

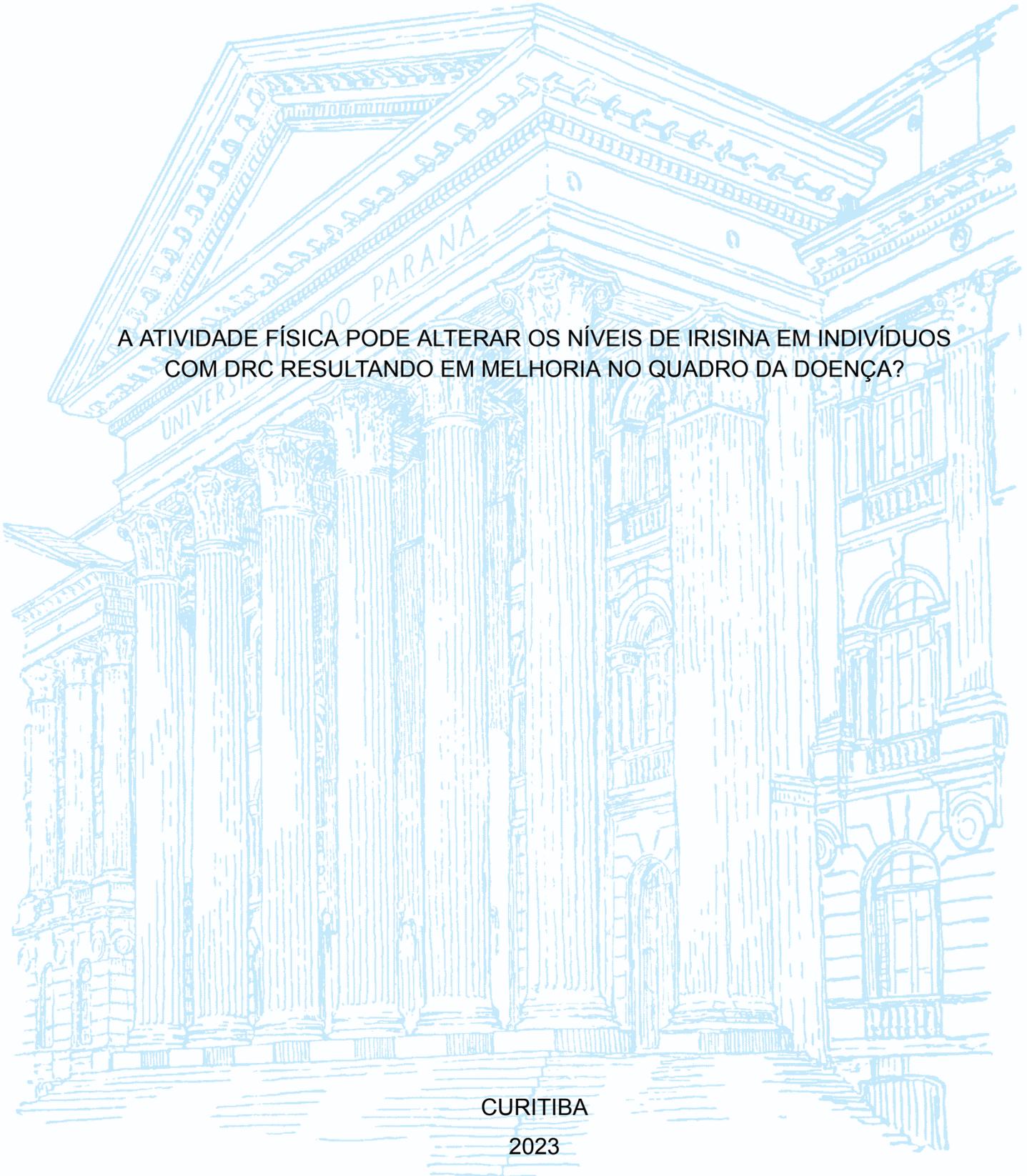
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MYLENA LEMES CUNHA

A ATIVIDADE FÍSICA PODE ALTERAR OS NÍVEIS DE IRISINA EM INDIVÍDUOS  
COM DRC RESULTANDO EM MELHORIA NO QUADRO DA DOENÇA?

CURITIBA

2023



MYLENA LEMES CUNHA

A ATIVIDADE FÍSICA PODE ALTERAR OS NÍVEIS DE IRISINA EM  
INDIVÍDUOS COM DRC RESULTANDO EM MELHORIA NO QUADRO DA  
DOENÇA?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Luiz Pereira

Coorientadora: Dra. Paola Vendramini Ferreira Rosa

CURITIBA

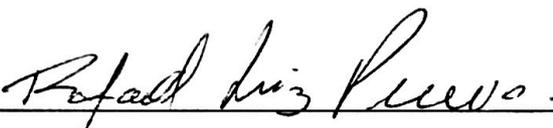
2023



MYLENA LEMES CUNHA

A ATIVIDADE FÍSICA PODE ALTERAR OS NÍVEIS DE IRISINA EM  
INDIVÍDUOS COM DRC RESULTANDO EM MELHORIA NO QUADRO DA  
DOENÇA?

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em  
Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como  
requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

  
\_\_\_\_\_

Professor Doutor Rafael Luiz Pereira

Orientador – Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Paraná

  
\_\_\_\_\_

Professor Doutor Tarcio Teodoro Braga

Membro Convidado – Departamento de Patologia Básica, Universidade Federal  
do Paraná

\_\_\_\_\_

Curitiba, 7 de dezembro de 2023.



*A Nicole; pelo carinho, pelo cuidado e pelo constante e incondicional apoio durante a minha vida e a a minha trajetória acadêmica. Encontro em você a coragem que falta em mim.*



## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais pelo apoio, pelo carinho incondicional e pelo incentivo. Sem vocês não teria chegado onde cheguei. Agradeço também a Andreia, que sempre me acolheu como filha e me apoiou como tal.

Ao Iago, por ser meu maior motivador e nunca deixar eu esquecer que sou capaz de qualquer coisa que coloco na cabeça. Obrigada pelo carinho, obrigada por dividir essa caminhada comigo.

A Amanda, ao Cesar, a Helena, a Julia, a Larissa, a Pietra, a Rafaela e a Vanessa, amigos que encontrei durante a graduação e levarei para sempre. Sem vocês a graduação teria sido muito mais exaustiva, muito obrigada pelo apoio, pelas risadas e pelos puxões de orelha. E um agradecimento especial a Pietra, por ter me colocado em contato com o prof. Rafael, sem você ainda estaria perdida.

Ao Eduardo, ao Gabriel, ao Matheus. Obrigada por me ouvirem chorar e reclamar de assuntos que vocês não entendiam totalmente, obrigada pelas palavras amigas em momentos estressantes e pelas gargalhadas.

A meu orientador, prof. Rafael, pela disponibilidade e pela mentoria em um momento extremamente conturbado. Sem o senhor nada disso seria possível. Agradeço também a banca pela disposição.

E a todos que de alguma forma tornaram esse projeto possível e me ajudaram durante meus anos de graduação.

"Não há barreira, fechadura nem ferrolho que você possa impor à liberdade  
da minha mente."

(UM TETO TODO SEU, Virginia Woolf)

## RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição crescente no mundo, com mais de 140 mil pacientes em diálise apenas no Brasil. É caracterizada pela perda progressiva da função renal, e está associada a complicações sérias, como hipertensão e doença cardiovascular. A prática regular de atividade física oferece benefícios expressivos para pacientes com DRC, como a melhoria da aptidão cardiovascular, o controle de fatores de risco e a redução da inflamação. A irisina, um hormônio liberado durante o exercício físico que tem suas concentrações diminuídas em pacientes renais, emerge como uma molécula com potencial papel na regulação metabólica. Apesar das evidências apontando para os efeitos benéficos da irisina na função renal e metabolismo, há lacunas na compreensão de como a atividade física afeta seus níveis em pacientes com DRC e como essa alteração pode impactar clinicamente. Uma revisão sistemática foi escolhida como método eficaz para investigar a efetividade da atividade física em relação aos níveis de irisina na DRC, oferecendo uma abordagem transparente, sujeita a análise crítica e capaz de direcionar futuras pesquisas para intervenções não farmacológicas que visam melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Com o presente estudo, fica evidente que há uma falta de dados na literatura, assim é necessário que haja mais pesquisas que abordem o aumento da irisina relacionado a atividade física, e como esse aumento poderia influenciar no prognóstico e na melhora de qualidade de vida. Ademais, é crucial que sejam estudados os tipos de exercícios e a intensidade que melhor adequar aos pacientes DRC nos diversos estágios da doença.

Palavras-chave: Irisina, Doença Renal Crônica, Atividade Física, Terapia Não Farmacológica

## **ABSTRACT**

Chronic Kidney Disease (CKD) is prevalent worldwide, in Brazil more than 140 thousand renal patients are in dialysis. It is characterized by the progressive loss of renal function, and it is associated with hypertension and cardiovascular diseases. The regular practice of physical activity offers expressive benefits for patients with CKD, such as betterment of cardiovascular aptitude, control of risk factors, and reduction of inflammation. Irisin, a hormone associated with physical exercise that is found in lower concentrations in CKD patients, emerges as a molecule with the potential for metabolic regulation. Though there is evidence that point to the benefits of irisin in renal function and metabolism, there are gaps in the literature encompassing how physical activity impacts the concentrations of irisin in CKD patients, and the clinical impact of these concentrations alterations. A systematic review was chosen as an efficient method to investigate the efficacy of physical activity in relation to irisin concentration in CKD, offering a transparent approach, bound to critical analysis and able to align future researches for non pharmacological interventions which aim to improve quality of life in CKD patients. In this study, it is evident that there is a huge gap in the literature when it comes to the increase of irisin associated with physical exercise, and how such increase could influence prognosis and improve quality of life. Furthermore, it is crucial the development of studies focusing on types of exercise and intensity of exercise best suited for patients in each stage of CKD.

Keywords: Irisin. Chronic Kidney Disease. Physical Activity. Non Pharmacological Therapy.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| FIGURA 1 – ESQUEMA SIMPLIFICADO DO SISTEMA URINÁRIO         | 16 |
| FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA FORMAÇÃO DA IRISINA | 30 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| TABELA 1 – CATEGORIZAÇÃO DA TFG                           | 19 |
| TABELA 2 – CATEGORIA DE ALBUMINÚRIA                       | 19 |
| TABELA 3 – CLASSIFICAÇÃO DA DRC DE ACORDO COM A KDIGO     | 19 |
| TABELA 4 – APLICAÇÃO DO MÉTODO PICO                       | 27 |
| TABELA 5 – APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E INCLUSÃO | 33 |

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

|                |   |
|----------------|---|
| DRC            | - Doença Renal Crônica  |
| TFG            | - Taxa de Filtração Glomerular  |
| NIA            | - Nefrite Intersticial Aguda  |
| CKD            | - Chronic Kidney Disease  |
| PTH            | - Paratormônio Humano   |
| AEE            | - Agentes Estimuladores Da Eritropoiese   |
| BKV            | - Vírus BK  |
| DMT2           | - Diabetes Mellitus Tipo 2  |
| QVRS           | -Qualidade De Vida Relacionada À Saúde  |
| NRF2           | - Fator Nuclear Eritroide 2 Relacionado Ao Fator 2  |
| FGF23          | - Fator De Crescimento Fibroblástico 23   |
| FABP           | -Proteína Ligadora De Ácidos Graxos   |
| PCR            | -Proteína Reativa C   |
| IMC            | -Índice De Massa Corporal   |
| FNDC5          | -Fibronectina Tipo-3 Com A Proteína 5   |
| PGC1 $\alpha$  | - <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor (Ppar)-<math>\Gamma</math> Coactivator 1<math>\alpha</math></i> |
| NRF-1          | -Fator Respiratório Nuclear-1   |
| TFAM           | -Fator De Transcrição Mitocondrial  |
| GLUT-4         | -Transportador De Glucose-4   |
| TLR4           | -Receptor Do Tipo Toll  |
| p38 MAPK       | -Proteína Quinase Ativada Por Mitógenos P38   |
| NF- $\kappa$ B | -Factor Nuclear Kappa B   |
| MAP            | -Proteína Ativada Por Mitógeno  |
| ERK            | -Quinase Regulada Por Sinal Extracelular  |
| AMPK           | -Proteína Quinase Ativada Por Adenosina Monofosfato   |
| ULK1           | -Proteína Quinase De Ativação De Autofagia Tipo Unc-51  |
| mTOR           | -Alvo Da Rapamicina Em Mamíferos  |

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$  - alpha

$\kappa$  - kappa

## SUMÁRIO

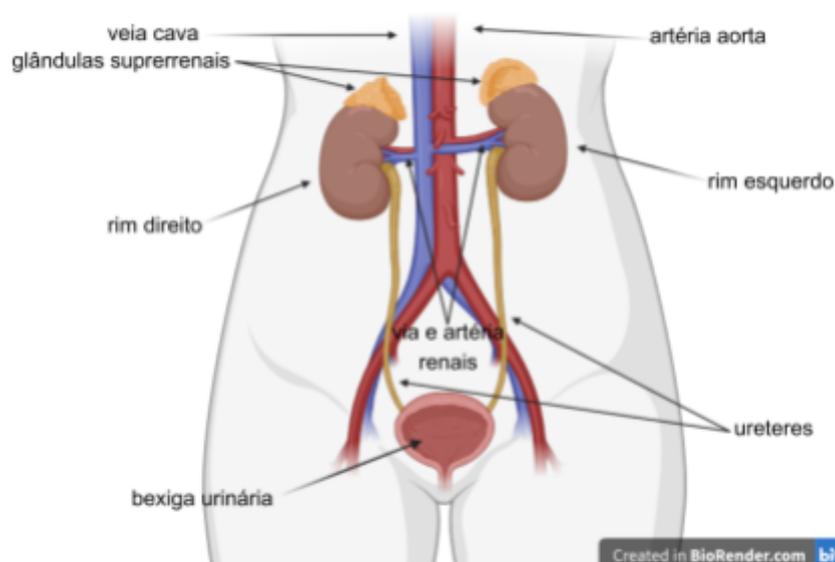
|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO</b>                        | <b>16</b> |
| 1.1      | JUSTIFICATIVA                            | 25        |
| 1.2      | OBJETIVOS                                | 26        |
| 1.2.1    | Objetivo geral                           | 26        |
| 1.2.2    | Objetivos específicos                    | 26        |
| 1.3      | METODOLOGIA                              | 26        |
| 1.3.1    | Elaboração da Pergunta                   | 27        |
| 1.3.2    | Busca Na Literatura E Seleção De Artigos | 27        |
| 1.3.2.1  | Critérios De Inclusão                    | 27        |
| 1.3.2.2  | Critérios De Exclusão                    | 28        |
| 1.3.3    | Extração e Síntese de Dados              | 28        |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA</b>             | <b>28</b> |
| <b>3</b> | <b>APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS</b>       | <b>33</b> |
| <b>4</b> | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>              | <b>34</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS</b>                       | <b>36</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema urinário é crucial para a homeostasia corporal e é responsável pela excreção de resíduos metabólicos, a regulação de eletrólitos e a manutenção do balanço hidroeletrólítico. Além disso, é encarregado da produção, armazenamento e eliminação da urina. O sistema é constituído por quatro estruturas que desempenham essa função, ilustrado na FIGURA 1: os rins, os ureteres, a bexiga urinária e a uretra. Resumidamente, os rins são os principais atuantes durante os processo de filtração realizado pelo sistema urinário, os ureteres são longos tubos que transportam a urina - que é o resultado do processo de filtração - para a bexiga urinária, onde ela é armazenada até que haja o estímulo para micção e seja excretada pelo ureter (SILVERTHORN, 2017).

Os rins, órgãos retroperitoneais envoltos por gordura e fáschia renal, possuem uma cápsula de tecido conectivo e são coroados pelas glândulas suprarrenais. Divididos em córtex e medula, apresentam pirâmides renais com papilas renais na medula. O córtex, entre as pirâmides, contém túbulos microscópicos chamados néfrons, as unidades funcionais dos rins. Cada néfron possui uma cápsula de Bowman que envolve um glomérulo, seguido por túbulos proximal e distal, alça de Henle e ductos coletores. O líquido filtrado pelos capilares passa por esse sistema, resultando na formação de urina, que é conduzida pelos ductos coletores até a pelve renal, seguindo para o ureter e, finalmente, para a bexiga urinária (SILVERTHORN, 2017; HANSEN; LYONS, 2023; NETTER, 2018).

FIGURA 1 – ESQUEMA SIMPLIFICADO DO SISTEMA URINÁRIO



FONTE: Imagem pela autora criada com BioRender.com (2023)

LEGENDA: Esquema do sistema urinário, ilustrando rins, glândulas suprarrenais, ureteres, bexiga urinária, artérias e veias renais, veia cava e artéria aorta

Os rins desempenham funções cruciais além da filtragem de resíduos no plasma, incluindo o controle da homeostasia, manutenção do pH e composição do meio interno, regulação do volume de líquidos, contribuição para a eritropoiese, metabolismo do cálcio e secreção de hormônios que influenciam a pressão arterial. Essas funções fundamentais envolvem os processos de filtração, reabsorção e secreção. A filtração ocorre no corpúsculo renal, com as células sanguíneas e muitas proteínas sendo impedidas de passar devido a três barreiras de filtração. As pressões que atuam sobre os capilares glomerulares, juntamente com a retroalimentação tubuloglomerular, influenciam a filtração glomerular, sendo a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) um indicador essencial, mediada por sinais sistêmicos e pelo sistema nervoso autônomo (SILVERTHORN, 2017).

A reabsorção desempenha um papel crucial após a filtração, principalmente no túbulo proximal, onde a água e solutos são reabsorvidos ativamente ou passivamente. O transporte renal através de membranas plasmáticas está sujeito a saturação, especificidade e competição. A excreção, embora indique o que está sendo eliminado pelo corpo, sozinha não detalha completamente a função renal. A depuração, que mede a taxa na qual um soluto é removido do plasma pelos rins, é essencial para entender como o néfron gerencia um soluto filtrado. O resultado final desse processo é a formação de urina, que é armazenada na bexiga urinária até a micção, um reflexo espinal coordenado pelos neurônios parassimpáticos e motores somáticos (SILVERTHORN, 2017).

Entendendo a função renal é possível compreender também as disfunções que podem acometer os rins, ou até mesmo o que essas disfunções podem causar no organismo como um todo. Dessa forma, existe uma variedade de problemas que podem acometer os rins, como distúrbios eletrolíticos, como desbalanços de água ou de potássio; distúrbios acidobásicos; doença glomerular, que podem se apresentar com proteinúria nefrótica ou com hematuria, e dependendo da síndrome glomerular podem resultar em síndrome nefrótica ou presença de sedimentos nefríticos. Ainda, pode haver doenças túbulo-intersticiais, que é um conjunto bastante heterogêneo de complicações que lesam principalmente os túbulos e o interstício. Ademais, o

sistema urinário está sujeito a doenças urológicas, que variam desde de infecções do trato por microrganismos a casos mais graves de cânceres na bexiga ou nas células renais, outra complicação pode ser no caso de obstruções do trato mais comumentes causado por cálculos renais, tumores e hipertrofia prostática, entre diversos outros problemas urológicos. Além do mais, por estar associado a regulação da pressão arterial, um desvio nessa função pode causar hipertensão no paciente (SCHMITZ, 2012).

Dentro das doenças que acometem o sistema urinário, a lesão renal aguda é especialmente importante, essa é caracterizada pelo aumento na creatinina sérica. As causas mais comuns variam entre glomerulonefrite aguda, hipoperfusão renal, lesão tubular aguda induzida por fármaco ou toxina, lesão tubular aguda isquêmica, nefrite intersticial aguda (NIA) obstrução do trato urinário e pielonefrite aguda. A lesão renal pode ocorrer por um período progressivo, caracterizando uma doença renal crônica (DRC), mais especificamente, é caracterizado como DRC quando há lesão renal por um período maior ou igual a três meses, a lesão pode ser anomalias funcionais - proteinúria, hematuria ou imagem renal anormal - ou alterações estruturais, podendo ou não ter diminuição da TFG. Outro caso que é considerado DRC é quando existe uma diminuição isolada da TFG para um valor menor ou igual a 60mL/min por um período de três meses ou mais (SCHMITZ, 2012).

A DRC é manejada de acordo com os estadiamentos em que o paciente se encontra. A KDIGO - uma organização sem fins lucrativos que tem a missão de desenvolver e implementar um guia de práticas clínicas para DRC - atualizou suas diretrizes em 2012 com o Guia de Prática Clínica para Avaliar e Manejar a DRC, ou em inglês, *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD)*. No manuscrito é recomendado que a DRC seja classificada de acordo com a categoria de TFG e albuminúria. Dessa forma, com base nas TABELAS 1 e 2, temos os estadiamentos da DRC, categorizados na TABELA 3, é importante ressaltar que os dados são referentes a jovens adultos, em crianças as taxas podem alterar um pouco (KHWAJA, 2012).

TABELA 1 – CATEGORIZAÇÃO DA TFG

| <b>Categoria de TFG</b> | <b>TFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> | <b>Classificação</b>                  |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| G1                      | ≥ 90                                  | Normal ou Alta                        |
| G2                      | 60-89                                 | Levemente Diminuída                   |
| G3a                     | 45-59                                 | Leve a Moderadamente Diminuída        |
| G3b                     | 30-44                                 | Moderadamente a Severamente Diminuída |
| G4                      | 15-29                                 | Severamente Diminuída                 |
| G5                      | <15                                   | Falência Renal                        |

FONTE: Tabela traduzida e modificada pela autora a partir de KHWAJA (2012), (2023).

LEGENDA: Classificação da TFG pelas diretrizes do Guia de Prática Clínica para Avaliar e Manejar a DRC.

TABELA 2 – CATEGORIA DE ALBUMINÚRIA

| <b>Categoria de Albuminúria</b> | <b>Albuminúria (mg/24h)</b> | <b>Albuminuria (aproximada)</b> |               | <b>Classificação</b>         |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------|------------------------------|
|                                 |                             | <b>(mg/mmol)</b>                | <b>(mg/g)</b> |                              |
| A1                              | <30                         | <3                              | <30           | Normal a Levemente Aumentada |
| A2                              | 30-300                      | 3-30                            | 30-300        | Moderadamente Aumentada      |
| A3                              | >300                        | >30                             | >300          | Severamente Aumentada        |

FONTE: Tabela traduzida e modificada pela autora a partir de KHWAJA (2012), (2023).

LEGENDA: Classificação da albuminúria pelas diretrizes do Guia de Prática Clínica para Avaliar e Manejar a DRC.

TABELA 3 – CLASSIFICAÇÃO DA DRC DE ACORDO COM A KDIGO

|                  |     | Categorias de Albuminúria |    |    |             |                  |
|------------------|-----|---------------------------|----|----|-------------|------------------|
|                  |     | A1                        | A2 | A3 |             |                  |
| Categoria de TFG | G1  |                           |    |    | Risco Baixo |                  |
|                  | G2  |                           |    |    |             | Risco Moderado   |
|                  | G3a |                           |    |    | Risco Alto  |                  |
|                  | G3b |                           |    |    |             | Risco Muito Alto |
|                  | G4  |                           |    |    |             |                  |
|                  | G5  |                           |    |    |             |                  |

FONTE: Recriação da autora a partir da tradução e interpretação de SÁ (2023), (2023).

LEGENDA: Tabela representa a análise a ser feita entre a TFG e a albuminúria em um paciente com suspeita de doença renal ou a avaliação de estadiamento em paciente com disfunção renal.

As manifestações clínicas da DRC são inespecíficas e se assemelham a diversas outras complicações, e vão agravando de acordo com o estadiamento da doença. Assim, é necessário monitorar a excreção proteica, a TFG e o desenvolvimento e/ou progressão de complicações em cada estágio da DRC. Apesar da diversidade de manifestações, existem quatro complicações mais comuns que variam em gravidade, sendo elas: doença renal óssea, anemia, sangramento e doenças cardiovasculares (SCHMITZ, 2012).

A doença óssea renal, ou osteodistrofia renal, está presente na maioria dos indivíduos com DRC e se manifesta relativamente cedo no percurso da doença. Conforme a doença avança é observado um espectro bastante variado dentro das complicações esqueléticas e isso se deve aos complexos desarranjos de eletrólitos, acidobásicos, cálcio, fósforo e vitamina D na doença renal avançada. Ademais, nem diagnósticos laboratoriais nem procedimentos não invasivos são capazes de diferenciar a osteoporose renal das diversas osteodistrofias renais, acrescentando mais uma dificuldade não só no diagnóstico mas também no tratamento. Assim, devido a complexidade de morfologia e de fisiopatologia, a osteodistrofia renal tem um tratamento desafiador. As terapias têm como alvo o PTH (paratormônio humano) que possui níveis variados de acordo com o estágio da doença, e a dosagem

incorreta pode levar a doença óssea adinâmica ou osteíte fibrosa, caso a dosagem seja feita abaixo do limiar ou acima do limiar recomendado, respectivamente. Alternativamente, tem sido sugerido o uso intermitente de PTH já em estágio iniciais da DRC para manejo das disfunções ósseas (PAZIANAS, 2021; SCHMITZ, 2012).

Anemia normocrômica, normocítica, também pode ser observada com o avanço da doença renal, e é prevalente quando a TFG está abaixo de 30 mL/min. Sangramentos são bastante recorrentes em indivíduos com DRC, cerca de um terço dos pacientes no quinto estadiamento irão manifestar sangramento gastrointestinal. E aqueles indivíduos que seguem para diálise comumente possuem sangramento no local do acesso vascular ou ao seu redor (SCHMITZ, 2012). A anemia pode ser atribuída a diminuição da síntese de eritropoetina. Assim, para tratamento é recomendado agentes estimuladores da eritropoiese (AEE). No entanto, esses medicamentos estão associados a diversos efeitos colaterais, entre eles; hipertensão, eventos cardiovasculares, alterações na viscosidade sanguínea, aplasia eritróide pura e deficiência de ferro. Assim, estudos recentes têm mostrado a importância da suplementação de ferro na progressão da DRC, e novas drogas que melhoram a disponibilidade de ferro e produção endógena de eritropoetina vem sendo estudadas (PORTOLÉS, 2021).

A diabetes e a hipertensão são as causas mais comuns de DRC e são classificadas como complicações cardiotóxicas. Ademais, albuminúria, obesidade, hiperlipidemia e intolerância à glicose, complicações que geralmente acompanham a DRC também são fatores de risco para eventos cardiovasculares. A DRC também está associada com calcificação vascular, ativação do sistema renina-angiotensina, aumento de citocinas inflamatórias e hiperlipidemia. Assim, nota-se que vários fatores contribuem para a doença cardiovascular na DRC, não sendo surpreendente que os eventos cardiovasculares sejam a causa mais comum de morte em pacientes com DRC (MATSUSHITA, 2022).

As terapias para DRC normalmente seguem de acordo com o estadiamento do paciente. As terapias clínicas são voltadas em sua maioria para os transtornos hemodinâmicos e metabólicos tratáveis que levam para a disfunção renal progressiva, assim a terapia visa retardar a fibrose renal. No entanto, é apenas uma tentativa de manejar a doença e muitas vezes não impede a progressão, levando a necessidade de realizar terapias de substituição renal, como a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal (SCHMITZ, 2012).

As terapias mais agressivas não são livres de efeitos adversos, a hemodiálise, por exemplo, sofre da instabilidade hemodinâmica decorrente da transferência de líquido e eletrólitos, além da possibilidade de eventos tromboembólicos, está suscetível a infecções do acesso vascular. Ademais, o paciente ainda está sujeito a complicações metabólicas, como anormalidades ácido-base, hipoglicemia e desordens no balanço de eletrólitos (KOVVURU, 2021). E embora a diálise peritoneal proporcione resultados iniciais similares à hemodiálise e grande independência devido a sua portabilidade, é uma terapia bastante suscetível à infecção da cavidade peritoneal, do túnel do cateter ou até mesmo do local de saída na pele. Além de outras complicações como, formação de hérnias, edemas, hiperglicemia e de vazamentos do pericater. Além disso, após os primeiros dois anos, a hemodiálise geralmente é considerada superior (ANDREOLI, 2020; SCHMITZ, 2012).

Por fim, tem-se o transplante renal, ideal para pacientes com DRC na etapa 5. Apesar de proporcionar uma melhor qualidade de vida quanto uma vantagem de sobrevivência, ainda há sérios gargalos, sendo um deles a lista de espera do transplante, no Brasil, mais de 37 mil pacientes aguardam um transplante de rim (BRASIL, 2023). Apesar de ser uma cirurgia relativamente comum, não está livre de complicações. Podem ocorrer complicações vasculares, como a trombose ou estenose venosa; complicações urológicas que variam desde vazamentos e obstruções urinárias até formação de abscessos; e também, complicações nefrogênicas, como necrose tubular, nefropatia crônica do enxerto, neoplasmas e rejeição de enxerto (INCI, 2014). Ademais, infecções também são complicações bastante comuns em transplantes renais, podendo ser virais, causadas principalmente por citomegalovírus, vírus Epstein–Barr, vírus BK (BKV) e norovírus; ou bacterianas, seja infecções do trato urinário ou colite induzida por *Clostridioides difficile*; e até mesmo fúngicas. As infecções do primeiro mês relacionadas ao ambiente hospitalar, a partir disso, os pacientes estão suscetíveis a infecções adquiridas na comunidade, e as infecções mais tardias são normalmente causadas por patógenos oportunistas, e podem ser manejadas pelo uso de profilaxias (AGRAWAL, 2022).

Como já mencionado, além de muitos pacientes com DRC já possuírem fatores de risco para eventos cardiovasculares, como a hipertensão, a própria DRC é um fator de risco. Todas essas condições juntamente com a administração de

imunossupressores agravam os fatores de risco para complicações cardíacas. Dessa forma, a doença cardiovascular é muito comum no transplantado renal e é responsável por até 40% de todas as mortes. Quanto aos cânceres em pacientes com DRC, sabe-se que aqueles associados a vírus, especialmente herpes-vírus oncogênicos, ocorrem com maior frequência no transplantado (SCHMITZ, 2012).

O impacto das doenças renais no Brasil é bastante significativo, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, aproximadamente 21 mil brasileiros precisam iniciar tratamento por hemodiálise ou diálise peritoneal todo ano. Infelizmente, uma vez que esses pacientes iniciam esse tratamento é raro recuperarem pelo menos uma parte da funcionalidade dos rins, e são poucos aqueles que conseguem fazer o transplante renal. Em 2019, o Ministério da Saúde divulgou a campanha para o Dia Mundial do Rim ressaltando a importância da prevenção e cuidado com a saúde renal, assim acentuaram que a doença renal crônica tem a prevalência de 7,2% para maiores de 30 anos e de 28% a 46% para aqueles acima de 64 anos. Ainda colocam que, no Brasil, estima-se que mais de dez milhões de pessoas são acometidas pela doença, e que na época o número de pacientes DRC que estavam em diálise havia aumentado em mais 100% nos últimos anos (BRASIL, 2019).

A irisina, uma miocina recentemente descoberta, é uma proteína secretada pelo músculo, através da contração, e está envolvida em diversos processos metabólicos. Inicialmente, a irisina era tida como um fator de indução do “amarelecimento”, ou *browning*, do tecido adiposo branco, contribuindo para termogênese regulado por exercícios em ratos e humanos. No entanto, sabe-se que além disso a proteína tem um papel importante no metabolismo da glicose, no sistema cardiovascular e no sistema musculoesquelético (KAWAO, 2022). Todavia, ao analisar os níveis séricos de irisina nos pacientes renais, nota-se uma redução ao comparar com a população geral, e dentro do grupo de pessoas com DRC, aquelas que se encontram em estágios mais avançados da doença possuem os níveis de irisina inferiores comparados com aquelas em estágios iniciais.

Reuniram-se pacientes renais e não renais em diversos estágios que desenvolveram a doença a partir da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Ao analisar irisina circulante nos diferentes grupos, notou-se que pacientes DMT2 com comprometimento renal possuíam níveis de irisina bastante inferiores ao comparar com aqueles pacientes DMT2 sem comprometimento renal. Ainda, dentro dos

pacientes com DRC, aqueles em estágio 5 possuíam os menores níveis de irisina circulante. Os autores ainda discutem que a diminuição nos níveis de irisina nos paciente renais pode ser atribuída a um perfil inflamatório elevado e ao aumento no estresse oxidativo desses pacientes devido às múltiplas desregulações patofisiológicas associadas à DRC (LIU, 2014). Em outro estudo, He (2018) pesquisa a correlação entre aumento na calcificação vascular e diminuição dos níveis de irisina em pacientes em hemodiálise. Novamente, os pesquisadores encontraram que a irisina nos pacientes DRC era reduzida ao comparada com indivíduos saudáveis. Além de determinarem também que os níveis baixos de irisina era um dos fatores determinantes para a calcificação vascular (HE, 2018).

Considerando os níveis inferiores da irisina em pacientes DRC e entendendo o papel da proteína na regulação do metabolismo, principalmente no gasto de energia, pode-se sugerir que um aumento nos níveis de irisina auxiliaria no manejo de perda muscular em pacientes DRC. Recentes estudos mostram uma proteção do rim de ratos diabéticos associada ao aumento da irisina muscular com a prática de atividades aeróbicas, e o bloqueio desses receptores mostra a extinção do fator protetor que a atividade física havia causado nesses ratos (FORMIGARI, 2022). Adicionalmente, há evidências que o aumento de irisina tem um efeito de pleiotropia nos músculos, gerando melhoras no metabolismo de adipócitos humano (HUH, 2014), justificando o estudo da atividade física acoplado a DRC e qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, já que nessa doença o indivíduo tende a ser acometido por perda de massa e função muscular, e diversas complicações esqueléticas discutidas anteriormente, arrisca-se estabelecer que o estudo da irisina como potencial biomarcador pode ser um alvo importante para intervenções terapêuticas.

Adicionalmente, a atividade física sozinha já mostra inúmeros benefícios em pacientes DRC. O aumento na atividade física nos pacientes DRC pode atenuar a piora da função renal, melhora dos marcadores para eventos cardiovasculares e da função física, como a mobilidade desses indivíduos, fatores que auxiliam na melhora da qualidade de vida (WILUND, 2021). Ademais, a atividade física ainda pode atenuar a progressão da sarcopenia muito prevalente em indivíduos com DRC. Em uma revisão por Noor (2021), é citado artigos que corroboram que intervenções de atividade física mais duradoura, geraram aumento de força muscular, também foi mostrado que os paciente com DRC precisam de intervenções com aumento de intensidade e carga para que obtenham aumento de massa muscular detectável

(NOOR, 2021). Até os pacientes que se encontram em diálise possuem grandes benefícios com a realização de atividade física de intensidade moderada, como melhora do controle da pressão sanguínea, do sono e novamente, da função física no geral, além de auxiliar na redução da ansiedade e depressão (ARAZI, 2022).

À vista do discutido anteriormente, é importante estudar os artigos que buscam determinar os efeitos da atividade física nos níveis de irisina em indivíduos com DRC. E a partir disso traçar estudos futuros para planos de tratamento. Portanto, com o intuito de diminuir qualquer tipo de viés, foi selecionada uma revisão sistemática, visto que nessa metodologia os resultados encontrados no estudo podem ser replicados de maneira meticulosa.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição de saúde complexa e crescentemente, prevalente em todo o mundo, como já mencionado, só no Brasil são mais de mais de 140 mil pacientes realizando diálise (ANS, 2023). A doença é caracterizada pela perda progressiva da função renal, muitas vezes resultando em complicações graves, como hipertensão, doença cardiovascular e distúrbios metabólicos.

A prática regular de atividade física pode proporcionar uma série de benefícios, como a melhoria da aptidão cardiovascular, o controle de fatores de risco cardiovasculares e a redução da inflamação sistêmica, todos essenciais para os pacientes com DRC (CDC, 2023). Além disso, a irisina, um hormônio liberado durante o exercício, emergiu como uma molécula que pode desempenhar um papel importante na regulação metabólica (KORTA, 2019).

No entanto, apesar de grandes evidências sugerindo que a irisina pode ter efeitos benéficos sobre a função renal e o metabolismo, existe muito espaço para abordar como a atividade física afeta os níveis de irisina em indivíduos com DRC e como essa alteração pode trazer melhorias ao paciente. Se for estabelecida uma conexão entre a atividade física, os níveis de irisina e a melhoria clínica na DRC, e também uma definição clara de lacunas na literatura atual, pode-se abrir caminhos para novos estudos mais focados que gerarão, possivelmente, abordagens terapêuticas inovadoras que podem retardar a progressão da doença. Além de

novos estudos poderem focar em oferecer uma intervenção não farmacológica para melhora da qualidade de vida dos pacientes.

A revisão sistemática foi escolhida por ser a mais efetiva em responder perguntas sobre a efetividade de um tratamento médico, nesse caso, a efetividade da atividade física frente aos níveis de irisina nos pacientes com DRC. É um método que possibilita diminuir os vieses científicos pois considera toda evidência existente e analisa cada estudo para um viés, além de ser um método transparente, podendo ser facilmente replicável e criticado por profissionais da área. Isso possibilita um estudo metuculoso e que pode ser atualizado a todo momento que surgir novos conhecimentos na área.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre os níveis de irisina e a prática de atividade física em indivíduos com Doença Renal Crônica (DRC), com o intuito de determinar se atividade física regular impacta significativamente os níveis de irisina, e se essa alteração está associada a melhorias no quadro clínico e na progressão da DRC.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Revisar de maneira crítica a literatura, visando a qualidade metodológica do estudo por meio da aplicação de critérios de inclusão e exclusão;
- Identificar estudos que investigaram os efeitos da atividade física nos níveis de irisina em indivíduos com DRC;
- Avaliar os métodos e medidas utilizados para quantificar a irisina nos estudos selecionados;
- Sintetizar as evidências disponíveis na busca de encontrar melhorias no quadro clínico, analisando função renal, controle da pressão arterial, controle glicêmico e qualidade de vida dos indivíduos com DRC;
- Examinar se a relação entre atividade física, irisina e DRC varia em função do estágio da doença, intensidade do exercício, duração da intervenção e outros fatores relevantes;

- Sugerir recomendações para futuras pesquisas com base nas conclusões da revisão sistemática.

### 1.3 METODOLOGIA

A fim de chegar em uma revisão sistemática eficiente foi utilizado o *Cochrane Database of Systematic Reviews*, e assim, o presente estudo foi dividido nos seguintes passos: elaboração da pergunta de pesquisa; busca na literatura; seleção dos artigos; extração dos dados; síntese dos dados; e redação da discussão dos dados extraídos.

#### 1.3.1 Elaboração da Pergunta

O método utilizado para elaboração da pergunta é apelidado de PICO no qual cada letra forma o acrônimo para *Population; Intervention; Comparison e Outcome* – População; Intervenção; Comparação e Resultado, ilustrado na TABELA 4.

TABELA 4 – APLICAÇÃO DO MÉTODO PICO

| População                                | Intervenção                    | Comparação  | Resultado        |
|--|--------------------------------|---|------------------|
| pacientes com doença renal crônica (DRC) | realização de atividade física | indivíduos saudáveis e pacientes DRC sem atividade física | níveis de irisin |

---

A atividade física pode alterar os níveis de irisin em indivíduos com DRC resultando em melhoria no quadro da doença?

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: PICO para formulação da pergunta da pesquisa, que nesse caso é: “A atividade física pode alterar os níveis de irisin em indivíduos com DRC resultando em melhoria no quadro da doença?”.

#### 1.3.2 Busca Na Literatura E Seleção De Artigos

Com o intuito de minimizar o viés da pesquisa, um protocolo para pesquisa foi desenvolvido. As base de dados específicas a serem consultadas para o estudo serão o PubMed e o Scopus, e será inserido o seguinte grupo de palavras-chaves com auxílio de operadores booleanos: “*exercise*”; “*chronic kidney disease*”; “*CKD*”; “*irisin*” – “atividade física”; “doença renal crônica”; “DRC”; “irisina”. É crucial ressaltar que a abreviação de “doença renal crônica” só foi inserida em contextos em que o nome por extenso da doença não foi utilizado, visto que a busca alterando esse

detalhe alterava quais artigos apareciam nas buscas. Após o estabelecimentos desses parâmetros, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão:

#### 1.3.2.1 Critérios De Inclusão

- Publicações do período entre 2013 e 2023;
- Artigos que abordam doença renal crônica em humanos e animais;
- Artigos que discutam o impacto da atividade física em indivíduos com DRC;
- Artigos em inglês.

#### 1.3.2.2 Critérios De Exclusão

- Publicações anterior ao ano de 2013;
- Artigos publicados em qualquer língua diferente do inglês;
- Artigos que menciona irisinina e atividade física mas não correlaciona com DRC;
- Textos de literatura cinzenta e capítulos de livros.

#### 1.3.3 Extração E Síntese De Dados

Nessa etapa, os artigos são selecionados a partir dos critérios estabelecidos previamente, e aqueles que encaixam são colocados em uma tabela (**ver RESULTADOS**). Assim, é feita a leitura dos artigos e extraídos os seguintes dados: o tipo de estudo, a população de estudo e tamanho da amostra, a descrição da intervenção de atividade física, incluindo tipo, frequência, duração e intensidade, os critérios de inclusão e exclusão dos participantes, o método de mensuração dos níveis de irisinina e duração desses estudos. Também serão extraídos os principais resultados do estudo e a interpretação do autor desses resultados, além da identificação de possíveis limitações. Finalmente, será feita a redação da discussão dos dados extraídos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A doença renal crônica (DRC), como já mencionado, é caracterizada pela perda progressiva da função renal. A doença afeta cerca de 10% da população mundial e prediz-se que nos próximos 20 anos será a 5<sup>a</sup> maior causa de morte no

mundo. (KALANTAR-ZADEH, 2021). Enquanto a prevalência de DRC varia entre os sexos, geralmente, a prevalência entre as mulheres é mais alta, sendo a 9ª maior causa de morte para essas (MAUVAIS-JARVIS, 2020). Nos homens, os eventos cardiovasculares são mais elevados, como apontado em um estudo coreano em que foram avaliados 1780 participantes que não estavam em diálise e tinham a progressão da DRC entre os estágios 1 e 5. (JUNG, 2021).

A DRC não tem cura, assim, é muito importante monitorar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de cada paciente para garantir um dia a dia mais tranquilo possível. A QVRS é determinada pelo bem-estar social, mental e físico de cada paciente, e nota-se uma QVRS mais baixa em indivíduos com DRC quando comparados com indivíduos com características similares, porém sem a doença. Estima-se que quanto menor a função renal do paciente, menor a sua QVRS (HUSSIEN, 2021). Ademais, um estudo francês com mais de 26.000 participantes, entre eles pessoas sem DRC, pacientes com DRC em estágio 3, 4 e 5 sem uso de terapias para substituição do rim, pacientes transplantados e pacientes em diálise observou a QVRS entre esses grupos (LEGRAND, 2020). Os pesquisadores encontraram que a QVRS em pacientes DRC independente do estadiamento da doença era significativamente pior que os pacientes sem DRC, menos que os pacientes DRC não tenham falência renal. No entanto, aqueles que possuem transplante funcional, não aparentam uma QVRS significativamente diferente da população geral (LEGRAND, 2020).

Assim, uma forma de manejar a QVRS dos pacientes DRC seria a introdução de atividade física no seu cotidiano. Até recentemente acreditava-se que a prática de exercícios nesses pacientes era perigosa por prejudicar a função renal e aumentar a proteinúria, hoje, sabe-se que um estilo de vida sedentário pode ser tanto a causa como a consequência da progressão da doença renal (VILLANEGO, 2020).

Sabe-se que a inflamação persistente, desdiferenciação de células epiteliais tubulares e rarefação da microvasculatura peritubular juntamente com a deposição excessiva de proteínas de matriz extracelular provocam fibrose tubulointersticial e glomerular, provocando a progressão da DRC. Estudos recentes mostram que pacientes com DRC possuem uma redução drástica no processo de oxidação de ácidos graxos com deposição lipídica intracelular nos túbulos proximais. Além disso, encontrou-se também, que nesses indivíduos a função de gliconeogênese das células epiteliais do túbulo proximal está prejudicada e essa alteração contribui para

um pior prognóstico. Assim, o estudo do metabolismo mitocondrial, mais especificamente, a oxidação de ácidos graxos é de interesse de estudo como potencial fator patogênico de progressão de doença renal (MIGUEL, KRAMANN, 2023).

Dessa forma, entendendo o metabolismo por trás da DRC e como a atividade física influencia o metabolismo, pode-se chegar a tratamentos interessantes. Em uma revisão por Bishop (2023), o grupo mostrou como a atividade física pode ser benéfica para a inflamação, função cardiorrespiratória, força muscular e óssea em pacientes renais crônicos. Apesar dos mecanismos por trás desses benefícios ainda não estarem bem elucidados, o grupo sugere que a atividade física modula um perfil celular menos inflamatório; aumenta atividade nas vias NRF2, um mecanismo adaptativo importante da resposta antioxidante a diversas patologias; e diminui a infiltração de monócitos no tecido adiposo, fatores que podem mediar uma melhora nos biomarcadores inflamatórios. É discutido também que o exercício físico aumenta a liberação e bioviabilidade de óxido nítrico, reduz o acúmulo de angiotensina II no coração, além de causar remodelação e redução da fibrose miocárdial, o que pode ocasionar em uma melhora na hipertrofia ventricular. Ademais, os pesquisadores destacam a resposta anabólica no músculo esquelético que o exercício causa em pacientes renais e a ativação da via canônica wnt que leva a formação de ossos e melhora os níveis do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23), estimulando melhora na força muscular e óssea (BISHOP, 2023).

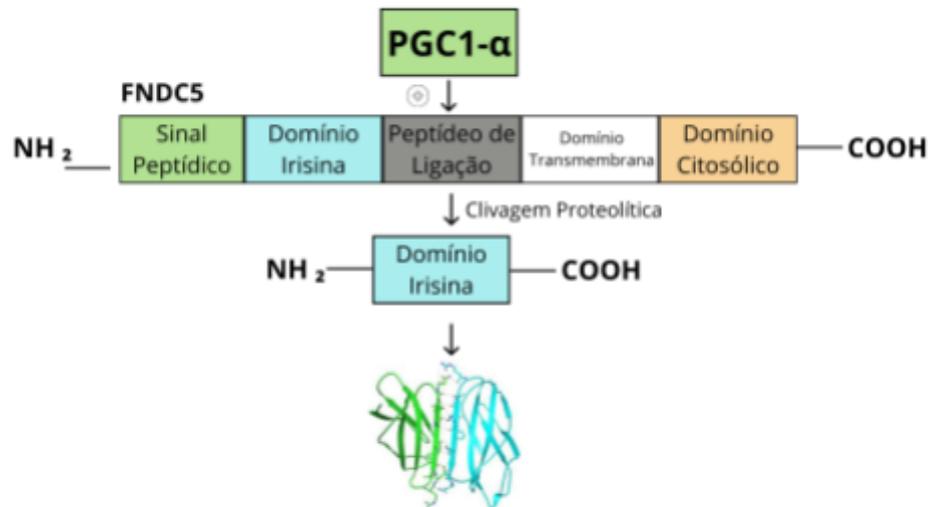
Em outro estudo, Ekramzadeh (2022) discute as diversas formas de exercício físico que têm sido estudadas em artigos recentes, e tem sido crucial para diminuição da disfunção física, da atrofia muscular e da força muscular em pacientes renais. Apesar de não ter evidências concretas que a prática diminua morbidade ou mortalidade, ainda assim demonstra melhoras na QVRS dos pacientes (EKRAMZADEH, 2022). As atividades físicas que geram melhoras são diversas, incluindo o treinamento de alta intensidade intervalado, os jogos de realidade aumentada, yoga intradialítico, estimulação elétrica dos músculos, treinamento com restrição de fluxo sanguíneo, e até mesmo protocolos que combinam exercícios e nutrição (WILKINSON, 2020). No entanto, esses protocolos são bastantes curtos, na revisão por Wilkinson (2020) é notável que a maioria dos estudos duram em média 12 semanas, mas alguns variam desde apenas 3 dias até a programas com 12

meses de duração., sendo assim bastante complicado determinar um protocolo de treinamento padrão para os pacientes renais (WILKINSON, 2020).

Um exemplo de como a atividade física aeróbica e o treinamento de resistência pode auxiliar na melhora tanto da funcionalidade física como na QVRS do paciente DRC é um estudo feito por Uchiyama (2020). O grupo estudou os efeitos de um programa de atividades aeróbicas e de resistência realizadas semanalmente por seis meses em pacientes DRC em estágio 4. Após os seis meses, ao comparar com o grupo controle, notou-se uma melhora dos pacientes que se exercitam no teste graduado de caminhada (*shuttle walk test*); apresentaram diminuição da excreção urinária de proteína ligadora de ácidos graxos (FABP), da proteína reativa C (PCR) no soro, e da razão de acilcarnitina para carnitina livre; além de uma melhora significativa na QVRS quando aplicado o questionário (UCHIYAMA, 2020). Outro estudo realizado em pacientes com estadiamento 3 a 5 de DRC, no qual foram observados por 12 meses com um programa também mesclado de atividades aeróbicas e de resistência. Ao final dos 12 meses foi relatado uma melhora na capacidade aeróbica, na TFG, na albuminúria, na glicemia, na pressão sanguínea e no índice de massa corporal (IMC) (WEINER, 2023).

A irisina é uma miocina liberada no sangue pela clivagem da fibronectina tipo-3 com a proteína 5 (FNDC5, *fibronectin type III domain-containing protein 5*) que é provocada pela contração muscular, ou seja, pela prática de atividade física (CATALÁN, 2018). O exercício físico ativa o PGC1 $\alpha$  (*peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$* ), que está envolvido no metabolismo energético, e por sua vez estimula a expressão do FNDC5 no músculo esquelético aumentando a circulação de irisina, esquema representado na FIGURA 2. Uma evidência que a irisina regula positivamente o metabolismo muscular é o aumento de PGC1 $\alpha$ , fator respiratório nuclear-1 (NRF-1), fator de transcrição mitocondrial (TFAM), transportador de glucose-4 (GLUT-4) e até mesmo aumento da própria irisina ao induzir miócitos com irisina. Além disso, seu papel na inflamação pode ser notado devido as suas propriedade antiinflamatórias em macrófagos, onde age suprimindo o receptor do tipo Toll (TLR4)/ fator de diferenciação mielóide primária 88, e além disso, reduz genes inflamatórios em células epiteliais pela inibição da proteína quinase ativada por mitógenos p38 (p38 MAPK)/NF- $\kappa$ B (GOMARASCA, 2020).

FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA FORMAÇÃO DA IRISINA



FONTE: Traduzido e recriada pela autora, modificado a partir de WASEEM (2022) (2023)

Dessa forma, é notável o papel da irisina no metabolismo oxidativo e na biogênese mitocondrial, possivelmente influenciando o metabolismo energético e mantendo a homeostase metabólica. Uma das funções mais fundamentais da irisina é a conversão de tecido adiposo branco em tecido adiposo marrom mediado por FNDC5 pela via de sinalização p38 e MAP/ERK, como já citado anteriormente, esse processo também é conhecido como “amarronzamento” do tecido adiposo (CATALÁN, 2018; MA; CHEN, 2021). Ademais, há muitas outras vias que a irisina atua que sedimentam o interesse em estudá-la frente a DRC, entre essas, algumas são: diferenciação e proliferação de osteoblastos pela via de sinalização p38 e ERK; absorção e homeostase da glicose também mediado por FNDC5 pela via de sinalização p38 e MAP/ERK; diminuição da pressão sanguínea pela via AMPK-Akt-eNOS-NO em células endoteliais; e melhora da hipertrofia cardíaca, induzindo autofagia protetiva pela via mTOR independente da ativação das vias AMPK-ULK1 e AMPK- mTOR (RABIEE, 2020).

A irisina tem um papel bastante importante no metabolismo e é importante determinar a sua relação com a DRC. Assim, Gan (2021) realizou uma revisão da literatura, analisando os estudos que comparava indivíduos DRC com indivíduos não-DRC, e puderam concluir que a irisina circulante nas pessoas com DRC era significativamente inferior àquelas pessoas livres da doença, ainda puderam determinar que entre os pacientes DRC, aqueles que utiliza,-se de diálise, tinham os níveis de irisina circulante ainda menores (GAN, 2021). Ainda em um estudo isolado,

foram observados 90 pessoas com DRC entre os estadiamentos 2 e 4 da doença, os pesquisadores encontraram que aqueles indivíduos no estadiamento 4 possuíam irisina no soro significativamente reduzida ao comparar com os pacientes em estágio 2 (SADEGHI SHAD, 2019). O motivo para a redução da irisina pode ser tanto pelo menor volume muscular nesses indivíduos ou até menos pela inatividade física que a progressão da doença causa, além disso, especula-se que a causa mais provável é o acúmulo de indoxil sulfato secretado pelos túbulos proximais, que levam a formação de toxinas urêmicas que por sua vez, diminuem os níveis de expressão do precursor da irisina, o FNDC5 (GOUVEIA, 2016).

Finalmente, entendendo o papel da irisina, o comportamento dessa proteína em pacientes renais e a relação entre a irisina e a atividade física, pode-se sugerir que é possível os níveis séricos de irisina aumentar com a atividade física em indivíduo acometidos pela DRC, e esse aumento acarretar em uma melhora de sintomas e de QVRS. Além disso, o estudo da irisina poderia ser usado não só na prevenção da DRC, mas também como uma ferramenta de predição frente a possíveis complicações futuras (WEN, 2013). Assim, a revisão sistemática a seguir busca responder a pergunta - “A atividade física pode alterar os níveis de irisina em indivíduos com DRC resultando em melhoria no quadro da doença?” - pela análise direcionada da literatura nos últimos 10 anos.

### 3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A partir das buscas realizadas nas plataformas mencionadas na seção METODOLOGIA, 37 resultados foram encontrados e lidos detalhadamente, aqueles artigos que se encaixaram nos critérios do estudo estão inseridos na TABELA 5 a seguir, construída a partir da aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão.

TABELA 5 – APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E INCLUSÃO

| Nº de Ref. | Título do Artigo  | Autores   | DOI                 | Revista                             | Ano  |
|------------|---|---|---------------------|-------------------------------------|------|
| 48         | Belt Electrode-Skeletal Muscle Electrical Stimulation in Older Hemodialysis Patients with | Homma, M., Miura, M., Hirayama, Y., Takahashi, T., Miura, T., Yoshida, N., Miyata, S., Kohzuki, M., Ebihara, S. | 10.3390/jcm11206170 | <i>Journal of Clinical Medicine</i> | 2022 |

|    |   |  |                            |  |      |
|----|---|--|----------------------------|--|------|
|    | Reduced Physical Activity: A Randomized Controlled Pilot Study  |  |                            |  |      |
| 49 | Does high intensity exercise affects irisin plasma levels in hemodialysis patients? A pilot study                                   | Esgalhado, M. G. B. M., Stockler-Pinto, M. B., Cardozo, L. F. M. F., Barboza, J. E., Mafra, D.   | 10.1590/1678-4685-JBN-3802 | <i>Jornal Brasileiro de Nefrologia</i>                 | 2018 |
| 50 | Metabolic and hormonal responses to chronic blood-flow restricted resistance training in chronic kidney disease: a randomized trial | Deus, L. A., Corrêa, H. L., Neves, R. V. P., Reis, A. L., Honorato, F. S., Araújo, T. B., Souza, M. K., Haro, A. S., Silva, V. L., Barbosa, J. M. D. S., Padula, I. A., Andrade, R. V., Simões, H. G., Prestes, J., Stone, W. J., Melo, G. F., Rosa, T. S. | 10.1139/apnm-2021-0409     | <i>Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme</i> | 2022 |
| 51 | Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients  | Moraes, C., Leal, V. O., Marinho, S. M., Barroso, S. G., Rocha, G. S., Boaventura, G. T., Mafra, D.  | 10.1055/s-0033-1354402     | <i>Hormones et métabolisme</i>                         | 2013 |

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: Resultados obtidos a partir da aplicação dos critérios de exclusão e inclusão.

Na publicação por Homma (2022), os pesquisadores realizaram um estudo clínico randomizado controlado com 20 pacientes idosos em hemodiálise ( $\geq 65$  anos de idade) com atividade limitada. Como esses pacientes possuíam inatividade física, o estudo buscou avaliar a eficácia do cinto de eletrodos para estimulação elétrica dos músculos como forma de atividade física. Os pesquisadores colocaram os pacientes em um programa de 12 semanas, no qual a estimulação dos músculos ocorreria 3 vezes na semana por 40 minutos, esses valores foram determinados em protocolo previamente estabelecido em outros estudos e por isso foram escolhidos. Os pacientes foram avaliados em testes de função física, composição corporal, atividade do dia a dia e parâmetro bioquímicos, sendo eles: creatina quinase, nitrogênio ureico no sangue, PCR, interleucina-6 (IL-6), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), capacidade antioxidante total e níveis de irisina.

O grupo que teve intervenção da atividade física obteve melhoras significativas nos parâmetros de função física, demonstrando a eficiência dos eletrodos na QVRS dos pacientes. No entanto, apesar dos níveis de irisina terem mostrado uma pequena melhora ao comparar com o grupo controle, de 6,81 (6,16–7,91,  $p=0,14$ ) para 5,95 (5,68–6,86,  $p=0,14$ ) para o grupo controle e de 6,24 (5,78–8,12,  $p=0,59$ ) para 7,00 (5,68–7,82,  $p=0,59$ ) para o grupo com intervenção, os pesquisadores não consideraram um aumento significativo da irisina. Assim, nesse caso a melhora da função física dos pacientes foi independente dos níveis de irisina (HOMMA, 2022).

No estudo feito por Esgalhado (2018), foram observados 15 pacientes em hemodiálise por dois dias, um dia que serviu de controle e outro de atividade intensa, no qual foram realizados exercícios de alta intensidade de força intradiálítica. Os exercícios consistiam em 3 sets de 10 repetições de quatro exercícios de membros inferiores por 30 minutos. Os pacientes tiveram o sangue coletado em ambos os dias, em 30 minutos e depois em 60 minutos, após o início da sessão de hemodiálise. Encontrou-se que após 60 minutos os níveis de irisina, tanto no dia sem atividade física como no dia de atividade física, diminuiu significativamente,  $121,5 \pm 13,7$  a  $115,4 \pm 17,2$  ng/mL,  $p = 0,02$  e  $125,0 \pm 18,5$  a  $117,4 \pm 15,0$  ng/mL,  $p = 0,02$ , respectivamente. Assim, com esse estudo pode-se concluir que os níveis de irisina não aumentam significativamente após uma exposição aguda da atividade física, especialmente após uma sessão de hemodiálise (ESGALHADO, 2018).

No estudo de Deus (2022), foi observado a diferenças entre exercícios de resistência sem restrição de fluxo sanguíneo e com restrição de fluxo sanguíneo teria impactos diferentes no perfil glicêmico de pacientes em estágio 2 de DRC, junto com o perfil glicêmico a irisina sérica também foi dosada. Assim, 105 pacientes foram observados por 6 meses, divididos em 4 grupos, sendo dois controles de mulheres e outro de homens, um grupo que praticou exercícios de resistência sem restrição do fluxo sanguíneo e outro com a resistência ao fluxo sanguíneo. Os exercícios foram realizados três vezes na semana em dias não consecutivos e foi feito ajuste de carga a cada 2 meses. Ao final do estudo foi constatado que ambas as formas de exercícios de resistência tinham um efeito similar na glicemia e também nos níveis de irisina dos pacientes. Dessa forma, houve uma melhora na homeostase da glicose e aumento da irisina, bem como, diminuição de proteínas

pró-inflamatórias e fibróticas e atenuação da progressão da TFG desses pacientes (DEUS, 2022).

Em Moraes (2013), foi feito um estudo longitudinal com 26 pacientes em hemodiálise para analisar os efeitos do exercício resistido intradialítico. O exercício foi realizado durante as duas primeiras horas de hemodiálise enquanto os pacientes estavam sentados, o estudo durou por 6 meses nos quais eram realizados exercícios três vezes por semana, e a intensidade foi determinada de acordo com o teste uma repetição máxima (1RM). Enquanto houve melhoras nos parâmetros antropométricos analisados, o aumento nos níveis de irisina não foram considerados significativos, uma média de  $71,0 \pm 41,6$  para  $73,3 \pm 36,0$  ng/ml (MORAES, 2013).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir dos resultados obtidos, é difícil responder com certeza a pergunta original do estudo. É importante ressaltar que enquanto existam artigos falando sobre a relação entre a irisina, a atividade física e a função renal, quando se trata da doença renal crônica em específico, há um volume bastante diminuto de literatura. Sendo a quantidade de artigos que se encaixam no tema o primeiro gargalo encontrado. Muitos fatores podem contribuir para essa falta de artigos, uma delas é que esses estudos geralmente contam com a participação de voluntários que irão seguir à risca as determinações traçadas pelos pesquisadores, o que não é muito fácil de se encontrar. Outro ponto é que a irisina é uma proteína bastante nova, principalmente quando se trata do seu papel nas disfunções renais, a maioria dos estudos encontrados trata da proteína como possível alvo para tratamento de diabetes e de obesidade.

A maioria dos estudos encontrados na literatura apontou para uma melhora não significativa dos níveis de irisina (HOMMA, 2022; ESGALHADO, 2018; MORAES, 2013). Enquanto os resultados desses artigos corroboram as evidências entre eles, é importante citar algumas limitações que levam a questionar a confiabilidade do resultado apresentado. A limitação mais evidente sendo o número amostral, a maioria dos estudos contam com poucos voluntários para análise mais rebuscadas, no estudo de Homma (2022) foram feitas extrapolações estatísticas que determinavam que para que houvesse significância estatística, os grupos testados

deveriam ter pelo menos 13 voluntários, no entanto, houveram perdas durante o estudo que resultou em uma análise final com apenas 10 voluntários em cada grupo.

Outra limitação é o tempo de medição da irisina nesses estudos. Sabe-se que a PGC-1 $\alpha$ , o fator de secreção primário da irisina, tem sua regulação positiva de 2 a 3 horas após o término da atividade física, ou seja, a concentração de irisina seria máxima em pelo menos 2 horas após a realização de exercício físico (TSUCHIYA, 2015). Além disso, os próprios voluntários utilizados no estudo juntamente são uma limitação, os pacientes em estágios avançados da DRC tem comprometimento bastante significativo do seu volume muscular, e além de influenciar os níveis de irisina sem atividade física, pode dificultar na síntese da proteína, visto que ela é gerada a partir da contração muscular (STENVINKEL, 2016).

Assim, esses programas de atividade física devem vir acoplados a um plano nutricional, visto que para que haja construção de massa muscular, é necessário a quantidade certa de ingestão de proteína. Em indivíduos saudáveis, a Sociedade Internacional de Nutrição do Esporte recomenda a ingestão diária de 0.25 g de proteína de alta qualidade por kg de peso corporal (JÄGER, 2017). Em pacientes renais, o aumento do consumo de proteína pode ser alarmante, no entanto, há evidências que o consumo aumentado de proteínas alinhado com um programa de atividade física tem sido benéfico para pacientes DRC com sarcopenia, auxiliando no aumento de massa e força muscular (ISAKA, 2021).

Dessa forma, há vários pontos que devem ser considerados ao realizar estudos de atividade física em pacientes DRC, e talvez pela complexidade do tema e da metodologia poucos artigos são conclusivos com os seus resultados. Apesar da evidência apresentada sugerir que os níveis de irisina não aumentam com a atividade física em pacientes DRC, e portanto, não tem influência direta na melhora de prognóstico e qualidade de vida desses indivíduos, muitos estudos ainda devem ser feitos. Principalmente, por existir pouca literatura na área e também pelos achados de Deus (2022), que evidencia um aumento na irisina com a atividade física. No entanto, com um único artigo não é suficiente para contradizer os outros, mesmo que o número amostral seja mais adequado e o tempo do estudo seja maior que a maioria dos estudos expostos.

Finalmente, percebe-se uma necessidade de realizar mais estudos com duração e número amostral maiores, além de necessitar a determinação de quais

atividades físicas são as mais eficientes na melhora de massa e força muscular em pacientes DRC. Visto que os artigos apresentados não possuem um padrão no programa de atividade física, nem um padrão nas atividades selecionadas, variando entre o uso de cinto de eletrodos, os exercícios intensos de força e os exercícios resistidos, intradialíticos ou não. Ademais, é importante acoplar os programas de atividade física com um plano nutricional. A realização de estudos mais complexos e longos podem dizer com mais certeza se o exercício físico terá impacto na irisina e se esse aumento de irisina é suficiente para melhora de prognóstico e qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. SILVERTHORN, Dee U. Fisiologia humana. Porto Alegre: Artmed; 7ª edição, 2017. E-book. ISBN 9788582714041. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714041/>. Acesso em: 30 ago. 2023.
2. LYONS, Virginia T.; NETTER, Frank H. Netter Anatomia Sistêmica Essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. E-book. ISBN 9788595159693. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159693/>. Acesso em: 30 ago. 2023.
3. HANSEN, John T. Netter Anatomia Clínica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. E-book. ISBN 9788535292084. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788535292084/>. Acesso em: 30 ago. 2023.
4. SCHMITZ, Paul G. Rins. Porto Alegre: AMGH, 2012. E-book. ISBN 9788580551426. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580551426/>. Acesso em: 30 ago. 2023.
5. KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron. Clinical practice, v. 120, n. 4, p. c179–c184, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339789>
6. SÁ J, CANANI L, RANGEL E, BAUER A, MARCIO LAURIA, ESCOTT G, ZELMANOVITZ T, SILVEIRO S, BERTOLUCI M. Doença renal do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. DOI: 10.29327/557753.2022-18,
7. PAZIANAS, M., MILLER, P. D. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, v.78 n.4, p. 582–589, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.024>
8. PORTOLÉS, J., MARTÍN, L., BROSETA, J. J., CASES, A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. Frontiers in medicine, v. 8, n. 642296, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>

9. MATSUSHITA, K., BALLEW, S. H., WANG, A. Y., KALYESUBULA, R., SCHAEFFNER, E., AGARWAL, R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, v. 18 n.11, p. 696–707, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00616-6>
10. KOVVURU, K., VELEZ, J. C. Q. Complications associated with continuous renal replacement therapy. *Seminars in dialysis*, v. 34, n.6, p.489–494, 2021. <https://doi.org/10.1111/sdi.12970>
11. ANDREOLI, M. C. C., TOTOLI, C. Peritoneal Dialysis. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), 66Suppl 1(Suppl 1), s37–s44, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.37>
12. BRASIL. Secretaria Especial de Comunicação Social (SECOM). Brasil contra fake: como funciona a lista de transplantes de órgãos no Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/secom/pt-br/fatos/brasil-contrafake/noticias/2023/3/como-funciona-a-lista-de-transplantes-de-orgaos-no-brasil>. Acesso em: 30 ago. 2023.
13. INCI, M. F., OZKAN, F., SEE, T. C., TATLI, S. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. *Journal l'Association canadienne des radiologistes*, v. 65, n. 3, p. 242–252, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carj.2013.06.002>
14. AGRAWAL, A., ISON, M. G., DANZIGER-ISAKOV, L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 17, n. 2, p. 286–295, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.15971020>
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Dia Mundial do Rim 2019: saúde dos rins para todos. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/14-3-dia-mundial-do-rim-2019-saude-dos-rins-para-todos/>. Acesso em: 30 ago. 2023
16. KAWAO, N., KAWAGUCHI, M., OHIRA, T., EHARA, H., MIZUKAMI, Y., TAKAFUJI, Y., KAJI, H. Renal failure suppresses muscle irisin expression, and irisin blunts cortical bone loss in mice. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 13, n. 1, p. 758–771, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12892>
17. LIU, J. J., LIU, S., WONG, M. D., TAN, C. S., TAVINTHARAN, S., SUM, C. F., LIM, S. C. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, v. 28, n. 2, p. 208–213, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.09.011>
18. HE, L., HE, W. Y., A, L. T., YANG, W. L., ZHANG, A. H. Lower Serum Irisin Levels Are Associated with Increased Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. *Kidney & blood pressure research*, v. 43, n. 1, p. 287–295, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1159/000487689>
19. FORMIGARI, G. P., DÁTILLO, M. N., VAREDA, B., BONFANTE, I. L. P., CAVAGLIERI, C. R., LOPES DE FARIA, J. M., LOPES DE FARIA, J. B. Renal protection induced by physical exercise may be mediated by the irisin/AMPK axis in diabetic nephropathy. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 9062, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13054-y>
20. HUH, J. Y., DINCER, F., MESFUM, E., MANTZOROS, C. S. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and

- metabolism in humans. *International journal of obesity* (2005), v. 38, n. 12, p. 1538–1544, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.42>
21. NOOR, H., REID, J., SLEE, A. Resistance exercise and nutritional interventions for augmenting sarcopenia outcomes in chronic kidney disease: a narrative review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 12, n. 6, p. 1621–1640, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12791>
  22. WILUND, K. R., THOMPSON, S., VIANA, J. L., WANG, A. Y. Physical Activity and Health in Chronic Kidney Disease. *Contributions to nephrology*, v. 199, p. 43–55, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1159/000517696>
  23. ARAZI, H., MOHABBAT, M., SAIDIE, P., FALAHATI, A., SUZUKI, K. Effects of Different Types of Exercise on Kidney Diseases. *Sports (Basel, Switzerland)*, v. 10, n. 3, p. 42, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/sports10030042>
  24. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Dia Mundial do Rim. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/dia-mundial-do-rim>. Acesso em: 25 set. 2023.
  25. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Physical Activity for a Healthy Weight. Disponível em: <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/pa-health/index.htm>. Acesso em: 25 set. 2023.
  26. KORTA, P., POCHEĆ, E., MAZUR-BIAŁY, A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 55, n. 8, p. 485, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55080485>
  27. COCHRANE. Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções: Versão 6.4 (atualizado em 2023). Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Acesso em: 10 ago. 2023.
  28. KALANTAR-ZADEH, K., JAFAR, T. H., NITSCH, D., NEUEN, B. L., PERKOVIC, V. Chronic kidney disease. *Lancet (London, England)*, v. 398, n. 10302, p. 786–802, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)
  29. MAUVAIS-JARVIS, F., BAIREY MERZ, N., BARNES, P. J., BRINTON, R. D., CARRERO, J. J., DEMEO, D. L., DE VRIES, G. J., EPPERSON, C. N., GOVINDAN, R., KLEIN, S. L., LONARDO, A., MAKI, P. M., MCCULLOUGH, L. D., REGITZ-ZAGROSEK, V., REGENSTEINER, J. G., RUBIN, J. B., SANDBERG, K., SUZUKI, A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet (London, England)*, v. 396, n. 10250, p. 565–582, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31561-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31561-0)
  30. JUNG, C. Y., HEO, G. Y., PARK, J. T., JOO, Y. S., KIM, H. W., LIM, H., CHANG, T. I., KANG, E. W., YOO, T. H., KANG, S. W., LEE, J., KIM, S. W., OH, Y. K., JUNG, J. Y., OH, K. H., AHN, C., HAN, S. H. Sex disparities and adverse cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, v. 110, n. 7, p. 1116–1127, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01872-5>
  31. HUSSIEN, H., APETRII, M., COVIC, A. Health-related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, v.21, n. 1, p. 43–54, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1854091>
  32. LEGRAND, K., SPEYER, E., STENGEL, B., FRIMAT, L., NGUEYON SIME, W., MASSY, Z. A., FOUQUE, D., LAVILLE, M., COMBE, C., JACQUELINET,

- C., DURAND, A. C., EDET, S., GENTILE, S., BRIANÇON, S., AYAV, C. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 75, n. 6, 868–878, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.026>
33. VILLANEGO, F., NARANJO, J., VIGARA, L. A., CAZORLA, J. M., MONTERO, M. E., GARCÍA, T., TORRADO, J., MAZUECOS, A. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Nefrologia*, v. 40, n. 3, p. 237–252, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.01.002>
34. MIGUEL, V., KRAMANN, R. Metabolic reprogramming heterogeneity in chronic kidney disease. *FEBS open bio*, v. 13, n. 7, p. 1154–1163, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13568>
35. BISHOP, N. C., BURTON, J. O., GRAHAM-BROWN, M. P. M., STENSEL, D. J., VIANA, J. L., WATSON, E. L. Exercise and chronic kidney disease: potential mechanisms underlying the physiological benefits. *Nature reviews. Nephrology*, v.19, n. 4, p. 244–256, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00675-9>
36. EKRAMZADEH, M., SANTORO, D., KOPPLE, J. D. The Effect of Nutrition and Exercise on Body Composition, Exercise Capacity, and Physical Functioning in Advanced CKD Patients. *Nutrients*, v. 14, n.10, p. 2129, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14102129>
37. WILKINSON, T. J., MCADAMS-DEMARCO, M., BENNETT, P. N., WILUND, K., GLOBAL RENAL EXERCISE NETWORK (2020). Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. *Current opinion in nephrology and hypertension*, v. 29, n. 5, p. 471–479, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000627>
38. UCHIYAMA, K., ADACHI, K., MURAOKA, K., NAKAYAMA, T., OSHIDA, T., YASUDA, M., HISHIKAWA, A., MINAKUCHI, H., MIYASHITA, K., TOKUYAMA, H., WAKINO, S., ITOH, H. Home-based aerobic exercise and resistance training for severe chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 12, n. 6, p. 1789–1802, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12775>
39. WEINER, D. E., LIU, C. K., MIAO, S., FIELDING, R., KATZEL, L. I., GIFFUNI, J., WELL, A., SELIGER, S. L. Effect of Long-term Exercise Training on Physical Performance and Cardiorespiratory Function in Adults With CKD: A Randomized Controlled Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 81, n. 1, p. 59–66, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.06.008>
40. CATALÁN, V., FRÜHBECK, G., GÓMEZ-AMBROSI, J. Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Skeletal Muscle of Obese Subjects. In: DEL MORAL, A. M.; GARCÍA, C. M. A. *Obesity Edição: Local*, 2018. P. 163-189. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812504-5.00008-8>
41. GOMARASCA, M., BANFI, G., LOMBARDI, G. Myokines: The endocrine coupling of skeletal muscle and bone. *Advances in clinical chemistry*, v. 94, p. 155–218, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.010>
42. WASEEM, R., SHAMSI, A., MOHAMMAD, T., HASSAN, M. I., KAZIM, S. N., CHAUDHARY, A. A., RUDAYNI, H. A., AL-ZHARANI, M., AHMAD, F., ISLAM,

- A. FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 27, n. 3, p. 1118. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27031118>
43. MA, J., CHEN, K. The role of Irisin in multiorgan protection. *Molecular biology reports*, v. 48, n. 1, p. 763–772, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06067-1>
44. RABIEE, F., LACHINANI, L., GHAEDI, S., NASR-ESFAHANI, M. H., MEGRAW, T. L., GHAEDI, K. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. *Cell & bioscience*, v. 10, p. 51, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00413-3>
45. GAN, W., CHEN, W., LI, T., SHAO, D., XU, F., HUO, S., LI, C., YANG, Z., ZENG, X. Circulating irisin level in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, v. 54, n. 6, p. 1295–1302, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03000-8>
46. SADEGHI SHAD, J., AKBARI, R., QUJEQ, D., HAJIAN-TILAKI, K. Measurement of serum irisin in the different stages of chronic kidney disease. *Caspian journal of internal medicine*, v. 10, n. 3, p. 314–319, 2019. DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.10.3.314>
47. GOUVEIA, M. C., VELLA, J. P., CAFEO, F. R., AFFONSO FONSECA, F. L., BACCI, M. R. Association between irisin and major chronic diseases: a review. *European review for medical and pharmacological sciences*, v. 20, n. 19, p. 4072–4077, 2016. DOI: \_\_\_\_\_
48. WEN, M. S., WANG, C. Y., LIN, S. L., HUNG, K. C. (2013). Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PloS one*, v. 8, n. 5, p. e64025, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064025>
49. HOMMA, M., MIURA, M., HIRAYAMA, Y., TAKAHASHI, T., MIURA, T., YOSHIDA, N., MIYATA, S., KOHZUKI, M., EBIHARA, S. Belt Electrode-Skeletal Muscle Electrical Stimulation in Older Hemodialysis Patients with Reduced Physical Activity: A Randomized Controlled Pilot Study. *Journal of clinical medicine*, v. 11, n. 20, p. 6170, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11206170>
50. ESGALHADO, M. G. B. M., STOCKLER-PINTO, M. B., CARDOZO, L. F. M. F., BARBOZA, J. E., MAFRA, D. Does high intensity exercise affects irisin plasma levels in hemodialysis patients? A pilot study. *Jornal brasileiro de nefrologia*, v. 40, n. 1, p. 53–58, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-JBN-3802>
51. DEUS, L. A., CORRÊA, H. L., NEVES, R. V. P., REIS, A. L., HONORATO, F. S., ARAÚJO, T. B., SOUZA, M. K., HARO, A. S., SILVA, V. L., BARBOSA, J. M. D. S., PADULA, I. A., ANDRADE, R. V., SIMÕES, H. G., PRESTES, J., STONE, W. J., MELO, G. F., ROSA, T. S. Metabolic and hormonal responses to chronic blood-flow restricted resistance training in chronic kidney disease: a randomized trial. *Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 47(2), 183–194, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0409>
52. MORAES, C., LEAL, V. O., MARINHO, S. M., BARROSO, S. G., ROCHA, G. S., BOAVENTURA, G. T., MAFRA, D. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Hormones et métabolisme*, v. 45, n. 12, p. 900–904, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354402>
53. TSUCHIYA, Y., ANDO, D., TAKAMATSU, K., GOTO, K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*:

- clinical and experimental, v. 64, n. 9, p. 1042–1050, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>
54. STENVINKEL, P., CARRERO, J. J., VON WALDEN, F., IKIZLER, T. A., NADER, G. A. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 31, n. 7, p. 1070–1077, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv122>
55. JÄGER, R., KERKSICK, C. M., CAMPBELL, B. I., CRIBB, P. J., WELLS, S. D., SKWIAT, T. M., PURPURA, M., ZIEGENFUSS, T. N., FERRANDO, A. A., ARENT, S. M., SMITH-RYAN, A. E., STOUT, J. R., ARCIERO, P. J., ORMSBEE, M. J., TAYLOR, L. W., WILBORN, C. D., KALMAN, D. S., KREIDER, R. B., WILLOUGHBY, D. S., HOFFMAN, J. R., ... ANTONIO, J. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 14, p. 20, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8>
56. ISAKA Y. Optimal Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Sarcopenia: An Overview. *Nutrients*, v. 13, n. 4, p. 1205, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041205>