em comparação a indivíduos não sarcopênicos, além de haver o potencial protetor dessa miocina contra a perda muscular[12].

Ademais, em estudos com camundongos modelo *knockout* (KO) observou-se que a administração de irisina, tanto periférica quanto diretamente no giro dentado, foi suficiente para reverter déficits cognitivos e neuropatológicos nesses animais. Em modelos murinos de isquemia cerebral induzida por oclusão da artéria cerebral média, níveis mais elevados de irisina correlacionaram-se com reduções no volume do infarto cerebral e melhorias na função neural. Em síntese, identifica-se níveis reduzidos de irisina em pacientes com lesões cerebrais, enquanto a suplementação exógena de r-irisina demonstrou benefícios significativos na proteção neuronal, cognição e memória[11,12].

Esses achados corroboram o fato de que a irisina pode ser explorada como um alvo terapêutico para o tratamento da DA e outras condições que afetam o sistema nervoso, visto que seu impacto no sistema nervoso revelou benefícios como a melhoria da cognição, aprendizagem e memória[12].

Potencial do exercício físico na doença de Alzheimer

O exercício físico e a via de sinalização STAT3: modulação dos fatores associados à DA

O exercício físico, particularmente o exercício de resistência (atividade física estruturada que utiliza contrações musculares repetitivas para superar uma carga ou resistência, como pesos ou elásticos), tem efeitos

salutares na saúde cerebral, visto melhorar os resultados negativos relacionados a doenças neurológicas, como a DA. Logo, sabendo-se que o sedentarismo é um dos fatores de risco mais comuns para indivíduos com DA, pode-se afirmar que a atividade física é considerada uma das estratégias mais eficazes no combate à DA, pois pode influenciar indiretamente diversos fatores associados à patologia em questão. Uma meta-análise revelou que o exercício reduz o risco de demência em 28% e de DA em 45%, além de associar níveis mais elevados de atividade física diária a um menor risco de desenvolver a doença[10,11].

Nesse sentido, o exercício contribui para o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, do volume mitocondrial no cérebro e do hipocampo, além de estimular a neurogênese. Esses efeitos podem melhorar a função cognitiva, reduzir sintomas neuropsiquiátricos e promover a realização das atividades da vida diária em pacientes com DA. Adicionalmente, o exercício físico apresenta menos efeitos colaterais e maior adesão em comparação aos medicamentos, configurando-se como uma opção não farmacológica promissora para retardar o início ou desacelerar a progressão da DA[10].

Em modelos de camundongo, 3 semanas de corrida voluntária na roda diminuíram os níveis de interleucina-1β pró-inflamatória (IL-1β) e fator de necrose tumoral α (TNF-α). Logo, verifica-se que ações anti-inflamatórias do exercício melhorem o funcionamento ideal do cérebro, melhorando assim as características fisiopatológicas da DA. Portanto, as evidências atuais indicam que, durante a

atividade física, a liberação de moléculas sistêmicas e centrais pode contribuir para os efeitos benéficos do exercício no sistema nervoso central (SNC)[11].

Dentre as áreas cerebrais mais beneficiadas pelo exercício físico, tem-se como destaques o hipocampo e o giro dentado, as quais são relacionadas ao aprendizado e à memória, havendo melhora no tamanho, aumento de vasos sanguíneos, crescimento, plasticidade sináptica e neurogênese. Assim, tendo-se o hipocampo como a região mais afetada pela DA, mais uma vez se justifica a importância da atividade física na modulação dos fatores que determinam tal patologia[13].

Ademais, a neurogênese hipocampal também é influenciada pela via de sinalização STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription* 3), associada à proliferação neuronal. Tal via é fundamental para a regulação de diversos processos celulares, incluindo crescimento, sobrevivência, diferenciação e inflamação. No sistema nervoso central, especialmente no hipocampo, essa via desempenha um papel crítico na neuroproteção, na plasticidade sináptica e na modulação da resposta inflamatória, todos essenciais para a manutenção da saúde neuronal e das funções cognitivas[9].

Nesse sentido, a irisina, um hormônio liberado durante o exercício físico, tem demonstrado ativar a via STAT3 no hipocampo, mediando efeitos neuroprotetores significativos. Um dos principais benefícios dessa ativação é a promoção da neurogênese, com estímulo à proliferação e diferenciação de

células progenitoras neurais. Esse processo contribui diretamente para a formação de novos neurônios, o que é crucial para a plasticidade cerebral e a preservação da memória. Além disso, a sinalização via STAT3 atua na redução da inflamação ao regular positivamente a expressão de genes anti-inflamatórios e suprimir citocinas pró-inflamatórias, criando um ambiente mais propício para a sobrevivência e funcionamento neuronal[9,12].

Outro benefício relevante da ativação da STAT3 pela irisina é o suporte à plasticidade sináptica, essencial para processos de aprendizado e memória, além de facilitar adaptações sinápticas que ajudam a contrabalançar os déficits cognitivos frequentemente observados em condições neurodegenerativas, como a DA. Além disso, a ativação da STAT3 pode oferecer proteção contra a neurotoxicidade induzida por estresse oxidativo e por fatores como os oligômeros de amiloide-β e tau patológicos, comuns na fisiopatologia da DA[9,13].

Portanto, no contexto da neurodegeneração, a ativação da via STAT3 pelo aumento da irisina tem implicações terapêuticas significativas. Ao mitigar os danos causados pela inflamação crônica e pela deposição de proteínas neurotóxicas, a sinalização STAT3 contribui para preservar as funções cognitivas e retardar a progressão da DA. Dessa forma, o exercício físico, ao estimular a liberação de irisina e a ativação da via STAT3, se reafirma como uma intervenção promissora para proteger a saúde cerebral e promover a

qualidade de vida em pacientes com doenças neurodegenerativas[12].

Ações do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

Sabe-se que os mecanismos pelos quais o exercício melhora a saúde neuronal, função sináptica, neurogênese e função cognitiva estão em constante investigação. Uma hipótese central é seu impacto na regulação de fatores de crescimento em tecidos centrais e periféricos, sendo o BDNF um dos principais candidatos, uma vez que o exercício de resistência aumenta claramente a expressão do mesmo no cérebro. Esse fator é um regulador central da plasticidade neuronal dentro do hipocampo, associado à sobrevivência neuronal, à neurogênese e à cognição[13,14].

Estudos em animais demonstram que exercícios como corrida voluntária em ratos aumentam os níveis de BDNF no hipocampo (especialmente no giro denteado), córtex cerebral, medula espinhal e no músculo esquelético. Em humanos, exercícios de resistência podem induzir até 77% de elevação transitória dos níveis circulantes do fator, e embora sua medição direta no cérebro não seja possível, os níveis periféricos no plasma ou soro aumentam após o exercício, correlacionando-se positivamente com os cerebrais. Esse aumento está associado à melhora da memória e ao aumento do volume hipocampal após o treinamento físico[14].

Quanto à proteína tau patológica, no entando, viu-se que em modelos animais e celulares, o excesso da mesma,

incluindo formas hiperfosforiladas, diminui a expressão de BDNF ao prejudicar suas formas de sinalização. Em contrapartida, camundongos com deleção de tau apresentam níveis de do fator parcialmente normalizados, indicando que a tau também contribui para sua a regulação negative induzida por Aβ[12,14].

Portanto, verifica-se que tanto as patologias amiloide quanto tau comprometem o BDNF, enquanto o eixo exercício-irisina surge como uma estratégia promissora para elevar seus níveis e mitigar efeitos neurodegenerativos da doença de Alzheimer[12,14].

Impacto neuroprotetor da irisina nas patologias amiloide e tau

Como visto, o exercício físico estimula a produção e a secreção autócrina de miocinas, substâncias que desempenham um papel essencial na regulação da saúde muscular, em especial a irisina, a qual é formada principalmente durante a contração do músculo esquelético. Após ser liberada na circulação, estará presente não apenas no músculo esquelético, mas também em áreas do cérebro, como as células de Purkinje, o núcleo paraventricular e o líquido cefalorraquidiano[12,14].

Assim, a irisina exerce influências importantes sobre as principais patologias associadas à DA, envolvendo tanto os depósitos de beta-amiloide (Aβ) quanto os emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilado. Essas ações destacam seu potencial neuroprotetor e terapêutico[14].

Em relação à patologia beta-amiloide, a irisina desempenha papel crucial na redução do acúmulo de Aβ, principalmente ao estimular a atividade da enzima degradadora de Aβ, a neprilisina (NEP), secretada por astrócitos. Estudos em modelos tridimensionais mostraram que o tratamento com irisina resulta em uma redução significativa nos níveis de Aβ extracelular. Além disso, a irisina modula a clivagem da proteína precursora amiloide (APP) ao atuar sobre o coativador transcricional PGC-1α, que regula negativamente a enzima BACE1, responsável pela geração de fragmentos amiloides tóxicos. Esse mecanismo contribui para a diminuição da formação de Aβ e, consequentemente, das placas amiloides[14,15].

Além disso, o ativador PGC-1α é um regulador mestre do metabolismo energético celular, com papel crucial na biogênese mitocondrial, no metabolismo lipídico e na resposta adaptativa ao exercício físico. Na via da irisina, ele é particularmente relevante porque estimula a expressão do gene FNDC5 (fibronectina tipo III domínio contendo proteína 5), que é o precursor da irisina. Além disso, os níveis de PGC-1α aumentam após a prática de atividade física, principalmente no músculo esquelético, o que leva à maior produção de FNDC5 e subsequente liberação de irisina na circulação. Por fim, o PGC-1α também regula a enzima BACE1 (clíva APP, gerando Aβ), interrompendo a clivagem de APP e, consequentemente, bloqueando a formação de Aβ. Camundongos sem a enzima exibem comportamentos neuropatológicos graves, visto que apresentaram acúmulo

aumentado de Aβ, destacando sua importância na prevenção da DA, bem como sua relevância nos estágios iniciais de distúrbios neurológicos[13,15].

Outra influência relevante da irisina é sua capacidade de mitigar o estresse oxidativo causado pelo Aβ, ao reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Isso protege os neurônios contra a morte celular apoptótica induzida pelo estresse oxidativo. Adicionalmente, a irisina demonstrou eficácia em reduzir a hiperexcitabilidade neuronal, frequentemente associada ao acúmulo de Aβ, e em melhorar a plasticidade sináptica por meio do aumento dos níveis de BDNF. Este fator neurotrófico desempenha papel essencial na promoção da função e da sobrevivência neuronal, compensando as disfunções sinápticas induzidas pelo Aβ[14].

No que se refere à patologia tau, a irisina também apresenta benefícios significativos. Sua ação moduladora sobre o PGC-1α contribui para melhorar o metabolismo energético neuronal e reduzir a hiperfosforilação de tau, um processo associado à formação de emaranhados neurofibrilares. Além disso, a irisina diminui as neurites distróficas, que são lesões axonais relacionadas à presença de tau patológico, e protege os neurônios contra os danos estruturais e funcionais causados por tau hiperfosforilado[15].

A indução de BDNF pela irisina também favorece a plasticidade e a sobrevivência neuronal, mitigando os efeitos neurotóxicos de tau. Neurônios corticais primários transduzidos com FNDC5 demonstraram aumento de quatro

vezes na expressão do gene do fator. Assim, a irisina, ao cruzar a barreira hematoencefálica, induz a expressão desse fator, contribuindo para a sobrevivência neuronal em doenças neurodegenerativas, como a DA. Além disso, a irisina exerce efeitos neuroprotetores, como a redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-1β) em astrócitos expostos a Aβ, fortalecendo e protegendo a neuroplasticidade[13,15].

Ante o exposto, verifica-se que a miocina em questão atua de forma integrada nas duas principais patologias da DA, reduzindo os níveis de Aβ e diminuindo a hiperfosforilação de tau. Essa atuação combinada interrompe o ciclo neurodegenerativo, melhora a funcionalidade neuronal e reforça a plasticidade sináptica. Assim, a irisina desponta como um alvo promissor para intervenções terapêuticas, contribuindo para a neuroproteção e o manejo das alterações patológicas características da DA[14,15].

Estilo de vida e seus impactos na doença de Alzheimer

DA e Sarcopenia

Com o aumento da expectativa de vida em escala global, questões como sarcopenia, comprometimento cognitivo, fragilidade e anorexia associada ao envelhecimento têm se destacado no cuidado geriátrico. Assim, a prevalência mundial de demência tende a dobrar a cada 20 anos, podendo alcançar cerca de 131,5 milhões de pessoas até 2050, sendo que a maioria expressiva dos casos de demência (60%–80%) corresponde a indivíduos com DA,

uma condição neurodegenerativa. Logo, a DA representa um desafio significativo à saúde pública no envelhecimento, onde 81% dos indivíduos com DA possuem com 75 anos ou mais. Segundo a *AD Association*, cerca de 33% dos adultos acima de 65 anos morrerão devido à DA ou demência e estima-se que, até 2050, haverá um novo diagnóstico de DA a cada 33 segundos, totalizando quase 1 milhão de casos anuais[11,17].

Nesse sentido, tem-se que a DA é a forma mais comum de demência associada ao envelhecimento, no qual caracteriza-se clinicamente por fraqueza na retenção de novas informações, perda de memória (especialmente memória de curto prazo), problemas de resolução de problemas, desorientação e transtornos de humor e personalidade, ou seja, declínio cognitivo e funcional progressivos. Dentre os fatores de risco, tem-se a idade como o principal determinante para a DA, e evidências crescentes sugerem que mudanças na dieta e no estilo de vida estão levando a um aumento mais rápido e significativo na incidência desta patologia[8,16].

Desse modo, estudos da última década apontam uma relação significativa entre sarcopenia e comprometimento cognitivo, indicando que idosos com sarcopenia apresentam o dobro de risco de desenvolver declínio cognitivo em comparação com aqueles sem a condição, evidenciando como tal condição sedentária contribui de forma expressiva para a deficiência funcional em idosos. Em pacientes com DA, a prevalência de sarcopenia é elevada, mesmo nos

estágios iniciais da doença. Além disso, fatores como idade avançada, índice de massa corporal (IMC) reduzido, redução na velocidade de processamento e nas funções executivas, além de marcha lenta, fraqueza e menores pontuações no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) estão correlacionados com a presença de sarcopenia em homens e mulheres com DA. Esses achados sugerem uma relação significativa entre sarcopenia, declínio cognitivo, Alzheimer e demência, indicando seu papel potencial na fisiopatologia dessas condições[17].

Resistência à insulina na DA

A insulina, um peptídeo secretado pelo pâncreas, é fundamental para a cognição e regula o metabolismo da glicose, aumentando a viabilidade sináptica, a formação de espinhas dendríticas e a rotatividade dos neurotransmissores no cérebro. Ela não apenas influencia o metabolismo de glicose e lipídios, como também afeta o neurodesenvolvimento e os processos de aprendizagem e memória, principalmente no córtex cerebral e hipocampo. Desse modo, a resistência à insulina é comum no cérebro de pacientes com Alzheimer (DA), prejudicando a sinalização hipocampal e, consequentemente, a memória e funções executivas. Nesse sentido, o comprometimento da sinalização da insulina aumenta o processamento amiloidogênico da proteína precursora do amiloide, levando ao aumento da geração da proteína neurotóxica beta

amiloide, além de favorecer a superexpressão da proteína Tau, principais processos neuropatológivos da DA[9,18].

Assim, a resistência à insulina, tanto periférica quanto central, compromete o metabolismo cerebral e aumenta a toxicidade do Aβ, além de promover a hiperfosforilação da proteína tau, o estresse oxidativo e a neuroinflamação, o que leva à neurodegeneração. Estudos mostraram que a diminuição dos níveis de insulina e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), juntamente com a perda de neurônios e sinapses, está associada à progressão da DA. O comprometimento do metabolismo energético nos pacientes ocorre antes da disfunção cognitiva, e sua degeneração acentua o metabolismo anormal da glicose. Portanto, a modulação do metabolismo energético surge como uma possível abordagem terapêutica para a DA[9].

A inflamação também está presente concomitantemente à resistência à insulina e à hiperfosforilação da proteína Tau durante o desenvolvimento e estabelecimento da DA. Assim, a resistência à insulina, a hiperfosforilação da proteína Tau e a inflamação contribuem para o desenvolvimento da patologia em questão[18].

CONCLUSÃO

O avanço da idade, combinado com a redução da prática de atividade física, promove uma diminuição da massa muscular esquelética, reduzindo a secreção de miocinas e desencadeando um ciclo prejudicial à saúde

metabólica e neurológica. No entanto, a prática regular de exercícios físicos demonstrou exercer um efeito neuroprotetor significativo, ajudando a atenuar o declínio cognitivo associado a processos neurodegenerativos. Além disso, o exercício físico apresenta potencial para causar menos efeitos colaterais em comparação com terapias farmacológicas, sendo uma alternativa promissora para o manejo de doenças como a DA. Nesse contexto, a irisina, uma miocina liberada em resposta ao exercício, destacou-se como mediadora central dos benefícios do exercício para o cérebro.

Os estudos analisados reforçam que a irisina desempenha um papel essencial na regulação de mecanismos moleculares envolvidos na neuroproteção. Ela reduz os níveis de beta-amiloide, uma proteína tóxica que se acumula na DA, ao aumentar a atividade da neprilisina, uma enzima que degrada Aβ. Além disso, a irisina modula vias moleculares importantes, como a ativação do PGC-1α e a expressão do BDNF, que são fundamentais para a plasticidade sináptica, a neurogênese e a manutenção das funções cognitivas. Essa miocina também diminui a hiperfosforilação da proteína tau, limitando a formação de emaranhados neurofibrilares, outra marca patológica da DA.

Os efeitos benéficos da irisina vão além do sistema nervoso central, pois o exercício físico, ao induzir sua liberação, também melhora o metabolismo periférico, reduz a inflamação sistêmica e melhora a resistência à insulina. Esses mecanismos periféricos, por sua vez, estão

intimamente relacionados à saúde cerebral, indicando que a integração entre o sistema musculoesquelético e o sistema nervoso central é essencial para a prevenção de doenças neurodegenerativas. Logo, essa interação ressalta o papel central do estilo de vida ativo como uma abordagem eficaz para preservar a saúde global, retardar o envelhecimento e melhorar a qualidade de vida.

Portanto, conclui-se que a irisina desempenha um papel essencial no eixo exercício-neuroproteção, atuando diretamente nos mecanismos patológicos centrais da DA e fortalecendo a conexão entre a saúde metabólica periférica e cerebral. Embora os resultados sejam promissores, estudos adicionais são necessários para validar esses achados em humanos e explorar a aplicação clínica da irisina como um alvo terapêutico no tratamento e na prevenção da DA. Assim, o exercício físico consolida-se como uma intervenção eficiente, e a irisina desponta como uma molécula-chave na busca por estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes para doenças neurodegenerativas, enfatizando a necessidade de se buscar um envelhecimento mais saudável.

REFERÊNCIAS

1.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;6:844-56. Disponível em: https://rfs.emnuvens.com.br/rfs/article/view/121

2.Querino BA, Pinto GSG, Vasconcelos GM, Almeida LCG, Melo TS, Rabadan VB, *et al*. Os efeitos terapêuticos do hormônio irisina e sua ação adjuvante ao tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer (Trabalho de Conclusão de Curso). São Paulo: Universidade Anhembi Morumbi; 2023.

https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/07796a05-3fd2-467a-8882-f7aa01b5713d/full
3.Souza ALP, Silva JHA. Doença de Alzheimer: um estudo de caso sobre o transtorno neurocognitivo que mais afeta idosos. Rev Bras Geriatr Gerontol 2019;22:e190206. https://doi.org/10.1590/1981-22562023026.230012.pt
4.Dantas BR, Lemos MC, Teles YV. Efeito neuroprotetor da irisina: revisão de literatura. ConCIFA (Centro Universitário Fametro); 2022 (acessado em: 15/03/2024). Disponível em: https://concifa.fametro.edu.br/efeito-neuroprotetor-da-irisina-revisao-de-literatura
5.Alves GÂS, Coêlho JF, Leitão MM. Processamento correferencial em idosos com e sem doença de Alzheimer. CoDAS 2021;33:e202020127. https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202020127
6.Abreu Neto AV, Vieira Ag, Moreira RLSF, Lucena PAF. Estado da arte da relação entre irisina e cognição. Rev Interdiscip Saúde 2019;6:139-52. https://doi.org/10.35621/23587490.v6.n5.p139-152
7.Gonçalves GC, Venturelli LH, Sarmento LMC, Bertozzi L, Joaquim LR, Abrantes SOC, *et al.* Relação do hormônio irisina liberado durante o exercício físico e a doença de Alzheimer: uma revisão da literatura. Rev Med (São Paulo) 2023;102:e194527. https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i1e-194527
8.Matsudo SM, Matsudo VKR, Neto TLB. Atividade física na terceira idade: declínio da capacidade funcional e sua relação com exercício regular. Rev Bras Med Esp 2001;7:2-13. https://doi.org/10.1590/S1517-86922001000100002
9.Wang J, Zhang C, Chen S. The role of neuroinflammation in Alzheimer's disease and potential therapeutic targets. Front Aging Neurosci 2024;16:965190. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.965190
10.Pahlavani AA. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci 2023;15:1243869. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1243869
11.Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, *et al*. Role of irisin in physiology and pathology: a review. Front Endocrinol 2022;13:962968. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.962968
12.Farshbaf MJ, Alviña K. Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin. Front Aging Neurosci 2021;13:649929. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.649929
13.Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Kumar BV. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. Int J Mol Sci 2020;21:5895. https://doi.org/10.3390/ijms21165895
14.Freitas GB, Lourenco MV, De Felice FG. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. J Neurochem 2019;150:74-87. https://doi.org/10.1111/jnc.15039
15.Kim OY, Song J. The role of irisin in Alzheimer's disease. J Clin Med 2018;7:407. https://doi.org/10.3390/jcm7110407

16.Santiago JA, Potashkin JA. Physical activity and lifestyle modifications in the treatment of neurodegenerative diseases: an evidence-based multidomain approach. Front Aging Neurosci 2023;15:1185671. https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1185671
17.Rody T, Almeida AC, Garcia M, Simabuco FM, Reis MS. The emerging neuroprotective roles of exerkines in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci 2022;14:965190. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.965190
18.Siciliano L, D'Ippolito A, Russo L. Exploring the role of physical activity in Alzheimer's disease: molecular mechanisms and interventions. Neurobiol Aging 2022;118:1-15. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.002