

INTRODUÇÃO

Em 1997 foi descoberta a proteína Klotho, presente na membrana de vários órgãos essenciais e ainda ancora a Na-K-ATPase em múltiplas células, tem função no metabolismo ósseo e é fator humoral. Através dessas descobertas, foi possível identificar e quantificar a forma solúvel dessa proteína (S-Klotho). Em espécies de rato sem proteína Klotho, foi visto um envelhecimento acelerado, com sinais de senilidade precoces como sarcopenia, comprometimento cognitivo, vascular e diminuição da expectativa de vida¹. Também foi identificado que ao humanos envelhecerem, a concentração de S-Klotho reduz. Este fenômeno também é identificado em doenças sistêmicas, como cardiovasculares e pulmonares. Devido a essas características, Klotho foi associada com longevidade e estudos sugerem que exercício físico pode aumentar níveis de S-Klotho².

α-Klotho³	Pode estar intracelular, a qual ancora a Na-K-ATPase na membrana celular, se ligando ao FGFR1 e FGF23. Extracelular, na forma secretada ou solúvel (S-Klotho)
S-Klotho⁴	Pode ser identificada no sangue, plasma, urina e líquido cefalorraquidiano. Apresenta aumentos no nível sérico após atividade física, e reduções após os 40 anos, e com doença arterial coronariana, neoplasias, hipertensão e doença renal
β-Klotho³	Expressa no fígado, pâncreas endócrino, tecido adiposo, cérebro, e regular o metabolismo junto com FGF15/19 e FGF21
γ-Klotho³	É uma proteína relacionada à Klotho, expressa no tecido adiposo marrom

OBJETIVOS

- Identificar na literatura a relação entre níveis de S-Klotho e exercícios físicos em humanos
- Identificar na literatura se há um tipo e modalidade de exercício físico com maior relação com modificações nos níveis séricos de S-Klotho

METODOLOGIA

Descritores de busca: “(klotho OR kloto) AND (physical OR exercise OR strenght OR muscle)”. Artigos em inglês encontrados nos bancos de dados Pubmed, Cochrane, Medline, Lilacs, Embase realizados de 2000 até Junho de 2021. Os 727 artigos encontrados foram filtrados por 2 pesquisadores independentes através do abstract para um total de 17. Os critérios utilizados foram artigos com desenho de coorte ou ensaio clínico, realizados em humanos, adultos ou idosos, que avaliavam a relação da proteína S-Klotho com exercícios físicos.

RESULTADO

Nos estudos que iniciaram com grupos homogêneos e foram dosados níveis de S-Klotho pré e pós-intervenção, foi identificado aumento significativo da proteína nos grupos que realizaram exercício físico. Não parece haver um aumento significativo de S-Klotho em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que realizaram protocolo de exercícios físicos. Há uma redução significativa dos níveis basais da proteína à medida que envelhecemos. Entretanto ocorre pico sérico da mesma ao realizar atividade física, apesar do pico ser atenuado em idosos. Outros estudos investigaram se há diferença nos níveis de S-Klotho entre homens e mulheres, entretanto o número de participantes foi reduzido e não foi possível chegar a conclusões a esse respeito. Além disso, também foi comparado os níveis de S-Klotho entre grupos com a mesma faixa etária, que eram sedentários ou praticantes de atividade física, e em todos eles foram encontrados maiores níveis da proteína em indivíduos ativos.

Tabela 1: Características dos estudos selecionados, suas intervenções e resultados principais referentes à comparação de S-Klotho e Exercícios Físicos.

Estudo	Método	Resultado
Avin et al. (2014) 16 semanas	Jovens x Idosos sedentários N=19 36±7 vs. 68±3	Aumento significativo de S-Klotho em resposta à exercício físico, atenuado nos idosos.
Amaro-Gahete et al. (2019)	74 Adultos sedentários	Não houve diferença entre homens e mulheres (52,7%) p=0,4. Correlação positiva entre atividade física moderada, força de preensão palmar e VO ₂ máximo com níveis de S-Klotho p <0,001.
Amaro-Gahete et al. (2019)	74 Adultos sedentários, separados em 4 grupos controle e 3 intensidades de atividade física	Todos os grupos com atividade física apresentaram aumento nos níveis de S-Klotho p=0,019. Não houve diferença entre a recomendação de atividade física pela OMS, intervenção HIIT ou HIIT com eletroestimulação p=0,696. IMC não teve associação com níveis de S-Klotho p=0,502. Associação positiva entre massa magra e S-Klotho p=0,035. Associação negativa entre percentual e peso de massa gordurosa e S-Klotho p=0,015.
Fakhrpour et al (2020)	45 pacientes em hemodiálise	Aumento significativo dos níveis de S-Klotho no grupo de pacientes que realizaram atividade física p <0,05.
Amaro-Gahete et al. (2019)	74 adultos sedentários	Não foi identificada relação entre taxa metabólica basal e S-Klotho p>0,1. Associação positiva entre taxa de oxidação de gordura p<0,001 e taxa de oxidação máxima de gordura durante exercício p<0,04 com a proteína S-Klotho
Boeselt et al. (2017)	49 pacientes com DPOC	Não houve mudança nos níveis de S-Klotho após 6 meses de exercícios. Entretanto houve relação inversa entre Resistina (proteína que promove inflamação e senescência) e S-Klotho p=0,021
Rahimi et al. (2018)	10 mulheres atletas e 10 não atletas	Níveis basais de S-Klotho foram maiores em atletas do que não atletas p<0,05. Níveis de S-Klotho após exercícios foram maiores em atletas p<0,05 e seu descenso em 72 horas foi menor em atletas p<0,05.
Middelbeek et al. (2021)	22 homens sedentários	Exercícios físicos poderosos aumentaram níveis de S-Klotho em 55% e não houve mudança nos exercícios de corrida intervalada p=0,02. Correlação entre metabolismo de células adiposas marrons e S-Klotho p=0,04.
Shardell et al. (2015)	860 participantes > 55 anos	Maior volume de atividade física de membros inferiores está associada a maiores níveis de S-Klotho p=0,02.
Tan et al. (2018)	10 voluntários saudáveis em jejum	Tendência de menores níveis de S-Klotho em homens quando comparados a mulheres p=0,117. Aumentos dos níveis de S-Klotho imediatamente após exercícios p<0,01, que não se sustentaram por 30 minutos pós-exercício
Neves et al (2021)	193 pacientes em hemodiálise divididos em 3 grupos: controle, exercícios resistidos e exercícios isométricos	Não houve diferença nos níveis basais de S-Klotho entre os grupos. Aumento significativo de S-Klotho dose dependente com exercício resistido. Aumento significativo de S-Klotho em exercício isométrico quando comparado com o controle p<0,001.
Santos-Dias et al (2017)	21 adultos saudáveis treinados (11 mulheres) Coorte	Aumento significativo dos níveis de S-Klotho pré e pós exercício em mulheres p=0,0092. Tendência de aumento dos níveis de S-Klotho em homens p=0,2093.
Rosa et al (2020)	60 homens adultos divididos em 4 grupos. Coorte	Os níveis de S-Klotho e Irisina eram menores no grupo controle de adultos de meia idade destreinados, quando comparados com os grupos dos corredores de velocidade, corredores de resistência e grupo controle de jovens destreinados p<0,05
Pako et al (2017)	31 pacientes com DPOC. Coorte	Não houve mudança significativa nos níveis de S-Klotho durante reabilitação pulmonar em pacientes com DPOC p>0,05.
Beckner et al (2021)	54 voluntários do serviço militar realizaram protocolo de 5 dias	Durante protocolo com exercícios físicos intensos e restrição calórica e de sono houve redução transitória nos níveis de S-Klotho p=0,004.
Mostafidi et al (2016)	30 jovens atletas e 28 jovens saudáveis	Níveis de S-Klotho foram maiores no grupo de jogadores de futebol americano p<0,05.
Matsubara et al. (2014)	69 Mulheres saudáveis pós menopausa	Exercícios aeróbicos aumentaram níveis de S-Klotho e complacência da A. Carótida.

CONCLUSÃO

A fração solúvel da proteína alfa-Klotho parece estar associada com maiores níveis séricos quando avaliada em jovens, adultos ou idosos praticantes de exercício físico regularmente, quando comparado com indivíduos sedentários. Além disso, a realização de exercício físico, seja ele aeróbico ou anaeróbico, parece causar picos de níveis séricos da S-Klotho, que volta ao valor basal mais lentamente em indivíduos praticantes de exercício, entretanto ainda não é possível identificar se há uma modalidade de exercício físico superior quanto ao aumento de S-Klotho. Não parece haver diferença entre níveis séricos de S-Klotho entre sexo masculino e feminino. Os achados desses estudos parecem corroborar com a literatura atual que suporta a realização de exercícios físicos regularmente, associado a composição corporal com maior massa magra e menor massa de gordura na promoção de longevidade.

