

Efeito do exercício físico na secreção de irisina em pacientes com doença renal crônica e seus efeitos neurológicos: uma revisão sistemática

Effect of physical exercise on irisin secretion in patients with chronic kidney disease and its neurological effects: a systematic review

Jose Morais Souto Filho^{1,2*}, Daiane Nonato de Lima¹, Hugo Luca Correa², Lysleine Alves Deus^{2,4}, Rodrigo Vanerson Passos Neves⁵, Milton Rocha Moraes⁶, Thiago Santos Rosa^{2,3}

¹Centro Universitário UniFIS, Educação Física, Serra Talhada, PE, Brasil; ²Universidade Católica de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Brasília, DF, Brasil; ³Universidade Católica de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Brasília, DF, Brasil; ⁴Universidade de Brasília (UnB), Departamento de Ciências Fisiológicas, Brasília, DF, Brasil; ⁵Centro Universitário Estácio, Graduação em Educação Física, Brasília, DF, Brasil; ⁶Universidade Federal da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, João Pessoa, PB, Brasil.

*Autor correspondente: morais.edpe@gmail.com

<https://doi.org/10.31501/rbcm.v34i1.15793>

Resumo: A Doença Renal Crônica (DRC) e suas complicações neurológicas crescem globalmente, tornando o exercício físico (EF) uma intervenção não farmacológica vital, com a irisina sendo um mediador potencial de seus benefícios. Esta revisão sistemática buscou analisar a influência do EF nos níveis de irisina em pacientes com DRC e sua relação com alterações neurológicas. A pesquisa, conduzida em março de 2025 (2015-2025) nas bases PubMed, Web of Science, Scopus e Biblioteca Cochrane, utilizou descritores como "Irisin AND Chronic Kidney Disease AND Physical Exercise AND Neurologic Disease". Após a triagem de 26 artigos, apenas três estudos em inglês foram elegíveis e avaliados pela Tabela Delphi. Os estudos incluídos investigaram a correlação entre irisina e capacidade física em hemodiálise, o efeito de 12 semanas de treinamento de força nos níveis de irisina, e os efeitos de uma sessão aguda de exercício de força. Nenhum estudo diretamente associou a irisina a disfunções neurológicas na DRC, nem abordou o exercício aeróbico com análise de irisina. Os resultados indicaram que o treinamento de força crônico pode aumentar os níveis de irisina, contribuindo para melhorias funcionais e metabólicas, possivelmente via ativação da via AMPK, que estimula a produção dessa miocina. A irisina, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e com propriedades neuroprotetoras em modelos animais, sugere um papel importante na modulação da neuroinflamação. Contudo, a escassez de pesquisas, especialmente sobre o exercício aeróbico, irisina e complicações neurológicas, limita conclusões abrangentes. As fragilidades metodológicas dos estudos analisados, como a falta de randomização e cegamento, reforçam a necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados e controlados, além de estudos longitudinais. Futuras investigações devem focar na elucidação dos efeitos do exercício aeróbico e na relação direta da irisina com a saúde neurológica em pacientes com DRC, visando estratégias terapêuticas inovadoras e melhorias sustentáveis na qualidade de vida.

Palavras-chave: Hemodiálise; Treinamento resistido; Estresse oxidativo; Irisina; Doença renal crônica.

Abstract: Chronic Kidney Disease (CKD) and its associated neurological complications are growing global concerns, making physical exercise (PE) a vital non-pharmacological intervention, with irisin emerging as a potential mediator of its benefits. This systematic review aimed to analyze PE's influence on irisin levels in CKD patients and its relation to neurological changes. A search in PubMed, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library (March 2025; 2015-2025) used descriptors such as "Irisin AND Chronic Kidney Disease AND Physical Exercise AND Neurologic Disease." From 26 identified articles, only three English-language studies met eligibility, and their methodological quality was assessed via the Delphi Checklist. The included studies examined irisin-physical capacity correlation in hemodialysis, the effect of 12 weeks of resistance training on irisin, and acute resistance exercise effects. Crucially, no study directly linked irisin to neurological dysfunctions in CKD, nor investigated aerobic exercise. Findings suggest chronic resistance training can elevate irisin levels, contributing to functional and metabolic improvements, potentially via AMPK pathway activation. Irisin, known for crossing the blood-brain barrier and its neuroprotective properties in animal models, may modulate neuroinflammation. Nevertheless, the scarcity of research, particularly on aerobic exercise, irisin, and neurological complications, limits broader conclusions. Methodological weaknesses (e.g., lack of randomization, blinding) in the reviewed studies emphasize the urgent need for robust randomized controlled trials and longitudinal studies. Future investigations should focus on clarifying aerobic exercise's effects and irisin's direct role in neurological health in CKD patients, aiming for innovative therapeutic strategies and sustained improvements in quality of life.

Keywords: Hemodialysis; Resistance training; Oxidative stress; Irisin; Chronic kidney disease.



Este trabalho está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional.

Introdução

A incidência das doenças renais crônicas (DRC) tem aumentado significativamente nas últimas décadas. Atualmente, a DRC ocupa a 13ª posição no ranking das principais causas de mortalidade global¹, e estima-se que, nos próximos 15 anos, será a 5ª principal causa de morte em todo o mundo². Essa projeção está associada ao crescimento de fatores de risco como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo 2 e a obesidade, que contribuem para o desenvolvimento e progressão da DRC².

Além de suas manifestações renais, a DRC afeta o sistema nervoso com elevada frequência, provocando distúrbios neurológicos decorrentes como consequência da uremia (uma condição metabólica diretamente relacionada à disfunção renal) que compromete o sistema nervoso central e periférico³.

A diálise, por sua vez, está associada a diversas complicações, como a síndrome do desequilíbrio, a síndrome diálise-demência, hematomas subdurais e encefalopatia de Wernicke⁴. Ademais, o transplante renal e o uso de drogas imunossupressoras podem ocasionar complicações neurológicas no pós-operatório, incluindo infecções, distúrbios linfoproliferativos pós-transplante e alterações motoras secundárias ao uso de ciclosporina^{3,4}.

Nesse contexto, distúrbios neurológicos e cognitivos são comumente observados em pacientes com DRC, sendo atribuídos ao acúmulo de toxinas urêmicas que levam a sintomas como confusão mental, dificuldades de concentração, insônia e neuropatia periférica⁵. Além disso, a doença pode causar distúrbios do movimento, resultantes dos processos fisiopatológicos complexos que envolvem a interação entre rins, músculos e sistema nervoso⁶.

Diante dessas consequências, e visando contribuir para a melhoria da qualidade de vida de pessoas acometidas pela DRC, diversas pesquisas têm explorando intervenções não farmacológicas. Entre elas, destaca-se a implementação de exercício físico (EF)^{7,8}.

As evidências científicas têm demonstrado que o EF exerce um papel crucial na redução das complicações associadas à DRC e na promoção da qualidade de vida desses pacientes^{8,9}. Entre os benefícios atribuídos à prática de EF estão: a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, a melhora na função endotelial, a melhora da taxa de filtração glomerular, a redução do tempo de recuperação pós-

diálise, o aumento da remoção de toxinas, o controle da inflamação crônica, a preservação da massa magra, a melhora da sensibilidade à insulina, a melhora da qualidade do sono, o aumento dos níveis de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), a modulação do equilíbrio redox e a diminuição dos sintomas depressivos em pacientes em hemodiálise^{10,11,12}.

Entre os diversos mediadores liberados durante o exercício físico, como BDNF, IL-6, miostatina, catecolaminas e diversos adipocinas, a irisina tem recebido atenção especial por reunir características singulares que a diferenciam de outras moléculas. Além de ser diretamente induzida pela contração muscular por meio da expressão do FNDC5, a irisina apresenta a capacidade de atuar simultaneamente sobre o metabolismo energético, a função renal e processos neuroprotetores, incluindo a potencial travessia da barreira hematoencefálica. Essas particularidades tornam a irisina um alvo promissor para compreender os mecanismos que conectam exercício físico, saúde renal e integridade neurológica, justificando seu foco central na presente revisão.

Nos últimos anos, parte significativa desses benefícios observada em humanos e em modelos animais, tem sido atribuída à secreção de irisina induzida pelo EF^{13,14}. A irisina tem se destacado como miocina de relevante potencial terapêutico na manutenção da saúde e no manejo da DRC^{15,16,17}. Entretanto ainda são escassos e divergentes os estudos que investigam o impacto de diferentes metodologias de EF sobre a produção de irisina em pacientes com DRC^{18,19}.

Atualmente, o impacto do EF sobre o sistema nervoso desperta crescente interesse, com evidências indicando aprimoramentos na concentração, memória, neurogênese e liberação de neurotransmissores relacionados ao bem-estar, conhecidos como "hormônios da felicidade"^{11,19}. Um dos possíveis mediadores desses neuroprotetores é a própria irisina, que além de ser produzida pelos músculos esqueléticos sem resposta ao EF, possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, reduzir a neuroinflamação e combater processos de neurodegeneração²⁰.

Estudos demonstram que pacientes com DRC apresentam níveis basais reduzidos de irisina quando comparados a indivíduos saudáveis, e que essa diminuição é progressiva à medida que a função renal se deteriora. Tal queda está associada a processos metabólicos alterados, inflamação

crônica e redução da massa muscular, todos comuns na DRC. Além disso, pesquisas experimentais sugerem que a irisina exerce funções neuroprotetoras, incluindo a modulação de vias inflamatórias, estimulação de BDNF e possível ação direta no hipocampo após atravessar a barreira hematoencefálica. Esses elementos indicam que a irisina pode integrar o eixo músculo-rim-cérebro, contribuindo tanto para a saúde metabólica quanto para potenciais efeitos sobre cognição e neurodegeneração, o que reforça a relevância de investigar sua relação com a DRC e possíveis repercussões neurológicas.

Além de suas propriedades metabólicas, a irisina apresenta efeitos antiinflamatórios, antioxidantes e anti-apoptóticos, sendo associada à prevenção e ao tratamento de diversas doenças crônicas, como DRC, doenças cardiovasculares, hepáticas, osteoporose, aterosclerose e doença de Alzheimer^{16,20,21}. Estudos indicam que os níveis circulantes de irisina são mais baixos em pacientes com DRC do que em indivíduos saudáveis, e que esses níveis diminuem progressivamente com o avanço da doença^{16,21,22}.

Diante desse cenário, o objetivo desta revisão foi analisar os diferentes modelos de EF que influenciam nos níveis circulantes de irisina em pacientes com DRC, avaliar seu impacto na progressão da doença e discutir a contribuição da irisina na mitigação das complicações neurológicas.

Materiais e Métodos

Desenho do Estudo

O referido estudo consiste em uma revisão sistemática que é um tipo de pesquisa que se caracteriza por utilizar a literatura para analisar um determinado tema²³. Assim, a fim de responder à pergunta norteadora, foram definidos descritores por meio dos vocabulários estruturados da área da saúde, contidos como descritores de assuntos: Medica Subject Headings (MESH), coordenado pela National Library of Medicine dos Estados Unidos (US NLM). As buscas ocorreram em quatro bases de dados (PubMed; Web of Science; Scopus; Biblioteca Cochrane) no mês de março de 2025 e foram realizadas por dois autores desta revisão. Foram utilizados termos delimitadores de pesquisa: “Irisin AND Chronic Kidney Disease AND Chronic Renal Patient AND Physical Exercise” como descritores para o levantamento de dados dos últimos 10 anos (2015 – 2025). A seleção de artigos para este estudo se baseou nos seguintes critérios de inclusão: i) estudos realizados com seres humanos; ii) pacientes

renais crônicos independentemente do estágio de classificação da doença; iii) estudos envolvendo voluntários maiores de 18 anos que não necessitaram de hospitalização; iv) estudos que tiveram intervenção por meio de diferentes tipos de exercícios físicos. Os critérios de exclusão foram: i) artigos duplicados; ii) artigos de revisão ou meta-análise; iii) estudos realizados em modelo animal.

Na análise primária foram encontrados um total de 26 artigos, destes 09 na plataforma PubMed, 10 na “Web of Science”, 03 na “Scopus” e 04 na Biblioteca Cochrane. Todos os títulos e resumos foram lidos pelos autores de forma independente. Após a leitura do resumo 23 artigos foram excluídos. Após a aplicação dos critérios de inclusão 03 artigos foram considerados elegíveis e foram incluídos na revisão. A avaliação dos artigos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (JMSF e DNL). Um terceiro pesquisador avaliou os artigos em caso de discordância (TSR). A Figura 1 apresenta as etapas do processo de busca, inclusão e exclusão dos estudos encontrados, conforme recomendação do grupo PRISMA²⁴.

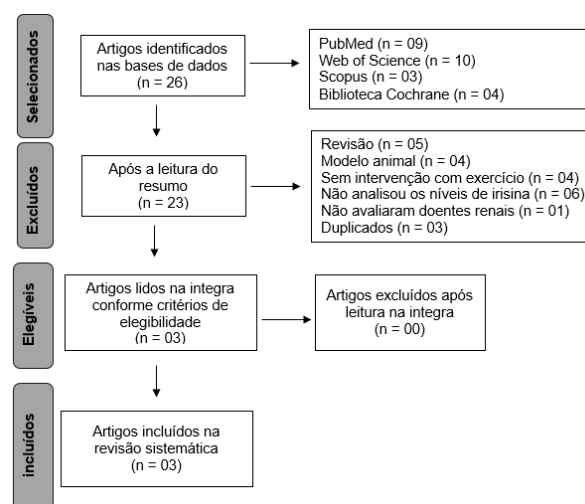


Figure 1 – Fluxograma do processo de identificação, triagem, avaliação dos artigos incluídos na revisão.

Para avaliação da qualidade dos artigos elegíveis foi utilizado a tabela Delphi²⁴ a qual elencou como critério: 1º) randomização dos sujeitos; 2º) especificação do método de randomização; 3º) similaridade entre os grupos comparados; 4º) critérios de elegibilidade específicos; 5º) avaliação às cegas; 6º) apresentação das medidas de tendências central. Ainda, a critério dos autores, foram acrescentados; 7º) as análises estatísticas; 8º) as condições de controle da investigação. Foi atribuído o número um (1) ponto para cada item apresentado no estudo, na ausência dos itens avaliados atribuiu-se o número zero (0) como pontuação. No critério de

randomização foi atribuído um ponto quando no texto estava presente o termo “aleatório” ou “randomizado” (tabela 1).

Para o item referente à adequação das análises estatísticas, atribuiu-se 1 ponto quando o estudo apresentava descrição clara dos testes estatísticos utilizados, justificativa compatível com o delineamento e interpretação apropriada dos resultados. A pontuação 0 foi aplicada quando tais informações estavam ausentes ou insuficientes. Cabe destacar que a ferramenta Delphi utiliza apenas critérios binários para este componente, não permitindo avaliação mais detalhada da robustez estatística

Tabela 1 – Análise metodológica dos estudos (n=3).

Referências	1	2	3	4	5	6	7	8	Total
Esgalhado et. al. (2018) ²⁵	0	0	1	0	0	1	1	1	4
Franscescon et. al. (2024) ²⁶	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Fan et. al. (2025) ²⁷	0	0	0	1	0	1	1	1	4

Resultados

Todos os artigos analisados foram publicados em inglês. Esgalhado et al., investigou o efeito agudo de uma única sessão de EF de alta intensidade nos níveis plasmáticos de irisina²⁵. Franscescon e colaboradores, verificaram o efeito de uma intervenção de 12 semanas com exercício de força (EF) nos níveis séricos de irisina²⁶. E por último, Fan e Cols, um estudo transversal, observando a correlação entre os níveis de irisina e a capacidade física de pacientes em hemodiálise²⁷. Nenhum dos artigos analisados associou a relação das concentrações de irisina com as possíveis intercorrências neurológicas nos pacientes com DRC. Também não foram analisados nos referidos estudos os efeitos do exercício aeróbico na secreção de irisina em DRC. Na tabela 2 estão apresentados os estudos elegíveis e suas respectivas características.

Discussão

O sistema renal exerce funções essenciais no organismo humano, incluindo a filtração do sangue, remoção de toxinas e a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base do corpo. Dessa forma, caso esse sistema seja comprometido, diversas complicações sistêmicas podem ser desencadeadas^{28,29}. Uma condição característica desse contexto é a DRC caracterizada pela perda progressiva e irreversível da função renal ao longo do tempo³⁰. As consequências da DRC são diversas e

multissistêmicas^{1,3,5,6,31}, abrangendo acidose metabólica, hipertensão arterial descompensada, anemia, desmineralização óssea, doenças cardiovasculares e deterioração neurológica^{6,31}. Entre os principais tratamentos não farmacológicos destacam-se a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo alimentação equilibrada, controle da ingestão de sódio e proteínas, controle do diabetes e da hipertensão, bem como a prática regular de atividades físicas^{8,11}.

Nesta revisão foram avaliados três artigos sobre o impacto da atividade física nos níveis de irisina em pacientes com DRC. De acordo com os estudos analisados, o EF regular apresenta uma relação positiva com a secreção de irisina, mediada pela contração muscular, com destaque para o treinamento de força crônico²⁶. Pacientes em hemodiálise que tinham níveis mais elevados de atividade física pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) apresentaram maiores concentrações plasmáticas de irisina²⁷. No entanto, uma única sessão aguda de exercício de força de alta intensidade não foi eficaz para aumentar os níveis circulantes de irisina em pacientes pós-hemodiálise²⁵, o que evidencia a necessidade de mais estudos acerca dos efeitos agudos da intensidade do exercício sobre a secreção desse hormônio.

Por outro lado, o modelo crônico de treinamento de força demonstrou ser mais eficaz em estimular a elevação da irisina, possivelmente devido ao acúmulo adaptativo das sessões²⁶. Embora esses mecanismos não tenham sido investigados diretamente nos estudos incluídos nesta revisão, evidências mecanísticas provenientes de literatura externa sugerem que o estresse mecânico imposto ao tecido muscular ativa vias como AMPK e MAPK, desencadeando a transcrição do gene FNDC5 no núcleo das células musculares. Esses achados externos, portanto, ajudam a explicar a fisiologia subjacente ao aumento de irisina observado nas intervenções crônicas de exercício^{32,33}.

A irisina, por sua vez, apresenta efeitos metabólicos amplamente discutidos na literatura. Segundo estudos experimentais e clínicos não incluídos na síntese principal desta revisão, o hormônio promove a conversão do tecido adiposo branco em marrom, contribuindo para melhora do metabolismo energético, aumento da sensibilidade à insulina e regulação do peso corporal³⁴. Essas evidências complementares sugerem, ainda, que a irisina possa melhorar a TFG, reduzir inflamação re—

Tabela 2 – Estudos elegíveis para a revisão sistemática (n=3).

Estudo	Amostra	N	Intervenção	P	Desfecho
Esgalhado et. al. (2018) ²⁵	Pacientes em hemodiálise	15	Uma única sessão de exercício de força com alta intensidade (80% da carga máxima) realizada durante a hemodiálise	0,02	Os níveis plasmáticos de irisina diminuíram significativamente após 60 minutos de hemodiálise, tanto nos dias com exercício quanto nos dias sem exercício
Franscescon et. al. (2024) ²⁶	Doentes renais crônicos	42	12 semanas de exercícios de força durante as sessões de hemodiálise	0,0112	A irisina aumentou 14,56% e a adiponectina diminuiu 55,7%
Fan et. al. (2025) ²⁷	Doentes renais crônicos	252	Estudo observacional	0,001	Identificou uma correlação positiva entre os níveis séricos de irisina e a capacidade de atividade física em pacientes em hemodiálise

nal e modular o estresse oxidativo²⁶, efeitos importantes, mas que não foram diretamente avaliados pelos três estudos elegíveis.

Em relação aos efeitos neurológicos, é importante ressaltar que nenhum dos estudos incluídos nesta revisão analisou desfechos cognitivos, neuroinflamatórios ou neuroprotetores em pacientes com DRC. Contudo, pesquisas pré-clínicas independentes indicam que a irisina pode atravessar a barreira hematoencefálica e atuar em regiões cerebrais relacionadas ao controle motor, aprendizagem e memória^{35,36}. Esses achados externos sugerem que a irisina pode estimular neurogênese, ativar a expressão de BDNF e reduzir a neuroinflamação³⁷. Além disso, estudos experimentais em modelo animal, não contemplados pelos critérios desta revisão sistemática, demonstram efeitos neuroprotetores da irisina em modelos de doença de Alzheimer e Parkinson^{38,39}. Indicando que a irisina pode ativar proteínas de sinalização, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Essas evidências externas reforçam hipóteses fisiológicas sobre o potencial papel da irisina na saúde neurológica, mas não constituem achados diretos desta revisão.

Dessa forma, embora a presente revisão aponte tendências importantes, como o potencial do treinamento de força para elevar a irisina, permanece evidente a necessidade de estudos mais robustos que integrem desfechos neurológicos e explorem também os efeitos do exercício aeróbio, modalidade completamente ausente nos estudos incluídos. A literatura externa, embora útil para contextualização, não substitui a falta de ensaios clínicos específicos, ressaltando a limitação da base de evidências disponível. Assim, reforça-se que esta revisão contribui mais para a identificação de lacunas e direcionamento de futuras pesquisas do

que para a confirmação de relações causais. Ensaios clínicos randomizados, análises de longo prazo e avaliações neurocognitivas específicas são fundamentais para avançar o entendimento sobre a conexão entre exercício físico, secreção de irisina e desfechos renais e neurológicos em pacientes com DRC.

Perspectivas

Considerando a figura 2 do presente estudo, que ilustra o mecanismo pelo qual o exercício de força pode induzir proteção renal mediada pelo eixo irisina/AMPK, e a tabela 1, que apresenta a análise metodológica dos estudos incluídos, as perspectivas futuras para a pesquisa nesta área se mostram promissoras e multifacetadas. A ativação da via AMPK pelo exercício de força no músculo esquelético, induzida pelo exercício de força, conforme demonstrado na figura 2 sugere um caminho terapêutico potencial para mitigar a progressão da DRC. Entretanto, a tabela 1 revela limitações metodológicas relevantes nos estudos analisados, como a ausência de randomização e de avaliação cega, ressaltando a necessidade de investigações futuras mais rigorosas.

Em vista dessas limitações, novos estudos devem priorizar ensaios clínicos randomizados e controlados, com amostras representativas e métodos de avaliação robustos, a fim de validar de maneira definitiva o papel do exercício de força e da irisina na proteção renal. Adicionalmente, destaca-se a ausência de pesquisas que explorem efeitos do exercício aeróbio e a relação entre a irisina e as complicações neurológicas em pacientes com DRC, configurando uma importante lacuna no conhecimento atual. Observa-se que a figura 2 não aborda diretamente os efeitos da irisina no sistema nervoso central, o que reforça a necessidade de novas investigações nesse campo.

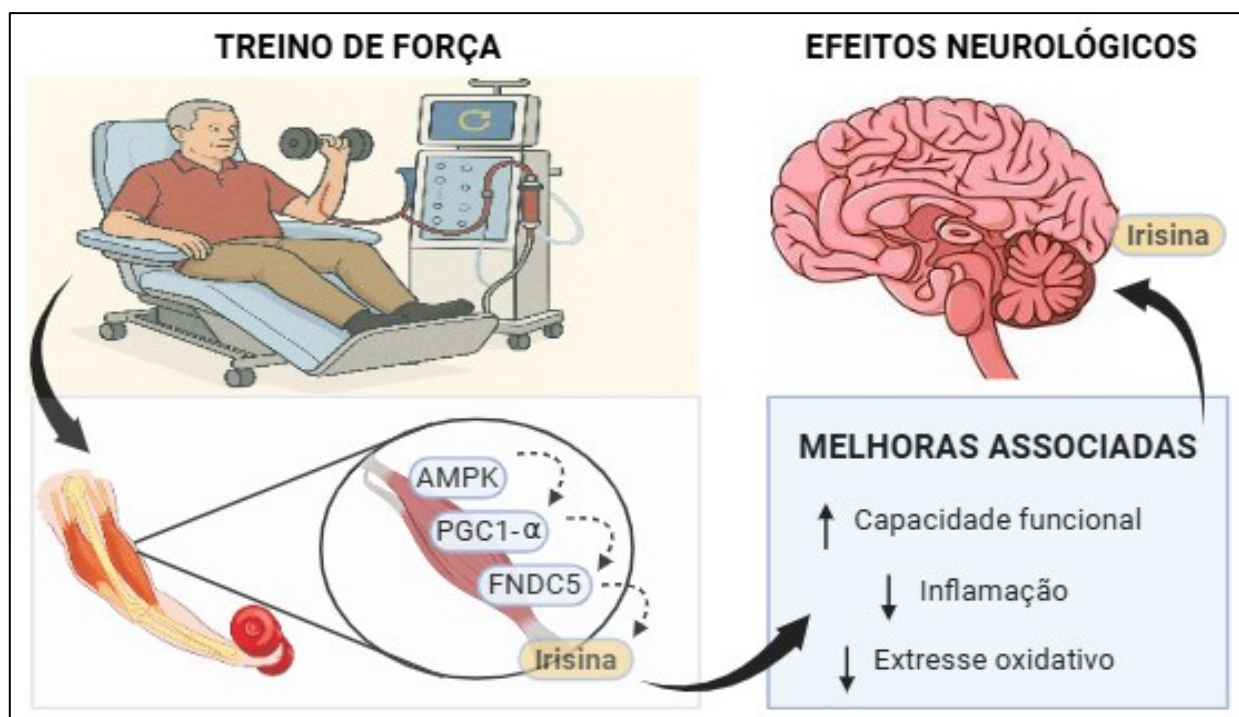


Figure 2 – Hipótese do Eixo exercício-irisina-AMPK na via de proteção renal na doença renal crônica (DRC).

Investigações futuras devem investigar se o exercício aeróbio é capaz de aumentar os níveis circulantes de irisina e se tal aumento está associado a melhorias na função cognitiva e na saúde neurológica em pacientes com DRC. Além disso, será fundamental conduzir estudos longitudinais que avaliem os efeitos em longo prazo da prática do exercício físico e da modulação da irisina na progressão da DRC e no surgimento de complicações neurológicas. Tais estudos serão essenciais para determinar se essas intervenções podem efetivamente retardar a progressão da doença e promover melhorias sustentáveis na qualidade de vida dos pacientes.

Limitações do Estudo

A principal limitação desta revisão sistemática reside na pobreza da base de evidências atual, manifestada pelo número reduzido de apenas três estudos elegíveis. Esta escassez restringe significativamente a capacidade de estabelecer afirmações definitivas, sendo a contribuição do estudo primordialmente a de revelar lacunas críticas no conhecimento. Especificamente, não foram encontrados estudos que avaliassem o efeito do exercício aeróbio na secreção de irisina, nem trabalhos que associassem diretamente as concentrações de irisina com as complicações neurológicas em pacientes com DRC. Adicionalmente, as fragilidades metodológicas identificadas pela Tabela Delphi, notadamente a ausência de randomização e a falta de cegamento, comprometem a validade interna dos estudos

analisados e reforçam que as evidências são insuficientes para sustentar relações causais ou associações fortes neste momento.

Conclusão

O estudo conclui que, apesar da limitada base de evidências, as intervenções não farmacológicas como o EF são promissoras na melhoria da qualidade de vida em pacientes com DRC. Os achados indicam que o treinamento de força demonstrou potencial em aumentar os níveis plasmáticos de irisina, o que está associado a efeitos benéficos na saúde renal, incluindo a redução da inflamação e do estresse oxidativo. A principal contribuição desta revisão é revelar lacunas críticas que limitam conclusões definitivas. Especificamente, não foram encontrados estudos sobre os efeitos do exercício aeróbio nem sobre a relação direta entre a irisina e as complicações neurológicas na DRC. Diante dessas lacunas e das fragilidades metodológicas nos estudos existentes, é imperativo realizar ensaios clínicos randomizados e controlados e estudos longitudinais com maior robustez. As futuras investigações devem focar em estabelecer a relação causal do exercício físico (incluindo o aeróbio) com a modulação da irisina, e seu impacto na progressão das complicações neurológicas em pacientes com DRC. Por fim, destaca-se a importância da inclusão de avaliações neurológicas específicas para melhor compreender o impacto da irisina na saúde cognitiva dessa população.

Financiamento

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Brasil – Código de Financiamento 001. Adicionalmente, este trabalho foi apoiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) através de bolsas de demanda espontânea – Edital 09/2022. Além disso, apoio financeiro também foi fornecido pelo Ministério do Esporte (MESP) por meio da Chamada CNPq/MESP nº 19/2023 sob o número de processo 445068/2023-0. TR é bolsista de Produtividade e Qualidade Nível 2 do CNPq.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados a este manuscrito.

Referências

- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA*. 2019;322(13):1294-304. doi:10.1001/jama.2019.14745. PubMed PMID: 31573641.
- LV, J.-C.; Zhang, L.-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. Em: LIU, B.-C.; LAN, H.-Y.; LV, L.-L. (Eds.). *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer Singapore, 2019. v. 1165p. 3–15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1. PubMed PMID: 3139958.
- Baumgaertel, M. W., Kraemer, M., & Berlitz, P. (2014). Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handbook of clinical neurology*, 119, 383-393. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00024-2. PubMed PMID: 24365307.
- Nóvak, E. M., Quadros, A. de; H., Marcelo E. Manifestações neurológicas na insuficiência renal. *Revista brasileira. neurologia* ; 36(4): 97-102, jul.-ago. 2000.
- Hamed, S. A. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;12(1):61–90. doi: 10.1080/17512433.2019.1555468. PubMed PMID: 30501441.
- Bhowmick SS, Lang AE. Movement Disorders and Renal Diseases. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(7):763-779. Published 2020 Aug 10. doi:10.1002/mdc3.13005. PubMed PMID: 33043074.
- de Araújo TB, de Luca Corrêa H, de Deus LA, et al. The effects of home-based progressive resistance training in chronic kidney disease patients. *Exp Gerontol*. 2023;171:112030. doi:10.1016/j.exger.2022.112030. PubMed PMID: 36423855.
- Correa HL, Rosa TS, Santos RL, et al. The impact of different exercise modalities on chronic kidney disease: an umbrella review of meta-analyses. *Front Physiol*. 2025;15:1444976. Published 2025 Jan 6. doi:10.3389/fphys.2024.1444976. PubMed PMID: 39835199.
- Moraes MR, Rosa TS, Souza MK, et al. Resistance training downregulates macrophages infiltration in the kidney of 5/6 nephrectomized rats. *Life Sci*. 2018;213:190-197. doi:10.1016/j.lfs.2018.10.037. PubMed PMID: 30352243.
- Corrêa, H. L. et al. Resistance training improves sleep quality, redox balance and inflammatory profile in maintenance hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2020;10(1):11708. doi: 10.1038/s41598-020-68602-1. PubMed PMID: 32678132.
- Deus, L. A. et al. Are Resistance Training-Induced BDNF in Hemodialysis Patients Associated with Depressive Symptoms, Quality of Life, Antioxidant Capacity, and Muscle Strength? An Insight for the Muscle–Brain–Renal Axis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(21):11299. doi: 10.3390/ijerph182111299. PubMed PMID: 34769814.
- Gadelha AB, Cesari M, Corrêa HL, et al. Effects of pre-dialysis resistance training on sarcopenia, inflammatory profile, and anemia biomarkers in older communitydwelling patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(10):2137-2147. doi:10.1007/s11255-021-02799-6. PubMed PMID: 33609277.
- Formigari, G.P., Dátilo, M.N., Vareda, B. et al. Renal protection induced by physical exercise may be mediated by the irisin/AMPK axis in diabetic nephropathy. *Sci Rep* 12, 9062 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13054-y>. PubMed PMID: 35641586.
- PANG, Q. et al. Irisin protects against vascular calcification by activating autophagy and inhibiting NLRP3-mediated vascular smooth muscle cell pyroptosis in chronic kidney disease. *Cell Death & Disease*. 2022;13(3):283. doi: 10.1038/s41419-022-04735-7. PubMed PMID: 35354793.
- Wang, P.-W. et al. Irisin alleviates vascular calcification by inhibiting VSMC osteoblastic transformation and mitochondria dysfunction via AMPK/Drp1 signaling pathway in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2022;346:36–45. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.007. PubMed PMID: 35255258.
- Maciorkowska, M.; Musiałowska, D.; Matyszko, J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019;28(11):1571–1575. doi: 10.17219/acem/104551. PubMed PMID: 31756066.
- Zhou, T. et al. Irisin Ameliorated Skeletal Muscle Atrophy by Inhibiting Fatty Acid Oxidation and Pyroptosis Induced by Palmitic Acid in Chronic Kidney Disease. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2023;48(1):628–641. doi: 10.1159/000533926. PubMed PMID: 37717561.

18. Kazeminasab F, Sadeghi E, Afshari-Safavi A. Comparative Impact of Various Exercises on Circulating Irisin in Healthy Subjects: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oxid Med CellLongev*. 2022;2022:8235809. Published 2022 Jul 22. doi:10.1155/2022/8235809. PubMed PMID: 35910840.
19. Sadier NS, El Hajjar F, Al Sabouri AAK, et al. Irisin: An unveiled bridge between physical exercise and a healthy brain. *Life Sci*. 2024;339:122393. doi:10.1016/j.lfs.2023.122393. PubMed PMID: 38176582.
20. Berezina, T. A., Berezin, O. O., Hoppe, U. C., Lichtenauer, M., & Berezin, A. E. (2024). Trajectory of Irisin as a Predictor of Kidney-Related Outcomes in Patients with Asymptomatic Heart Failure. *Biomedicines*, 12(8), 1827. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081827>. PubMed PMID: 39200291.
21. Li X, Lindholm B. The role of irisin in kidney diseases. *Clin Chim Acta*. 2024;554:117756. doi:10.1016/j.cca.2023.117756. PubMed PMID: 38218331.
22. Gan W, Chen W, Li T, et al. Circulating irisin level in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *IntUrolNephrol*. 2022;54(6):1295-1302. doi:10.1007/s11255-021-03000-8. PubMed PMID: 34585311.
23. Grizenti, E. Revisão Sistemática: O que não é, para que serve, como fazer e sua contribuição para a Ciência Política. *Revista Prelúdios*. 2024;12:e120082407. <https://doi.org/10.9771/rp.v12i0.58966>. OJSID 58966.
24. Galvão, T. F.; TIGUMAN, G. M. B.; SARKIS-ONOFRE, R. A declaração PRISMA 2020 em português: recomendações atualizadas para o relato de revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2022;31(2):e2022364. doi:10.1590/SS2237-9622202200011. PubMed PMID: 35894393.
25. Esgalhado, M. G. B. M. et al. Does high intensity exercise affects irisin plasma levels in hemodialysis patients? A pilot study. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2018;40(1):53-58. doi:10.1590/1678-4685-JBN-3802. PubMed PMID: 29796580.
26. Franscescon, F. et al. Resistance physical exercise modulates metabolic adipokines, decreases body weight, and improves glomerular filtration in patients with chronic kidney disease in hemodialysis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2024. doi:10.1007/s11010-024-05128-4. PubMed PMID: 39394393.
27. Fan, Z. et al. Serum Irisin Levels Are Positively Correlated with Physical Activity Capacity in Hemodialysis Patients. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2025;50(1):105-114. doi:10.1159/000543214. PubMed PMID: 39756383.
28. Cannata-Andía, J. B. et al. Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcified Tissue International*. 2021;108(4):410-422. doi:10.1007/s00223-020-00777-1. PubMed PMID: 33190187.
29. Szlagor, M. et al. Chronic Kidney Disease as a Comorbidity in Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2988. doi:10.3390/ijms24032988. PubMed PMID: 36769308.
30. Romagnani, P. et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2025;11(1):8. doi:10.3390/ijms24032988. PubMed PMID: 36769308.
31. Pei X, Bakerally NB, Wang Z, et al. Kidney function and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2025;47(1):2463565. doi:10.1080/0886022X.2025.2463565. PubMed PMID: 40037396.
32. Rabiee, F. et al. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. *Cell & Bioscience*. 2020;10(1):51. doi:10.1186/s13578-020-00413-3. PubMed PMID: 32257109.
33. Panati, K.; SUNEETHA, Y.; NARALA, V. R. Irisin/FNDC5—An updated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(4):689-697. PubMed PMID: 26957272.
34. Liu, S. et al. Role of irisin in physiology and pathology. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:962968. doi:10.3389/fendo.2022.962968. PubMed PMID: 36225200.
35. Xu XP, Huang LY, Zhao FY, et al. Effect of irisin on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22(1):58-64. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.012. PubMed PMID: 31948526.
36. Xu, X. et al. Irisin prevents hypoxic-ischemic brain damage in rats by inhibiting oxidative stress and protecting the blood-brain barrier. *Peptides*. 2023;161:170945. doi:10.1016/j.peptides.2023.170945. PubMed PMID: 36623553.
37. Huang, L. et al. Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats. *Molecular Medicine Reports*. 2018. doi:10.3892/mmr.2018.9743. PubMed PMID: 30569121.
38. Lourenco, M. V. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*. 2019;25(1):165-175. doi:10.1038/s41591-018-0275-4. PubMed PMID: 30617325.
39. Madhu, L. N.; SOMAYAJI, Y.; SHETTY, A. K. Promise of irisin to attenuate cognitive dysfunction in aging and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 2022;78:101637. doi:10.1016/j.arr.2022.101637. PubMed PMID: 35504553.