v7.n9.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

EXERCÍCIO FÍSICO, IRISINA E CÂNCER: REVISÃO NARRATIVA DOS MECANISMOS MOLECULARES E DAS EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E CLÍNICAS

PHYSICAL EXERCISE, IRISIN, AND CANCER: A NARRATIVE REVIEW OF MOLECULAR MECHANISMS AND EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVIDENCE

EJERCICIO FÍSICO, IRISINA Y CÁNCER: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LOS MECANISMOS MOLECULARES Y DE LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL Y CLÍNICA

Elias Campos Martins Bonilha[1]

e798946
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i9.8946

PUBLICADO: 09/2026

RESUMO

A irisina é uma mioquina liberada predominantemente pelo músculo esquelético durante a prática de exercícios físicos e participa da comunicação entre o tecido muscular e diferentes órgãos. Nos últimos anos, essa molécula tem despertado interesse na oncologia devido ao seu possível envolvimento nos benefícios do exercício sobre o desenvolvimento e a progressão tumoral. Objetivo: Reunir e discutir, por meio de revisão narrativa, as evidências sobre a atuação da irisina produzida pelo exercício físico no câncer, com ênfase nos mecanismos moleculares descritos e em seu potencial de aplicação terapêutica. Metodologia: Foi realizada busca nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Google Scholar, considerando publicações entre 2012 e 2026. Foram incluídos estudos experimentais, observacionais, revisões sistemáticas e documentos de diretrizes que abordassem irisina, exercício físico, câncer, mioquinas e mecanismos moleculares. Resultados: As evidências indicam que a irisina pode modular processos relevantes para a carcinogênese, incluindo proliferação celular, apoptose, ferroptose, inflamação, angiogênese, estresse oxidativo e metabolismo tumoral. Estudos pré-clínicos demonstram redução da proliferação e da capacidade migratória de células cancerígenas, além da modulação de vias de sinalização, como AMPK/mTOR, PI3K/Akt, NF-κB e HIF-1α. Entretanto, a maior parte desses achados provém de estudos experimentais, enquanto as evidências clínicas permanecem limitadas. Conclusão: A irisina pode contribuir para explicar parte dos benefícios do exercício físico no contexto oncológico, apresentando potencial como biomarcador e alvo terapêutico. Contudo, são necessários estudos clínicos e ensaios controlados para confirmar sua relevância clínica, esclarecer seus mecanismos e definir sua aplicabilidade na prática oncológica, orientando futuras estratégias de prevenção e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Irisina. Exercício físico. Câncer. Mioquina. Mecanismos moleculares.

ABSTRACT

Irisin is a myokine released predominantly by skeletal muscle during physical exercise and participates in communication between muscle tissue and different organs. In recent years, this molecule has attracted interest in oncology because of its potential involvement in the beneficial effects of exercise on tumor development and progression. Objective: To gather and discuss, through a narrative review, the evidence on the role of exercise-induced irisin in cancer, with emphasis on the molecular mechanisms described and its potential therapeutic applications.

Mestre em Ciências, graduado em Educação Física e licenciado em Ciências Biológicas. Servidor Público Federal TAE (Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP). Atuação nas áreas da saúde e do exercício físico.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Methods: A search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, considering publications from 2012 to 2026. Experimental and observational studies, systematic reviews, and guideline documents addressing irisin, physical exercise, cancer, myokines, and molecular mechanisms were included. Results: The available evidence indicates that irisin may modulate biological processes relevant to carcinogenesis, including cell proliferation, apoptosis, ferroptosis, inflammation, angiogenesis, oxidative stress, and tumor metabolism. Preclinical studies have demonstrated reductions in cancer cell proliferation and migratory capacity, as well as modulation of signaling pathways such as AMPK/mTOR, PI3K/Akt, NF-κB, and HIF-1α. However, most of these findings originate from experimental studies, while clinical evidence remains limited. Conclusion: Irisin may contribute to explaining part of the beneficial effects of physical exercise in oncology and shows potential as a biomarker and therapeutic target. Nevertheless, clinical studies and controlled trials are needed to confirm its clinical relevance, clarify its mechanisms, and determine its applicability in oncology practice, supporting future strategies for cancer prevention and treatment.

KEYWORDS: *Irisin. Physical Exercise. Cancer. Myokine. Molecular Mechanisms.*

RESUMEN

La irisina es una mioquina liberada predominantemente por el músculo esquelético durante la práctica de ejercicio físico y participa en la comunicación entre el tejido muscular y diferentes órganos. En los últimos años, esta molécula ha despertado interés en oncología debido a su posible participación en los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el desarrollo y la progresión tumoral. Objetivo: Reunir y discutir, mediante una revisión narrativa, las evidencias sobre la acción de la irisina producida por el ejercicio físico en el cáncer, con énfasis en los mecanismos moleculares descritos y en su potencial aplicación terapéutica. Metodología: Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Google Scholar, considerando publicaciones entre 2012 y 2026. Se incluyeron estudios experimentales y observacionales, revisiones sistemáticas y documentos de directrices que abordaran la irisina, el ejercicio físico, el cáncer, las mioquinas y los mecanismos moleculares. Resultados: Las evidencias disponibles indican que la irisina puede modular procesos biológicos relevantes para la carcinogénesis, incluyendo la proliferación celular, la apoptosis, la ferroptosis, la inflamación, la angiogénesis, el estrés oxidativo y el metabolismo tumoral. Los estudios preclínicos han demostrado reducciones en la proliferación y la capacidad migratoria de células cancerosas, además de la modulación de vías de señalización como AMPK/mTOR, PI3K/Akt, NF-κB y HIF-1α. Sin embargo, la mayoría de estos hallazgos proviene de estudios experimentales, mientras que la evidencia clínica sigue siendo limitada. Conclusión: La irisina puede contribuir a explicar parte de los efectos beneficiosos del ejercicio físico en el contexto oncológico y presenta potencial como biomarcador y objetivo terapéutico. No obstante, se necesitan estudios clínicos y ensayos controlados para confirmar su relevancia clínica, esclarecer sus mecanismos y determinar su aplicabilidad en la práctica oncológica, contribuyendo al desarrollo de futuras estrategias de prevención y tratamiento del cáncer.

PALABRAS CLAVE: *Irisina. Ejercicio físico. Cáncer. Mioquina. Mecanismos moleculares.*

INTRODUÇÃO

As pesquisas de Campbell *et al.* [1], Ligibel *et al.* [2] e Avancini *et al.* [3] mostraram que o exercício físico constitui um dos métodos não farmacológicos das recomendações

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

internacionais para o cuidado de pacientes com câncer, podendo ser incentivado sempre que as situações clínicas do paciente permitirem. Esses pesquisadores destacam que programas voltados para exercícios físicos ajudam na preservação da capacidade funcional, da massa muscular e da qualidade de vida, além de diminuir os efeitos adversos do tratamento oncológico. O câncer está entre os principais problemas de saúde pública em escala mundial, caracterizando-se como um conjunto heterogêneo de doenças resultantes do acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas capazes de promover proliferação celular descontrolada, resistência à apoptose, angiogênese, invasão tecidual e metástase. Embora avanços expressivos tenham sido alcançados nas últimas décadas, especialmente no diagnóstico precoce, nas terapias-alvo, na imunoterapia e no aperfeiçoamento dos protocolos terapêuticos convencionais, a elevada incidência e mortalidade da doença ainda justificam a busca por estratégias complementares capazes de melhorar o prognóstico, reduzir complicações decorrentes do tratamento e favorecer melhores desfechos clínicos.

O músculo esquelético, além de exercer sua função mecânica e contrátil, atua como um importante órgão endócrino ao secretar mioquinas com ações autócrinas, parácrinas e endócrinas [4]. Entre essas moléculas, destaca-se a irisina, descrita por Boström *et al.* [4] como uma mioquina liberada após a clivagem da proteína transmembrana FNDC5, cuja expressão é regulada pelo coativador transcricional PGC-1α em resposta à contração muscular induzida pelo exercício físico. Segundo Pinkowska *et al.* [5], essa mioquina participa da regulação de processos relacionados ao metabolismo energético, à homeostase glicêmica, à biogênese mitocondrial, ao estresse oxidativo e à resposta inflamatória. Na oncologia, os pesquisadores Tsiani *et al.* [6] descreveram que a irisina pode modular mecanismos envolvidos na proliferação celular, apoptose, angiogênese, invasão tumoral e metástase. A revisão sistemática com meta-análise de Vliora *et al.* [7] demonstrou que os níveis séricos de irisina encontram-se significativamente reduzidos em pacientes com câncer, embora a expressão tecidual por imuno-histoquímica apresente variabilidade em amostras tumorais. Esses dados, combinados a estudos experimentais mais recentes, como o de Mo *et al.* [8], reforçam seu potencial como biomarcador circulante e possível alvo terapêutico em diferentes tipos de neoplasias.

Dados experimentais demonstram que a irisina participa da modulação de diversas vias de sinalização envolvidas na carcinogênese e na progressão tumoral. Em um dos primeiros estudos sobre o tema, Gannon *et al.* [9] demonstraram que essa mioquina reduz a proliferação de células de câncer de mama, induz apoptose e diminui características associadas ao comportamento maligno. Posteriormente, Liu *et al.* [10] verificaram que a irisina inibe o crescimento de células de câncer pancreático por meio da ativação da via AMPK/mTOR. Em

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

outro estudo, Liu *et al.* [11] observaram que a irisina potencializa a apoptose induzida pela doxorrubicina ao inibir a via PI3K/Akt/NF-κB, sugerindo aumento da sensibilidade das células tumorais à quimioterapia. As pesquisas de Yang e Leung [12] identificaram a ferroptose como um dos mecanismos envolvidos na ação antitumoral da irisina em células de câncer pancreático. No câncer de ovário, Alizadeh Zarei *et al.* [13] demonstraram que a irisina exerce efeitos antiproliferativos por meio da modulação da via HIF-1α. Mais recentemente, os estudos de Lee *et al.* [14] evidenciaram que o exercício físico, por meio da secreção de irisina, pode reduzir o potencial metastático do câncer de mama ao modificar propriedades de células-tronco tumorais, enquanto Ozturk *et al.* [15] observaram efeitos nos fatores inflamatórios e pró-apoptóticos em células de câncer colorretal. Esses achados indicam que a irisina atua sobre múltiplos mecanismos celulares relacionados ao desenvolvimento e à progressão tumoral, embora seus efeitos possam variar de acordo com o tipo de neoplasia e as características do microambiente tumoral.

Nas publicações científicas sobre a irisina, ainda persistem lacunas importantes relacionadas aos seus mecanismos de ação, seus efeitos biológicos e à sua efetiva aplicabilidade clínica na oncologia. A predominância de evidências relacionadas aos estudos experimentais, em contraste com o número ainda limitado de investigações clínicas, restringe a generalização direta desses achados para a prática assistencial. Uma análise crítica das evidências disponíveis permite entender de que forma o exercício físico, por meio da liberação de irisina, pode modificar a biologia tumoral e agir como alternativa complementar na prevenção e no tratamento do câncer. Assim, esta revisão narrativa tem como objetivo reunir, analisar e discutir as evidências científicas acerca da relação entre exercício físico, irisina e câncer, com ênfase nos mecanismos moleculares envolvidos, nos principais resultados das pesquisas experimentais e clínicas disponíveis, nas perspectivas terapêuticas e nos fatores que limitam a aplicação direta desses achados, apontando desafios para futuras investigações.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

Exercício físico como indutor da secreção de irisina

A atividade física promove adaptações sistêmicas importantes, contribuindo para a manutenção da homeostase corporal e para a prevenção de diversas doenças crônicas, incluindo o câncer [4, 16]. Essas adaptações incluem melhorias na composição corporal, na sensibilidade à insulina, na saúde cardiovascular e na função do sistema imunológico. A contração do músculo esquelético estimula a liberação de moléculas sinalizadoras denominadas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mioquinas. Entre essas moléculas, a irisina tem recebido crescente atenção devido ao seu potencial como mediadora de parte dos benefícios promovidos pelo exercício físico, especialmente aqueles relacionados à regulação metabólica e ao controle tumoral [5, 6]. Os estudos de Boström *et al.* [4] mostraram que a irisina é produzida por meio da clivagem da proteína transmembrana FNDC5, cuja expressão é estimulada pela ativação do coativador transcricional PGC-1α durante a contração muscular induzida pelo exercício físico. Após sua liberação na corrente sanguínea, essa mioquina atua em diferentes tecidos, participando da regulação do metabolismo energético, da biogênese mitocondrial, da resposta inflamatória e do estresse oxidativo. As pesquisas de Li *et al.* [17] e Mo *et al.* [8] destacaram que a irisina constitui um importante mediador molecular dos efeitos sistêmicos induzidos pelo exercício físico, podendo influenciar não apenas doenças metabólicas, mas também processos relacionados ao desenvolvimento e à progressão do câncer.

Embora os mecanismos que regulam a liberação da irisina ainda não estejam completamente elucidados, as evidências disponíveis indicam que modalidade, intensidade, duração, volume, população estudada e momento da coleta podem influenciar suas concentrações circulantes. Exercícios aeróbicos e resistidos podem produzir alterações transitórias na irisina, porém os resultados são heterogêneos entre protocolos e populações. Assim, a participação da irisina nos efeitos sistêmicos do exercício deve ser interpretada como um dos possíveis mecanismos, e não como explicação exclusiva dos benefícios da atividade física sobre o câncer [5-7]. As diretrizes internacionais recomendam a incorporação do exercício físico ao cuidado oncológico, com prescrição individualizada de acordo com o tipo de câncer, fase do tratamento, condições clínicas e objetivos funcionais. As recomendações sobre frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício variam entre diretrizes e contextos clínicos; por isso, os parâmetros FITT devem ser definidos de forma individualizada, com base no conjunto das recomendações disponíveis [1-3, 18]. Do ponto de vista fisiológico, a contração muscular pode ativar a via PGC-1α/FNDC5 e favorecer a liberação de irisina, conforme descrito experimentalmente por Boström *et al.* [4]. As recomendações internacionais sobre exercício no contexto oncológico sugerem a combinação de exercícios aeróbicos e de força, com prescrição individualizada de acordo com as condições clínicas do paciente [1,2,16,18,19]. De forma complementar, a ASCO [2] corrobora a importância da prática aeróbica e resistida durante o tratamento ativo, mas recomenda a individualização da dose de acordo com as condições clínicas, sem estabelecer parâmetros universais rígidos. Conforme foi destacado por Patel *et al.* [16], a combinação de exercícios aeróbicos e resistidos promove adaptações sistêmicas decorrentes da contração da musculatura esquelética, favorecendo a liberação de mioquinas,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

entre elas a irisina, que podem influenciar mecanismos biológicos potencialmente relacionados ao controle tumoral.

Estratégias mais recentes, como o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) e os programas de pré-habilitação, vêm sendo progressivamente incorporadas ao tratamento oncológico por promoverem adaptações fisiológicas relevantes em períodos relativamente curtos [2, 19]. Sob a perspectiva fisiológica, sessões de exercício de maior intensidade estimulam a contração da musculatura esquelética e podem potencializar a ativação da via PGC-1α/FNDC5, favorecendo a expressão da FNDC5 e, consequentemente, a liberação de irisina [4]. Considerando o papel da irisina na modulação do metabolismo, da resposta inflamatória e de mecanismos relacionados à biologia tumoral, sua liberação induzida pelo exercício representa uma possível ligação entre a atividade física e os efeitos observados no controle do câncer [5, 6, 8]. Diante dessas informações, a prescrição individualizada de exercícios constitui uma importante estratégia não farmacológica no cuidado integrado ao paciente oncológico, conforme preconizado pelas principais diretrizes internacionais [1, 2, 16, 18, 19]. O interesse científico pela irisina no contexto do câncer tem crescido, uma vez que evidências experimentais e revisões recentes indicam sua participação em diferentes processos relacionados à biologia tumoral. Estudos realizados por Gannon *et al.* [9], Liu *et al.* [10, 11], Alizadeh Zarei *et al.* [13], Lee *et al.* [14] e Ozturk *et al.* [15] descrevem efeitos sobre proliferação, apoptose, migração, invasão ou marcadores inflamatórios e apoptóticos em diferentes modelos experimentais. Esses efeitos não devem ser atribuídos automaticamente ao exercício físico, pois os estudos utilizam modelos, concentrações e condições experimentais distintas. Evidências recentes indicam que a ação da irisina pode ser dependente do tecido e do contexto biológico, incluindo relatos de efeitos potencialmente pró-tumorais em determinados modelos, o que reforça a necessidade de interpretação crítica de sua função em oncologia [6, 8]. Os estudos analisados nesta revisão reforçam o potencial da irisina como um importante mediador dos efeitos sistêmicos induzidos pelo exercício físico e evidenciam a necessidade de ampliar as investigações translacionais e clínicas para esclarecer seu papel na modulação da biologia tumoral e sua possível aplicação como biomarcador e alvo terapêutico em oncologia [6-8].

Mecanismos moleculares da irisina na carcinogênese

As pesquisas de Tsiani *et al.* [6] indicaram que a atividade antitumoral da irisina ocorre por meio da modulação de diversas vias de sinalização intracelular que regulam a proliferação, a sobrevivência, a morte celular programada, a inflamação e o metabolismo energético. Embora esses mecanismos ainda não estejam completamente elucidados, evidências experimentais

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mostram que a irisina atua de forma multifacetada sobre diferentes alvos moleculares, cujos efeitos variam conforme o tipo tumoral, o microambiente neoplásico e o meio biológico. Os estudos de Pinkowska *et al.* [5] e Mo *et al.* [8] destacaram que a diversidade desses mecanismos reforça o potencial da irisina como biomarcador e possível alvo terapêutico em oncologia. As pesquisas de Liu *et al.* [10] demonstraram que uma das principais vias envolvidas na ação antitumoral da irisina é a AMPK/mTOR, reconhecida por regular o metabolismo energético, o crescimento celular e a síntese proteica. Em modelos experimentais de câncer de pâncreas, os autores observaram que a irisina ativou a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), promovendo a inibição da mTOR e reduzindo significativamente a proliferação e a viabilidade das células tumorais. Esses resultados sugerem que a modulação do metabolismo energético constitui um dos mecanismos centrais da atividade antineoplásica da irisina.

Outra via amplamente investigada é a PI3K/Akt/NF-κB, intimamente relacionada à sobrevivência celular, à proliferação tumoral, à inflamação e à resistência aos tratamentos antineoplásicos. Em estudo realizado com células de câncer pancreático, os pesquisadores Liu *et al.* [11] verificaram que a associação entre irisina e doxorrubicina aumentou a apoptose e inibiu a ativação da via PI3K/Akt/NF-κB, indicando que essa mioquina pode aumentar a sensibilidade das células tumorais à quimioterapia ao reduzir mecanismos associados à sobrevivência celular e à resistência terapêutica. A adaptação tumoral à hipóxia constitui outro processo biológico influenciado pela irisina. Os estudos de Alizadeh Zarei *et al.* [13] demonstraram que essa mioquina reduziu características malignas de células de câncer de ovário por meio da modulação da via HIF-1α, posicionando-a como possível reguladora central da angiogênese, da reprogramação metabólica e da progressão tumoral em condições de baixa disponibilidade de oxigênio. Em consonância com esses achados, as pesquisas de Khalili-Tanha *et al.* [20] destacam que a interação entre a irisina e a sinalização mediada por HIF-1α representa uma estratégia promissora para futuras abordagens terapêuticas em oncologia, uma vez que pode influenciar a angiogênese, a adaptação metabólica e a resistência aos tratamentos. São necessários estudos clínicos para confirmar esses efeitos observados em modelos experimentais.

Pesquisas recentes também ampliaram o conhecimento sobre a relação entre a irisina e a morte celular. As pesquisas de Yang e Leung [12] demonstraram que essa mioquina atua como reguladora positiva da ferroptose, um tipo de morte celular dependente de ferro caracterizado pela intensa peroxidação lipídica. Em modelos experimentais de câncer de pâncreas, a ativação

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

desse mecanismo favoreceu vias de morte celular distintas da apoptose, ampliando o potencial terapêutico da irisina, especialmente em tumores resistentes aos tratamentos convencionais.

Evidências experimentais e clínicas

O câncer de mama destaca-se como um dos modelos experimentais mais investigados para o estudo dos efeitos da irisina sobre a biologia tumoral. Devido à sua estreita associação com fatores metabólicos, inflamatórios e hormonais, essa neoplasia tem sido amplamente utilizada para investigar como o exercício físico pode desencadear alterações em mecanismos biológicos relacionados ao desenvolvimento e à progressão do câncer. Os estudos de Tsiani *et al.* [6] e Pinkowska *et al.* [5] apontam a irisina como uma mioquina promissora para explicar, ao menos parcialmente, os efeitos protetores associados à prática regular de exercício físico. As pesquisas de Gannon *et al.* [9] demonstraram que a exposição à irisina reduziu significativamente a viabilidade celular e a capacidade migratória de células de câncer de mama; esses efeitos foram discretos em células mamárias não tumorais, sugerindo uma ação mais seletiva sobre células neoplásicas. Lee *et al.* [14], em estudo experimental envolvendo dieta rica em gordura e exercício físico, verificaram que o aumento da secreção de irisina esteve associado à redução do potencial metastático e à inibição de processos envolvidos na progressão do câncer, por meio da modulação das propriedades de células-tronco tumorais, comprometendo processos relacionados à invasão, à disseminação e à recidiva tumoral. De forma integrada, os resultados sugerem que os benefícios do exercício físico na evolução do câncer de mama podem estar relacionados à ação da irisina. Apesar desses resultados promissores, as evidências relacionadas ao câncer de mama ainda são provenientes, predominantemente, de estudos *in vitro* e de modelos animais. Os estudos de Tsiani *et al.* [6], Pinkowska *et al.* [5], Vliora *et al.* [7] e Mo *et al.* [8] destacaram que a escassez de ensaios clínicos representa um importante obstáculo para confirmar esses efeitos em pacientes, limitando o estabelecimento da irisina como biomarcador prognóstico ou potencial alvo terapêutico.

Na neoplasia de pâncreas, as evidências experimentais mostram-se mais consistentes. As pesquisas de Liu *et al.* [10] demonstraram que a irisina inibiu a proliferação celular por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e da consequente inibição da via mTOR. Já os estudos de Liu *et al.* [11] verificaram que a associação entre irisina e doxorrubicina potencializou a apoptose de células tumorais por meio da inibição da via PI3K/Akt/NF-κB, sugerindo aumento da sensibilidade das células pancreáticas à quimioterapia. As pesquisas de Yang e Leung [12] demonstraram que a irisina induz ferroptose em células de câncer pancreático, ampliando seu potencial antitumoral para além da indução da apoptose. Em conjunto, esses

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

achados evidenciam um expressivo potencial terapêutico, cuja confirmação definitiva ainda depende de estudos clínicos. No câncer de ovário, Alizadeh Zarei *et al.* [13] observaram diminuição da proliferação, migração e invasão de células tumorais após exposição à irisina, associada à modulação da sinalização de HIF-1α e de marcadores relacionados à resposta à hipóxia. No câncer colorretal, as pesquisas de Ozturk *et al.* [15], em células Caco-2, observaram modulação de marcadores inflamatórios e apoptóticos, incluindo aumento de caspase-3. Entretanto, os resultados relacionados à inflamação não indicam simplesmente uma redução de NF-κB e IL-6, e o estudo não demonstrou efeito antiproliferativo consistente. Esses achados reforçam que os efeitos da irisina podem variar de acordo com o modelo celular e o contexto experimental. Revisões recentes destacam o potencial diagnóstico e terapêutico da irisina [21] e indicam que a mioquina vem sendo investigada como possível biomarcador em diferentes neoplasias. A revisão sistemática e meta-análise dos estudos de Vliora *et al.* [7] identificou redução significativa dos níveis de irisina em pacientes com câncer, embora tenha observado heterogeneidade entre populações, tipos tumorais e métodos de avaliação. Esses resultados reforçam seu potencial como biomarcador de investigação, mas não permitem considerar sua utilidade diagnóstica ou prognóstica clinicamente validada [7, 22].

Entre as evidências clínicas disponíveis, as pesquisas de Aslan *et al.* [23] identificaram diferenças nas concentrações séricas de irisina entre pacientes com câncer de próstata e indivíduos saudáveis, sugerindo seu potencial como biomarcador; contudo, o estudo adotou delineamento caso-controle, incluiu um número reduzido de participantes e não realizou acompanhamento longitudinal, fatores que limitam a robustez de seus achados. Já os estudos de Mohandas *et al.* [22] observaram concentrações séricas alteradas de irisina em diferentes tipos de câncer quando comparadas às de indivíduos controle. A elevada heterogeneidade entre os estudos, decorrente das diferenças entre as populações avaliadas, das metodologias laboratoriais empregadas e dos distintos tipos tumorais investigados, impede conclusões definitivas.

Em conjunto, as evidências provenientes de estudos experimentais e clínicos indicam que a irisina pode influenciar processos fundamentais da biologia tumoral, incluindo proliferação celular, apoptose, inflamação, metabolismo energético, invasão e metástase. A maior parte das pesquisas disponíveis ainda se concentra em estudos laboratoriais, enquanto os ensaios clínicos permanecem escassos, e importantes limitações relacionadas aos métodos empregados para a quantificação da irisina dificultam a aplicação imediata desses achados na prática oncológica. Para Albrecht *et al.* [24], a determinação dos níveis de irisina em amostras de soro e plasma por meio de kits comerciais de ELISA apresenta limitações importantes decorrentes de reações

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

cruzadas e das variações relacionadas à glicosilação da proteína FNDC5. Fatores como índice de massa corporal, percentual de gordura corporal e estado inflamatório sistêmico podem influenciar as concentrações circulantes dessa mioquina. Consequentemente, os níveis séricos podem não refletir com precisão sua atividade no microambiente tumoral, onde a interação com receptores do tipo integrina pode modular diferentes vias de sinalização intracelular [8, 24]. Diante dessas evidências, a utilização da irisina como biomarcador confiável ou como potencial alvo terapêutico ainda requer estudos translacionais, padronização dos métodos de análise e melhor caracterização das limitações dos ensaios disponíveis. A espectrometria de massas representa uma abordagem analítica de maior especificidade em relação a determinados ensaios imunológicos, embora também apresente desafios metodológicos. Portanto, a interpretação dos níveis circulantes de irisina deve considerar as limitações do método empregado [24].

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar criticamente e discutir as evidências disponíveis sobre a relação entre exercício físico, irisina e câncer, com ênfase nos mecanismos moleculares envolvidos e nas possíveis implicações translacionais dessa mioquina na oncologia. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Google Scholar, considerando publicações entre 2012 e 2026. Foram utilizados, de forma isolada e combinada, os termos exercise, physical exercise, physical activity, irisin, FNDC5, myokine, cancer, neoplasms, tumor, oncology, apoptosis, metastasis, ferroptosis, inflammation e molecular mechanisms, associados aos operadores booleanos AND e OR.

Foram considerados elegíveis estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, estudos clínicos observacionais, revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes internacionais que apresentassem informações pertinentes à relação entre exercício físico, irisina e câncer. Foram contempladas evidências relacionadas à proliferação celular, apoptose, angiogênese, inflamação, invasão, metástase, ferroptose e resposta aos tratamentos antineoplásicos. Foram excluídos trabalhos duplicados, resumos de congressos, cartas ao editor, capítulos de livros e publicações sem texto completo disponível. Também foram excluídos, após leitura integral, estudos que não apresentassem relação suficientemente pertinente ao objetivo da revisão ou que não fornecessem informações relevantes para a discussão proposta.

A seleção dos estudos foi realizada em etapas sucessivas, compreendendo a análise dos títulos e resumos e, posteriormente, a leitura integral dos estudos potencialmente elegíveis.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A seleção considerou a pertinência ao objetivo da revisão, a consistência metodológica, a natureza do modelo estudado e a relevância dos achados para a compreensão da relação entre exercício físico, irisina e câncer. Por se tratar de uma revisão narrativa, não se pretendeu realizar uma síntese exaustiva ou quantitativa de todas as publicações disponíveis. Foram priorizados estudos considerados relevantes para a construção da discussão, incluindo trabalhos clássicos relacionados à identificação e caracterização da irisina e estudos mais recentes sobre seus possíveis efeitos na biologia tumoral e na oncologia.

Após a seleção, os estudos foram organizados segundo o tipo de estudo, modelo experimental ou população investigada, tipo de câncer, exercício ou estímulo empregado, mecanismos moleculares avaliados e principais achados. A síntese foi realizada de forma qualitativa, com organização dos resultados segundo os principais mecanismos identificados, incluindo as vias AMPK/mTOR, PI3K/Akt/NF-κB, HIF-1α, ferroptose, apoptose, inflamação e processos relacionados à invasão e metástase. Ao final, 24 estudos constituíram a base teórica desta revisão narrativa. Na interpretação dos resultados, foi considerada a natureza de cada evidência, distinguindo-se achados provenientes de modelos *in vitro* e *in vivo*, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes. Dessa forma, resultados experimentais não foram considerados equivalentes a evidências clínicas, e as possíveis aplicações terapêuticas da irisina foram interpretadas como perspectivas investigacionais.

Figura 1. Fluxograma simplificado do processo de busca, seleção e síntese dos estudos da revisão narrativa

BUSCA BIBLIOGRÁFICA
PubMed/MEDLINE • Scopus • Web of Science • Google Scholar
Publicações de 2012 a 2026

↓

TRIAGEM
Análise de títulos e resumos

↓

ELEGIBILIDADE
Leitura dos textos completos
Aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

↓

SELEÇÃO E ANÁLISE
Tipo de estudo • modelo/população • câncer • exercício/estímulo • mecanismos • principais achados

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

↓

SÍNTESE NARRATIVA
Análise qualitativa e organização por mecanismos moleculares

↓

24 ESTUDOS INCLUÍDOS
Base teórica da revisão narrativa

Fonte: Elaborada pelo autor (2026)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Síntese dos estudos sobre exercício físico, irisina e mecanismos antitumorais em diferentes modelos de câncer

Referência	Tipo de estudo	Exercício/ estímulo	Câncer/ modelo	Via/ mecanismo	Principais achados ou contribuição
Boström *et al.* (2012) [4]	Experimental	Exercício/ contração muscular	Fisiologia muscular	PGC-1α/FNDC5	↑ expressão de FNDC5 e liberação de irisina associadas à ativação de PGC-1α; estudo fundamental da identificação da irisina como mioquina.
Gannon *et al.* (2015) [9]	*In vitro*	Irisina	Câncer de mama	Apoptose / NF-κB	↓ viabilidade/número celular e migração; ↑ atividade de caspases/apoptose; supressão de NF-κB e potencialização do efeito citotóxico da doxorrubicina.
Cormie *et al.* (2018) [18]	Diretriz/ posição	Exercício aeróbico + resistido	Oncologia	Prescrição de exercício	Recomenda integração do exercício ao cuidado oncológico como terapia adjuvante, com prescrição individualizada.
Liu *et al.* (2018) [10]	*In vitro*	Irisina	Câncer pancreático	AMPK/mTOR; EMT	↑ AMPK; ↓ sinalização mTOR; ↓ crescimento/proliferação; ↓ migração/invasão e modulação de EMT.
Campbell *et al.* (2019) [1]	Consenso internacional	Exercício aeróbico + resistido	Sobreviventes de câncer	Prescrição/ benefícios funcionais	Recomendações para prescrição de exercício e benefícios relacionados à capacidade funcional, sintomas e qualidade de vida.
Patel *et al.* (2019) [16]	Roundtable/ diretriz	Atividade física	Diversos tipos de câncer	Prevenção e controle	Associação da atividade física com menor risco de alguns cânceres e com melhores desfechos em determinados grupos de sobreviventes; não resumir genericamente como redução de recorrência.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Liu *et al.* (2019) [11]	*In vitro*	Irisina + quimioterapia	Câncer pancreático	PI3K/Akt/NF-κB	↑ quimiossensibilidade e apoptose; ↓ sinalização AKT/NF-κB em associação com tratamento quimioterápico.
Albrecht *et al.* (2020) [24]	Revisão metodológica	Mensuração de irisina	Biomarcador	ELISA/ espectrometria de massas	Identifica limitações importantes dos ensaios de ELISA e também desafios metodológicos na quantificação por espectrometria de massas.
Aslan *et al.* (2020) [23]	Caso-controle	Irisina sérica	Câncer de próstata	Biomarcador	Diferenças nos níveis séricos de irisina entre pacientes e controles, sugerindo potencial como biomarcador; evidência preliminar.
Yang & Leung (2020) [12]	*In vitro*	Irisina + erastina	Câncer pancreático	Ferroptose	Potencialização da ferroptose induzida por erastina, com alterações relacionadas a ferro livre, ROS lipídicas e glutationa.
Pinkowska *et al.* (2021) [5]	Revisão	Irisina/ exercício	Diversos cânceres	Múltiplas vias	Revisão dos mecanismos descritos para irisina no câncer, incluindo ciclo celular, apoptose, angiogênese e outras vias; não constitui resultado experimental próprio.
Sasso *et al.* (2015) [19]	Framework / recomendação	Prescrição de exercício	Oncologia	Prescrição e pesquisa	*Framework* para avaliação, prescrição e pesquisa em exercício-oncologia; não demonstra aumento da secreção de irisina.
Tsiani *et al.* (2021) [6]	Revisão	Irisina/ exercício	Diversos cânceres	Múltiplas vias	Síntese das evidências sobre irisina e câncer, com predominância de estudos pré-clínicos e número limitado de estudos clínicos.
Ligibel *et al.* (2022) [2]	Diretriz ASCO	Exercício aeróbico + resistido	Tratamento oncológico ativo	Função/ efeitos adversos	Recomenda exercício aeróbico e resistido durante tratamento ativo com intenção curativa para preservar função e reduzir alguns efeitos adversos; não atribuir 150 min/semana como dose universal da ASCO nesta linha.
Vliora *et al.* (2022) [7]	Revisão sistemática + meta-análise	Irisina	Diversos cânceres	Biomarcador	Redução dos níveis circulantes de irisina em pacientes com câncer, com heterogeneidade entre populações, tipos tumorais e métodos de mensuração; não apresentar progressão/apoptose como resultado direto da meta-análise.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Alizadeh Zarei *et al.* (2023) [13]	*In vitro*	Irisina	Câncer de ovário	HIF-1α / hipóxia	↓ proliferação, migração e invasão; modulação de HIF-1α e de marcadores relacionados à hipóxia/metabolismo; indução de apoptose em modelos celulares específicos.
Lee *et al.* (2024) [14]	*In vivo* + *in vitro*	Exercício + irisina	Câncer de mama	HIF-1 / MMP-2/9 / TIMP/ comportamento tumoral	No modelo animal, exercício reduziu metástases; em experimentos celulares, irisina associada ao exercício reduziu características de *stemness*, migração e invasão. Evidência pré-clínica.
Avancini *et al.* (2025) [3]	Revisão sistemática	Exercício/ FITT	Oncologia	Prescrição FITT	Revisão sistemática das recomendações internacionais de exercício em oncologia, útil para fundamentar frequência, intensidade, tempo e tipo de exercício.
Farrash & Obaid (2025) [21]	Revisão	Exercício/ irisina	Câncer	FNDC5/irisina	Revisão do potencial diagnóstico e terapêutico da irisina e de sua relação com exercício e câncer; não apresentar "↑ liberação" como resultado experimental próprio.
Khalili-Tanha *et al.* (2025) [20]	Revisão	Irisina/ hipóxia	Diversos cânceres	HIF-1α/ metabolismo	Revisão da relação entre irisina, hipóxia, HIF-1α e metabolismo tumoral; implicações terapêuticas permanecem predominantemente experimentais.
Mo *et al.* (2025) [8]	Revisão	Irisina	Diversos cânceres	Múltiplas vias / microambiente	Revisão do potencial da irisina como biomarcador e alvo terapêutico, destacando sua ação dependente do tecido e do contexto, inclusive possíveis efeitos distintos em diferentes tumores.
Mohandas *et al.* (2025) [22]	Revisão sistemática + meta-análise	Irisina circulante	Diversos cânceres	Biomarcador	Diferenças nos níveis circulantes de irisina entre pacientes com câncer e controles, com heterogeneidade importante entre estudos.
Li *et al.* (2026) [17]	Revisão	Exercício e mioquinas	Imunooncologia	marcadores inflamatórios/ imunorregulação	Revisão de diferentes mioquinas induzidas pelo exercício e de seus possíveis efeitos sobre marcadores inflamatórios e regulação imune; não atribuir exclusivamente à irisina

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

					efeitos sobre IL-6/TNF-α ou NK/CD8+.
Ozturk *et al.* (2026) [15]	*In vitro*	Irisina	Células Caco-2 / câncer colorretal	IL-6 / NF-κB / caspase-3	Modulação de marcadores inflamatórios e apoptóticos, incluindo alterações nos níveis de IL-6, NF-κB e caspase-3. Não foi observado efeito antiproliferativo consistente nas condições experimentais avaliadas.

Nota: Siglas: AMPK (AMP-activated protein kinase); mTOR (Mammalian target of rapamycin); PI3K/Akt (Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B); NF-κB (Nuclear factor kappa B); HIF-1α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha); GPX4 (Glutathione peroxidase 4); ROS (Reactive oxygen species); VEGF (Vascular endothelial growth factor); CSCs (Cancer Stem Cells); TME (Tumor Microenvironment); HIIT (*High-Intensity Interval Training*); ACSM (American College of Sports Medicine); ASCO (American Society of Clinical Oncology). Fonte: Elaborada pelo autor (2026), com base na revisão da literatura.

Principais achados ou contribuição não significa que todos os resultados sejam experimentais. Em diretrizes, o texto representa recomendação; em revisões, representa síntese/discussão; em meta-análises, representa o resultado agregado; em estudos observacionais, representa associação.

As evidências reunidas nesta revisão indicam que a prática regular de exercício físico pode desempenhar papel relevante na prevenção e no controle da progressão do câncer por meio da modulação de diversos mecanismos fisiológicos. Entre eles, destaca-se a secreção de mioquinas pelo músculo esquelético durante a contração muscular. Nesse contexto, a irisina emerge como uma das mioquinas de maior interesse, por estar envolvida na mediação de parte dos efeitos sistêmicos desencadeados pelo exercício físico e por participar da regulação de processos biológicos relacionados ao desenvolvimento e à progressão tumoral [5, 6, 8]. Os benefícios fisiológicos decorrentes da atividade física não devem ser atribuídos exclusivamente à irisina, mas à interação integrada entre diferentes mioquinas, citocinas, hormônios e fatores metabólicos liberados em resposta ao exercício.

Para Liu *et al.* [10], a irisina atua em diferentes etapas da carcinogênese por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e da consequente inibição da via mTOR, mecanismos associados à redução da proliferação celular e do crescimento tumoral. As pesquisas de Liu *et al.* [11] demonstraram que a associação entre irisina e doxorrubicina aumentou a apoptose de células de câncer pancreático por meio da inibição da via PI3K/Akt/NF-κB, sugerindo maior sensibilidade das células tumorais ao tratamento quimioterápico. Os estudos de Yang e Leung [12] demonstraram que a irisina participa da indução da ferroptose em células de câncer pancreático, ampliando os mecanismos de morte celular potencialmente envolvidos nos efeitos antitumorais.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Outro aspecto relevante refere-se à influência da irisina sobre o microambiente tumoral. Os pesquisadores Alizadeh Zarei *et al.* [13] demonstraram que a irisina, ao inibir a sinalização mediada por HIF-1α, reduziu características malignas de células de câncer de ovário, interferindo em processos relacionados à adaptação tumoral à hipóxia, à angiogênese, à reprogramação metabólica e à progressão tumoral. As pesquisas de Ozturk *et al.* [15] observaram que a exposição de células colorretais à irisina modulou marcadores inflamatórios e apoptóticos, favorecendo o aumento da morte celular programada. Os dados atualmente disponíveis apontam para um possível papel da irisina na modulação do microambiente tumoral. Como a maior parte dos resultados foi obtida em modelos experimentais, ainda são necessários estudos clínicos robustos para confirmar esses achados e determinar sua relevância na prática oncológica.

No câncer de mama, Gannon *et al.* [9] demonstraram que a irisina reduziu a viabilidade celular e a capacidade migratória de células tumorais, apresentando efeito discreto em células mamárias não neoplásicas. Ainda no câncer de mama, os pesquisadores Lee *et al.* [14] observaram, em modelo experimental, que o exercício físico esteve associado ao aumento da irisina e à redução do potencial metastático. Nos experimentos celulares, a irisina associada ao exercício reduziu características relacionadas às células-tronco tumorais, além de diminuir a migração e a invasão celular e modular proteínas relacionadas à progressão metastática, esses resultados sugerem uma possível participação da irisina nos efeitos observados com o exercício sobre a progressão tumoral, embora não permitam atribuir exclusivamente a essa mioquina os benefícios antitumorais do exercício físico [14].

Os resultados também indicaram aumento da irisina associado ao exercício e efeitos da irisina sobre propriedades celulares relacionadas à migração, invasão e formação de esferas [14]. A heterogeneidade entre os estudos limita conclusões definitivas sobre seu potencial diagnóstico ou prognóstico. As diferenças entre os tipos de tumor investigados, as concentrações de irisina utilizadas, os protocolos experimentais e os métodos laboratoriais empregados dificultam a comparação direta entre os estudos e limitam a extrapolação desses resultados para a prática clínica [7,8,14]. Embora os resultados experimentais sejam promissores, ainda são insuficientes as evidências para determinar se os níveis de irisina associados ao exercício físico em humanos são capazes de produzir, em pacientes oncológicos, respostas biológicas semelhantes às observadas em modelos experimentais [7,8,14].

Outro aspecto relevante refere-se ao potencial da irisina como biomarcador. As pesquisas de Aslan *et al.* [23] identificaram diferenças nas concentrações séricas de irisina entre pacientes com câncer de próstata e indivíduos saudáveis, sugerindo seu potencial como biomarcador. O delineamento caso-controle, o número reduzido de participantes e a ausência

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de acompanhamento longitudinal limitam a interpretação dos achados. A revisão sistemática e meta-análise de Mohandas *et al.* [22] também identificou níveis circulantes de irisina significativamente diferentes entre pacientes com câncer e controles, porém a heterogeneidade entre os estudos impede conclusões definitivas sobre sua aplicação diagnóstica ou prognóstica. Embora os resultados disponíveis sejam encorajadores, a heterogeneidade metodológica entre os estudos, envolvendo diferenças nas populações avaliadas, nos estágios da doença, nas técnicas de quantificação e nos protocolos laboratoriais empregados, ainda limita a validação da irisina como biomarcador para diagnóstico, prognóstico e monitoramento da resposta ao tratamento, e persistem desafios relacionados à padronização de sua mensuração, especialmente em decorrência da variabilidade dos ensaios imunológicos atualmente disponíveis.

Os pesquisadores Albrecht *et al.* [24] ressaltam que os kits comerciais de ELISA apresentam limitações relevantes para a determinação da irisina circulante, indicando a espectrometria de massas como uma alternativa analítica mais específica e confiável. Diante dessas limitações, torna-se necessária a realização de estudos translacionais e ensaios clínicos controlados que investiguem a influência de diferentes modalidades, intensidades e volumes de exercício físico sobre os níveis de irisina em pacientes com câncer. Evidências mais robustas poderão esclarecer seu potencial como biomarcador e contribuir para sua futura aplicação na prática clínica oncológica.

Pesquisas voltadas à caracterização das interações entre a irisina e as modalidades terapêuticas oncológicas, incluindo quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e imunoterapia, poderão esclarecer sua participação na modulação da resposta ao tratamento e sua possível aplicabilidade clínica. A ampliação do conhecimento sobre esses mecanismos poderá consolidar o exercício físico como componente essencial do cuidado oncológico, não apenas pelos benefícios clínicos já reconhecidos, mas também por seu potencial de modular processos biológicos envolvidos na progressão tumoral e na resposta aos tratamentos antineoplásicos.

Tabela 2. Síntese da discussão

Exercício	Contração muscular	Eixo muscular	Irisina	Vias	Efeitos descritos	Perspectivas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Exercício físico	Contração muscular	PGC-1α / FNDC5	Irisina	Vias moleculares descritas experimentalmente	Possíveis efeitos sobre biologia tumoral	Biomarcador em investigação; possível alvo terapêutico; necessidade de estudos clínicos
Aeróbico; resistido; HIIT*	↑ atividade muscular	↑ PGC-1α/FNDC5	Possível alteração /liberação de irisina	AMPK/mTOR; PI3K/Akt/NF-κB; HIF-1α; ferroptose*	↓ proliferação*; ↑ apoptose*; ↓ migração/invasão*; modulação inflamatória*	Biomarcador em investigação; possível alvo terapêutico; necessidade de ensaios clínicos

Fluxo: exercício físico → contração muscular→ FNDC5 → liberação de irisina → modulação das vias moleculares → modulação do microambiente tumoral → efeitos antitumorais → perspectivas. Fonte*:* Elaborada pelo autor (2026).

Nem todos os efeitos decorrem diretamente do exercício em pacientes. As associações entre exercício, irisina e mecanismos tumorais são predominantemente experimentais e dependem do modelo, tipo tumoral, protocolo de exercício e condições de exposição.

Tabela 3. Mecanismos moleculares modulados pela irisina em diferentes tipos de câncer

Tipo de câncer	AMPK/mTOR	PI3K/Akt/NF-κB	HIF-1α	Ferroptose	Apoptose	Inflamação	Metástase
Mama	—	—	—	—	●	—	●
Pâncreas	●	●	—	●	●	—	—
Ovário	—	—	●	—	●	—	—
Colorretal	—	—	—	—	●	●	—
Próstata	—	—	—	—	—	—	—

Legenda: ● = mecanismo descrito nos estudos incluídos nesta revisão; — = ausência de evidência direta suficiente nos estudos específicos utilizados nesta revisão. A ausência de marcação não significa que o mecanismo não exista naquele tipo de câncer, mas apenas que não houve evidência direta suficiente nos estudos incluídos. Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas nesta revisão indicam que o exercício físico constitui uma importante intervenção não farmacológica na prevenção e no cuidado ao paciente oncológico,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

promovendo benefícios que vão além das adaptações funcionais tradicionalmente atribuídas à atividade física. Entre os mecanismos envolvidos, a irisina tem sido apontada como uma mioquina promissora na mediação de parte desses efeitos, participando da modulação de vias moleculares relacionadas ao metabolismo energético, à inflamação, à apoptose, à angiogênese, à invasão celular e à progressão tumoral. Estudos experimentais demonstram que a irisina apresenta efeito antitumoral em diferentes tipos de câncer, incluindo mama, pâncreas, ovário e colorretal, por meio da modulação de vias de sinalização como AMPK/mTOR, PI3K/Akt/NF-κB e HIF-1α. Evidências pré-clínicas indicam sua participação na regulação da ferroptose e na modulação do microambiente tumoral. Entretanto, a maior parte dessas evidências ainda provém de estudos *in vitro* e de modelos animais, o que limita a confirmação de sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica em pacientes com câncer.

Embora a irisina apresente potencial como biomarcador e possível alvo terapêutico, sua incorporação à prática clínica depende da padronização dos métodos de quantificação, da melhor compreensão de seu comportamento em diferentes tipos de neoplasias e da realização de estudos clínicos bem delineados. Também permanece necessário esclarecer como variáveis relacionadas ao exercício físico, como modalidade, intensidade, duração, volume e frequência, influenciam sua liberação e seus efeitos biológicos durante o tratamento oncológico. Em conjunto, as evidências disponíveis sugerem que a irisina representa um importante elo entre o exercício físico e os mecanismos biológicos envolvidos no controle tumoral. O avanço de estudos translacionais e clínicos deverá ampliar a compreensão desse papel, contribuindo para o desenvolvimento de protocolos de exercício físico cada vez mais personalizados e fundamentados em evidências, com potencial para otimizar o cuidado de pacientes com câncer.

REFERÊNCIAS

1. Campbell KL, *et al.* Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(11):2375-2390.

2. Ligibel JA, *et al.* Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2022;40(22):2491-2507.

3. Avancini A, *et al.* Physical activity guidelines in oncology: a systematic review of the current recommendations. Crit Rev Oncol Hematol. 2025;210:104718.

4. Boström P, *et al.* A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463-468.

5. Pinkowska A, Podhorska-Okołów M, Dzięgiel P, Nowińska K. The role of irisin in cancer disease. Cells. 2021;10(6):1479.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

6. Tsiani E, Tsakiridis N, Kouvelioti R, Jaglanian A, Klentrou P. Current evidence of the role of the myokine irisin in cancer. Cancers. 2021;13(11):2628.

7. Vliora M, *et al.* Implication of irisin in different types of cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci. 2022;23(17):9971.

8. Mo L, *et al.* Irisin's dual role in malignant tumors and its potential as a biomarker and therapeutic target. Drug Des Devel Ther. 2025;19:7185-7205.

9. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. Int J Cancer. 2015;136(4):E197-E202.

10. Liu J, Song N, Huang Y, Chen Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. Sci Rep. 2018;8:15247.

11. Liu J, Huang Y, Liu Y, Chen Y. Irisin enhances doxorubicin-induced cell apoptosis in pancreatic cancer by inhibiting the PI3K/Akt/NF-κB pathway. Med Sci Monit. 2019;25:6085-6096.

12. Yang BC, Leung PS. Irisin is a positive regulator for ferroptosis in pancreatic cancer. Mol Ther Oncolytics. 2020;18:457-466.

13. Alizadeh Zarei M, Seyed Hosseini E, Haddad Kashani H, Ahmad E, Nikzad H. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on proliferation and malignant properties of ovarian cancer cells through the HIF-1α signaling pathway. Sci Rep. 2023;13:170.

14. Lee YJ, *et al.* Exercise affects high-fat diet-stimulated breast cancer metastasis through irisin secretion by altering cancer stem cell properties. Biochem Biophys Rep. 2024;38:101684.

15. Ozturk EZ, Bakan E, Baygutalp NK, Bayraktutan Z. Effects of irisin on inflammatory and apoptotic markers in the Caco-2 colon cancer cell line. BMC Mol Cell Biol. 2026;27(1):8.

16. Patel AV, *et al.* American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(11):2391-2402.

17. Li A, *et al.* The role of exercise-induced myokines in cancer-associated inflammation and immune regulation: mechanisms and prospects. Front Sports Act Living. 2026;8:1768179.

18. Cormie P, *et al.* Clinical Oncology Society of Australia position statement on exercise in cancer care. Med J Aust. 2018;209(4):184-187.

19. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2015;6(2):115-124.

20. Khalili-Tanha G, Shoari A, Nazari E. The role of irisin in modulating hypoxia-related disorders: new insights and implications for cancer therapy. Aspects Mol Med. 2025;5:100068.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

21. Farrash WF, Obaid AA. Diagnostic and therapeutic value of the exercise-induced myokine irisin in cancer biology: a comprehensive review. Diseases. 2025;13(9):304.

22. Mohandas R, Kheur S, Mohapatra S. Comparative evaluation of serum irisin levels in cancer patients and healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of diagnostic evidence. Cancer Invest. 2025;43(6):436-452.

23. Aslan R, Alp HH, Eryilmaz R, Huyut Z, Sevim M, Araz Ş, Ertas K, Taken K. Can the irisin be a biomarker for prostate cancer? A case-control study. Asian Pac J Cancer Prev. 2020;21(2):505-509.

24. Albrecht E, Schering L, Buck F, Vlach K, Schober HC, Drevon CA, Maak S. Irisin: Still chasing shadows. Mol Metab. 2020;34:124-135.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.