

Alterações epigenéticas e declínio cognitivo no envelhecimento: revisão integrativa

Epigenetic changes and cognitive decline in aging: integrative review

Cambios epigenéticos y declive cognitivo en el envejecimiento: revisión integrativa

Thaís Florêncio Bezerra Leite¹, Carolina Melo de Souza²

1. Discente do Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). Fortaleza-CE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-5251-0590>

2. Biomédica, Doutora em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Christus (Unichristus). Fortaleza-CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-0403-8500>

Resumo

Objetivo. Investigar, por meio de uma revisão integrativa, quais alterações epigenéticas estão associadas ao declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento. **Método.** Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. Foram utilizadas as bases de dados PubMed e LILACS, com descritores *aging*, *epigenetic* e *cognition* em conjunto com o operador AND. Foram incluídos artigos originais com humanos ou animais, publicados nos últimos 10 anos em inglês, português e espanhol. A análise dos artigos envolveu a análise de títulos e resumos para determinar relevância, seguida pela leitura integral para coleta do tipo de estudo, tipo de modificação genética e a alteração cognitiva observada. **Resultados.** Nos resultados deste estudo, foram analisados 20 artigos científicos que investigam as influências epigenéticas na cognição, com ênfase nas alterações de acetilação e metilação do DNA. A avaliação indicou que a acetilação está fortemente associada à melhoria da cognição, favorecendo a expressão gênica e otimizando os processos neurais envolvidos na memória e no aprendizado. Por outro lado, a metilação foi amplamente vinculada ao declínio cognitivo, frequentemente relacionada à inibição de genes cruciais para a preservação das funções cerebrais e ao avanço de doenças neurodegenerativas. **Conclusão.** Conclui-se que as alterações epigenéticas desempenham um papel essencial na regulação dos processos cognitivos, apresentando impactos variados conforme o tipo de modificação. Esses resultados destacam a relevância de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da acetilação e da metilação, apontando seu potencial como abordagem para prevenir ou reduzir o declínio cognitivo, particularmente em situações relacionadas ao envelhecimento ou a doenças neurodegenerativas.

Unitermos. Envelhecimento; Declínio cognitivo; Epigenética; Doença de Alzheimer; Doença de Parkinson

Abstract

Objective. Investigate, through an integrative review, which epigenetic alterations contribute to cognitive decline and the onset of neurodegenerative diseases due to aging. **Method.** The search will utilize the PubMed and LILACS databases, along with descriptors such as "epigenetics and cognitive decline," "epigenetics of Alzheimer's disease," and "epigenetics and Parkinson's disease," along with synonyms and related terms. Original articles involving animals or humans published in the last 10 years in English, Portuguese, and Spanish will be included. Screening and selection will involve analyzing the title and abstract of each article to determine relevance, followed by a full reading of selected articles to evaluate their quality and contribution to the work. **Results.** In the results of this study, 20 scientific articles investigating epigenetic influences on cognition were analyzed, with an emphasis on DNA acetylation and methylation alterations. The evaluation indicated that acetylation is strongly

associated with improved cognition, promoting gene expression and optimizing neural processes involved in memory and learning. On the other hand, methylation was widely linked to cognitive decline, often associated with the inhibition of crucial genes for maintaining brain functions and the progression of neurodegenerative diseases. **Conclusion.** It is concluded that epigenetic modifications play an essential role in regulating cognitive processes, presenting varied impacts depending on the type of modification. These findings highlight the relevance of therapeutic strategies aimed at modulating acetylation and methylation, pointing to their potential as an approach to prevent or mitigate cognitive decline, particularly in contexts related to aging or neurodegenerative diseases.

Keywords. Aging; Cognitive decline; Epigenetics; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

Resumen

Objetivo. Investigar, a través de una revisión integrativa, qué alteraciones epigenéticas están asociadas con el deterioro cognitivo y el surgimiento de enfermedades neurodegenerativas durante el envejecimiento. **Método.** La investigación utilizará las bases de datos PubMed y LILACS, con descriptores como "epigenética y deterioro cognitivo", "epigenética en la enfermedad de Alzheimer" y "epigenética y la enfermedad de Parkinson". Se incluirán artículos originales con humanos o animales, publicados en los últimos 10 años en inglés, portugués y español. La selección de los artículos involucrará el análisis de títulos y resúmenes para determinar la relevancia, seguida de la lectura completa para evaluar la calidad y la contribución de los estudios seleccionados. **Resultados.** En los resultados de este estudio se analizaron 20 artículos científicos que investigan las influencias epigenéticas en la cognición, con énfasis en las modificaciones de acetilación y metilación del ADN. La evaluación indicó que la acetilación está fuertemente asociada con la mejora de la cognición, favoreciendo la expresión génica y optimizando los procesos neuronales involucrados en la memoria y el aprendizaje. Por otro lado, la metilación se vinculó ampliamente con el deterioro cognitivo, frecuentemente asociada con la inhibición de genes cruciales para el mantenimiento de las funciones cerebrales y con el avance de enfermedades neurodegenerativas. **Conclusión.** Se concluye que las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel esencial en la regulación de los procesos cognitivos, presentando impactos variados según el tipo de modificación. Estos resultados destacan la relevancia de estrategias terapéuticas dirigidas a la modulación de la acetilación y la metilación, señalando su potencial como enfoque para prevenir o mitigar el deterioro cognitivo, particularmente en contextos relacionados con el envejecimiento o con enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave. Envejecimiento; Deterioro cognitivo; Epigenética; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Parkinson

Trabalho realizado no Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). Fortaleza-CE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 16/12/2024

Aceito em: 28/05/2025

Endereço de correspondência: Carolina Melo de Souza. R. João Adolfo Gurgel 133. Cocó. Fortaleza-CE, Brasil. CEP 60190-180. Email: carolbio31@gmail.com

INTRODUÇÃO

O declínio cognitivo é um processo gradual que envolve a redução de habilidades como memória, atenção, raciocínio e linguagem. Embora seja comum no envelhecimento, também ocorre em condições clínicas, como doenças neurodegenerativas, sendo a doença de Alzheimer uma das mais prevalentes. Com o aumento da longevidade da

população mundial, cresce o número de casos de declínio cognitivo leve e demência, tornando o tema cada vez mais relevante. Nesse contexto, a identificação de fatores de risco torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento¹.

Fatores socioeconômicos desempenham um papel crucial no declínio cognitivo, pois condições de vida desfavoráveis afetam diretamente a saúde do cérebro. A falta de acesso a cuidados médicos, nutrição inadequada, estresse constante e ambientes poluídos são apenas alguns dos elementos que aceleram o envelhecimento mental. Pessoas em situação de vulnerabilidade enfrentam uma combinação de adversidades que, além de prejudicar a função cerebral, podem desencadear inflamações e mudanças epigenéticas que aceleram doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson².

Além dos fatores socioeconômicos, o estilo de vida também desempenha um papel crucial no ritmo do declínio cognitivo. A prática regular de atividades físicas e uma dieta balanceada são elementos fundamentais para a manutenção da saúde cerebral. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda exercícios físicos regulares para reduzir sintomas como ansiedade e depressão, além de melhorar o raciocínio e a capacidade de julgamento. Hábitos alimentares saudáveis, incluindo o consumo de frutas, vegetais e cereais integrais, e a redução de gorduras e açúcares, são igualmente importantes para prevenir o desenvolvimento de demência e auxiliar no controle dos sintomas em pessoas já

diagnosticadas. Assim, o estudo de padrões alimentares em populações específicas tem ganhado crescente importância².

Dentro desse cenário, a epigenética surge como um campo relevante para compreender o declínio cognitivo e as doenças neurodegenerativas. A epigenética investiga como fatores externos podem modificar a expressão gênica sem alterar a sequência de DNA. Modificações epigenéticas, como a metilação e a acetilação do DNA e das histonas, têm impacto direto nas funções cerebrais, como a plasticidade sináptica, a resposta ao estresse oxidativo e a neuroinflamação. Essas alterações podem acelerar ou retardar o envelhecimento cerebral e a progressão de distúrbios como Alzheimer e Parkinson³.

Especificamente, na doença de Alzheimer (DA), estudos têm mostrado que modificações epigenéticas, como a hipermetilação do DNA e a hiperacetilação de histonas, estão diretamente associadas à progressão da doença. Essas descobertas indicam que a regulação epigenética envolve uma interação entre fatores genéticos e ambientais, o que reforça a importância de abordagens terapêuticas personalizadas. Atualmente, estão sendo desenvolvidas terapias que incluem inibidores de histona deacetilases (HDACs), agentes de DNA metiltransferases (DNMTs), além de tratamentos não farmacológicos, como a terapia de luz e estimulação cognitiva⁴.

O diagnóstico precoce da DA é essencial, e uma avaliação clínica abrangente é fundamental para distinguir a doença de outras condições neurodegenerativas. Testes

cognitivos, biomarcadores como as proteínas beta-amiloide e tau, exames de imagem e a análise do líquido cefalorraquidiano são ferramentas cruciais para um diagnóstico eficaz. A identificação precoce é essencial para promover intervenções mais eficazes e retardar a progressão da doença⁵.

Na doença de Parkinson (DP), outra condição neurodegenerativa, também se observam importantes alterações epigenéticas. A metilação do DNA e a modificação de histonas contribuem para a perda de neurônios dopaminérgicos, um dos principais sinais da doença. Além disso, microRNAs, que regulam a expressão gênica, afetam a produção de proteínas essenciais para a função neuronal e a liberação de dopamina. Esses achados oferecem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de terapias direcionadas, como medicamentos que modulam a metilação do DNA ou a atividade das histonas⁶.

Portanto, o estudo das mudanças epigenéticas no declínio cognitivo e nas doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, revela a complexa interação entre fatores externos e a expressão gênica. Esses conhecimentos têm o potencial de contribuir significativamente para diagnósticos precoces e tratamentos mais eficazes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida de idosos em risco ou afetados por essas condições. Assim, o presente estudo visa investigar, por meio de uma revisão integrativa, quais alterações epigenéticas contribuem para o declínio cognitivo,

oferecendo *insights* valiosos para futuras abordagens terapêuticas⁷.

MÉTODO

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A análise integrativa é um modelo de análise que une conclusões de distintos tipos de estudos com o objetivo de apresentar uma visão sobre um tema de pesquisa específico. Diferentemente de outros tipos de análises sistemáticas que frequentemente se restringem a um tipo específico de estudo, a análise integrativa permite a incorporação de uma variedade de estudos, abrangendo desde pesquisas experimentais até qualitativas e quantitativas. Nesse tipo de abordagem, o pesquisador emprega metodologias para localizar, examinar e consolidar evidências provenientes de múltiplas fontes, a fim de alcançar uma compreensão mais abrangente e holística do assunto em análise. Isso pode incluir a busca de estudos em diversas bases de dados, a avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e a fusão dos resultados de forma integrada⁸.

Seleção dos artigos

Para a busca de artigos, serão utilizadas as bases de dados PubMed e LILACS, assim como os seguintes descritores: *aging*, *epigenetic* e *cognition*. Foram incluídos artigos originais, realizados com animais ou com humanos, publicados nos últimos 10 anos e nos idiomas inglês,

português e espanhol. Foram excluídos estudos que não estejam diretamente ligados aos temas específicos, artigos de revisão e trabalhos acadêmicos ou trabalhos que não forneçam dados relevantes para a pesquisa.

Análise dos dados

Para a triagem e seleção, foi realizada uma análise do título e resumo de cada artigo, a fim de determinar sua relevância, seguida da leitura integral dos artigos selecionados para avaliar sua qualidade e contribuição para o trabalho.

Após a leitura de cada artigo as informações foram organizadas por meio do programa Microsoft Office Excel® para a geração de tabelas com as seguintes informações: tipo de estudo/metodologia, tipos de alterações epigenéticas e caracterização da alteração cognitiva.

RESULTADOS

Os resultados do estudo foram organizados em três tabelas que sintetizam os diferentes impactos das alterações epigenéticas no DNA sobre a cognição. Na Tabela 1, os dados mostram que a metilação do DNA está fortemente associada ao declínio cognitivo, especialmente quando ocorre em regiões reguladoras de genes essenciais para a plasticidade sináptica. A hipermetilação dessas áreas frequentemente leva ao silenciamento desses genes, dificultando processos como memória e aprendizado. Esse efeito é particularmente evidente em condições neurodegenerativas, onde a

metilação exacerbada contribui para uma piora progressiva do desempenho cognitivo.

Tabela 1. Síntese dos estudos sobre metilação do material genético relacionada ao declínio cognitivo.

Referência	Tipo de estudo / metodologia	Modificação epigenética		Alteração cognitiva
		Característica molecular	Área/Amostra	
Beydoun <i>et al.</i> 2020 ⁹	Coorte Adultos residentes em zonas urbanas Medidas baseadas na metilação do DNA (DNAm) e no desempenho cognitivo.	Metilação do DNA (DNAm) - aceleração da idade epigenética (EAA)	Sangue	Alteração epigenética foi associada a um declínio mais rápido entre os homens nos domínios da atenção e da memória visual.
Gutman <i>et al.</i> 2020 ¹⁰	Coorte Indivíduos de vida excepcionalmente longa (IVEL) e indivíduos controle (sem longevidade familiar excepcional). Foram analisadas em amostra de sangue e avaliação cognitiva.	Metilação do DNA (DNAm)	Sangue	Menores níveis de DNAm e melhor cognição no grupo IVEL.
Huls <i>et al.</i> 2022 ¹¹	Coorte Indivíduos normais recrutados e avaliados clinicamente anualmente. Após a morte, os cérebros foram avaliados.	Metilação do gene <i>CLDN5</i>	Córtex Pré-frontal	A metilação do gene <i>CLDN5</i> foi associada com a progressão do declínio cognitivo.
Puglia <i>et al.</i> 2023 ¹²	Observacional Investigação da resposta neural durante teste de atenção social seletiva em indivíduos jovens adultos (18 – 31 anos) e idosos (58 – 81 anos).	Metilação do gene <i>OXTR</i> - receptor de ocitocina	Regiões corticais	Adultos mais jovens, mas não mais velhos, mostram uma associação positiva entre metilação de <i>OXTR</i> e resposta neural durante a atenção social seletiva.
Karlsson <i>et al.</i> 2021 ¹³	Coorte Uso de associação epigenômica em larga escala, investigando as associações entre a metilação do DNA e as habilidades cognitivas ao longo do tempo.	Metilação nos genes <i>PPP1R13L</i> , <i>NRXN3</i> , <i>POGZ</i> e <i>ENTPD8</i>	Sangue	A metilação em locais como <i>PPP1R13L</i> estava associada a uma menor velocidade de processamento, enquanto a metilação em <i>NRXN3</i> estava relacionada a melhores habilidades espaciais.
Liu <i>et al.</i> 2018 ¹⁴	Coorte Investigação da relação entre a metilação do DNA na região do gene <i>APOE</i> e a função cognitiva em adultos Afro-Americanos mais velhos.	Metilação de locais CpG	Sangue	A metilação em locais específicos estava associada inversamente à capacidade de recordação.

Tabela 1 (cont.). Síntese dos estudos sobre metilação do material genético relacionada ao declínio cognitivo.

Referência	Tipo de estudo / metodologia	Modificação epigenética		Alteração cognitiva
		Característica molecular	Área/Amostra	
Puigoriol-Illamola <i>et al.</i> 2020 ¹⁵	Experimental Utilização de camundongos induzidos a estresses leves e não traumáticos para avaliação de cognição.	Metilação do DNA, acetilação de histonas H3 e H4 e alterações nos níveis de HDAC2	Córtex Pré-frontal	Os camundongos apresentaram déficits no aprendizado e memória, redução na capacidade de exploração e comportamento ansioso.
Starnawska <i>et al.</i> 2017 ¹⁶	Observacional Investigação de como a metilação do DNA está relacionada com o desempenho cognitivo em gêmeos monozigóticos	Metilação do DNA em genes ZBTB46 e TAF12	Sangue	Alterações na metilação em genes específicos foram correlacionadas com o declínio cognitivo.
Suarez <i>et al.</i> 2018 ¹⁷	Longitudinal Análise de adolescentes usando o relógio epigenético de Horvath para medir a idade biológica com base na metilação do DNA.	Metilação do DNA	Sangue e saliva	Adolescentes apresentaram aumento de peso e altura, desenvolvimento puberal avançado, maior resposta ao estresse, maior predisposição a problemas psiquiátricos.
Loeffler <i>et al.</i> 2022 ¹⁸	Análise de dados Utilização de amostras cerebrais humanas para capturar mudanças na expressão gênica e metilação.	Metilação de DNA na região de promotores gênicos	Córtex Pré-frontal	Associação com distúrbios psicológicos e envelhecimento cognitivo
Vyas <i>et al.</i> 2023 ¹⁹	Piloto Avaliação da viabilidade entre os marcadores epigenéticos e sintomas cognitivos/neuropsiquiátricos em amostra de adultos mais velhos.	Metilação do DNA	Sangue	Idosos apresentaram declínio cognitivo, sintomas neuropsiquiátricos e impacto da funcionalidade global.
Raffington <i>et al.</i> 2022 ²⁰	Observacional Estudo analisa como fatores sociais, como classe e raça, impactam o desenvolvimento neurocognitivo em crianças e adolescentes.	Metilação do DNA	Saliva	Crianças e adolescentes provenientes de contextos socioeconômicos mais desfavorecidos apresentaram um desempenho cognitivo significativamente mais baixo.
Vyas <i>et al.</i> 2019 ²¹	Piloto Observar as associações entre marcadores biológicos e variáveis de saúde e bem-estar, sem intervenções experimentais	Metilação do DNA	Sangue	Foi observado aumento na idade epigenética e aparecimento de sintomas de ansiedade.
Yannatos <i>et al.</i> 2023 ²²	Observacional Observar as relações entre idade epigenética, status socioeconômico e resultados cognitivos e funcionais.	Metilação do DNA	Sangue	Foi observado desempenho cognitivo inferior e declínio cognitivo.

Na Tabela 2, os resultados destacam um efeito oposto para a acetilação de histonas, que está mais relacionada a melhorias no desempenho cognitivo. Essa modificação epigenética favorece a abertura da cromatina, facilitando a ativação de genes importantes para a neuroplasticidade e o funcionamento cerebral. O aumento da acetilação parece estimular a expressão gênica envolvida em processos como consolidação da memória e aprendizado, sugerindo um potencial terapêutico para estimular a cognição em condições de declínio.

Tabela 2. Síntese dos estudos sobre acetilação do material genético relacionada ao declínio cognitivo.

Referência	Tipo de estudo / metodologia	Modificação epigenética		Alteração cognitiva
		Característica molecular	Área/Amostra	
Fraga <i>et al.</i> 2021 ²³	Piloto – “quase experimental” Intervenção de exercício multimodal sobre resultados funcionais, desempenho cognitivo, qualidade de vida (QV), marcadores epigenéticos e níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) entre idosos institucionalizados.	Acetilação de histonas H3	Sangue	O exercício foi capaz de promover melhora cognitiva e promoveu a hiperacetilação de histonas.
Feng <i>et al.</i> 2017 ²⁴	Experimental Utilização de modelos animais Investigação do papel da proteína pp32 no declínio cognitivo e na regulação da acetilação das histonas.	Acetilação das histonas H3 e H4	Córtex Pré-frontal	O bloqueio da pp32 permitiu a acetilação das histonas H3 e H4, onde observou-se uma melhora na função cognitiva.

Por outro lado, a Tabela 3 aborda outras alterações epigenéticas, como mudanças nos microRNAs e no imprinting genômico, que tiveram resultados predominantemente negativos para a função cognitiva.

Essas modificações interferem em redes de regulação gênica cruciais para a homeostase cerebral, comprometendo o equilíbrio necessário para a manutenção de funções cognitivas saudáveis. Os efeitos adversos dessas alterações podem amplificar os riscos de deterioração cognitiva, especialmente em contextos de envelhecimento e doenças neurodegenerativas.

Tabela 3. Síntese dos estudos sobre alterações na característica molecular relacionadas ao declínio cognitivo.

Referência	Tipo de estudo / metodologia	Modificação epigenética		Alteração cognitiva
		Característica molecular	Área/Amostra	
Keiser <i>et al.</i> 2024 ²⁵	Experimental pré-clínico Utilização de camundongos para investigar os efeitos do exercício físico na formação de memória e nos mecanismos epigenéticos subjacentes.	Desrepressão no promotor do gene ACVR1C	Hipocampo dorsal	Os camundongos apresentaram uma melhoria na formação de memória de longo prazo.
Wu <i>et al.</i> 2024 ²⁶	Experimental Infecção de camundongos com o vírus H1N1 para investigação do impacto da infecção	Alteração na expressão dos genes BDNF e GRIN2B	Cérebro e Pulmão	Camundongos apresentaram déficit cognitivo, neuroinflamação, alterações na expressão de genes relacionados à cognição.
Giménez-Llort <i>et al.</i> 2020 ²⁷	Experimental Utilização de camundongos para investigação de como a via de sinalização afeta o comportamento ao longo do tempo.	Mutação no gene PDK1 e alterações na expressão de genes	Cérebro	Camundongos apresentaram déficits de memória de trabalho e aumento da ansiedade.
Stephan <i>et al.</i> 2023 ²⁸	Observacional Investigar a relação entre a percepção subjetiva do envelhecimento e a memória episódica mediada por marcadores biológicos.	Presença elevada de biomarcadores	Sangue	Alterações cognitivas observadas relacionadas ao desempenho em memória episódica e à percepção subjetiva do envelhecimento entre adultos mais velhos.

Enquanto a metilação é mais frequentemente associada a prejuízos cognitivos, a acetilação surge como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias

que possam mitigar ou até mesmo reverter o impacto de condições que afetam a função cerebral. As outras alterações epigenéticas, embora menos exploradas, também oferecem insights valiosos para futuros estudos na área.

DISCUSSÃO

A metilação do DNA é um dos mecanismos epigenéticos mais investigados devido ao seu papel na regulação da expressão gênica, especialmente em relação ao envelhecimento e ao declínio cognitivo. Esse processo envolve a adição de grupos metil ao DNA, geralmente nas regiões promotoras de genes, resultando no silenciamento ou na diminuição da expressão gênica. Nas células do sistema nervoso central, essa regulação é essencial para a plasticidade sináptica, aprendizado e memória²⁹.

Contudo, como demonstrado na tabela de resultados, alterações na metilação do DNA estão significativamente ligadas a diversos fatores que contribuem para o declínio cognitivo, como o aumento da idade epigenética, desempenho cognitivo inferior, aparecimento de distúrbios psiquiátricos, etc³⁰.

Os estudos de Beydoun 2020⁹ e Yannatos 2023²² mostram que a poluição, alimentação inadequada e estilo de vida influenciam a metilação do DNA, levando a alterações epigenéticas que contribuem para o declínio cognitivo. Fatores como poluentes, dietas pobres em nutrientes essenciais e estresse crônico afetam diretamente a saúde cerebral.

As desigualdades socioeconômicas e dietas pobres têm sido associadas a alterações epigenéticas que aceleram o envelhecimento biológico e cognitivo³¹. As exposições ambientais, como poluição do ar, alteram padrões de metilação, contribuindo para processos inflamatórios e neurodegenerativos. O sedentarismo também influencia negativamente, reforçando a relação entre estilo de vida e saúde cognitiva³².

A metilação do DNA desempenha um papel fundamental no envelhecimento cerebral e na vulnerabilidade a distúrbios neurodegenerativos. A idade epigenética, que pode ser calculada por meio de padrões específicos de metilação do DNA, tem se mostrado um preditor da saúde cognitiva³¹.

A metilação do DNA está relacionada a alterações epigenéticas que podem impactar o funcionamento cerebral e contribuir para a diminuição da velocidade de processamento e o surgimento de déficits cognitivos. Esse processo também está vinculado ao surgimento de distúrbios psiquiátricos, como depressão e esquizofrenia, e ao comprometimento da memória, indicando que a metilação desempenha um papel importante na saúde mental e no envelhecimento cognitivo³³.

A metilação do DNA pode influenciar o risco genético de transtornos psiquiátricos. Os resultados mostram que alterações na metilação de genes específicos estão associadas a condições como depressão e esquizofrenia. Além disso, a metilação pode interagir com fatores

ambientais, sugerindo um papel significativo nas vias biológicas subjacentes a esses distúrbios²⁹.

Essa alteração epigenética pode contribuir para um ambiente cerebral que, ao longo do tempo, aumenta a suscetibilidade a déficits cognitivos. Por fim, a associação entre metilação do DNA e função cognitiva sugere que intervenções epigenéticas podem ter um potencial terapêutico. Pesquisas sobre a reversão de padrões anormais de metilação, seja por meio de intervenções nutricionais, farmacológicas ou mudanças de estilo de vida, estão se expandindo e podem oferecer novas perspectivas para a prevenção ou diminuição do declínio cognitivo. O artigo observou que a aceleração da idade epigenética, medida pela metilação do DNA, está associada a um aumento no risco de declínio cognitivo³⁴.

A acetilação do DNA é um mecanismo epigenético que tem demonstrado estar associado a efeitos benéficos na expressão gênica e na saúde celular. Este processo envolve a adição de grupos acetil às histonas, proteínas que ajudam a organizar e compactar o DNA no núcleo celular. A acetilação facilita a descompactação da cromatina, o que favorece a ativação de genes, desempenhando um papel crítico em funções como plasticidade sináptica e memória no sistema nervoso central³⁵.

Os artigos de Fraga 2021²³ e Feng 2017²⁴ evidenciam a relação entre a acetilação de histonas e aspectos cognitivos. Especificamente, Fraga 2021²³ destacam que exercícios multimodais em idosos, combinando atividades físicas e

cognitivas, resultaram em melhora de funções metabólicas, alterações epigenéticas que favorecem a expressão de genes associados à neuroplasticidade, melhora de funções cognitivas e promoção da saúde no envelhecimento.

A proteína pp32 atua como inibidora da acetilação, um processo essencial para a regulação epigenética. De acordo com Feng 2017²⁴, o bloqueio da proteína pp32 mostrou-se eficaz em modular a acetilação de histonas, aumentar a expressão de genes relacionados à memória, reduzir os processos neurodegenerativos e melhorar a função cognitiva.

Pesquisas indicam que a acetilação de histonas é essencial para a regulação positiva de genes que são fundamentais para a função cognitiva e a resposta ao estresse. A acetilação está associada ao aumento da expressão de genes neurotróficos, os quais são cruciais para a sobrevivência e a plasticidade neuronal. Esse aumento da expressão gênica pode levar a melhorias significativas na função cognitiva e na adaptação ao ambiente³⁶.

No estudo de Keiser 2024²⁵, foi demonstrado que exercícios físicos promovem a melhora da memória devido à desrepressão de genes relacionados à plasticidade neural, evidenciando o impacto positivo da atividade física na regulação epigenética e na cognição. A desrepressão de genes envolvidos na plasticidade sináptica está associada a uma melhora na cognição^{37,38}. Ambos os estudos mostram que a ativação desses genes promove melhorias no aprendizado e memória, sugerindo que a regulação

epigenética pode ser uma estratégia eficaz para melhorar funções cognitivas e tratar déficits cognitivos.

Na pesquisa de Wu 2024²⁶ observou-se que infecções virais estão associadas a déficits cognitivos, decorrentes de alterações na expressão gênica, mostrando como fatores externos podem modular negativamente a saúde cerebral. As infecções virais como SARS-CoV-2, Zika e HIV afetam negativamente a cognição³⁹. Essas infecções causam inflamação no cérebro, prejudicando a memória e outras funções cognitivas, com o SARS-CoV-2 associados a déficits cognitivos persistentes e o HIV e Zika danificando neurônios por meio de respostas imunológicas exacerbadas.

Portanto, a acetilação do DNA não apenas facilita a ativação de genes relacionados à função cerebral, mas também se associa a melhorias na saúde mental e cognitiva. Isso sugere que intervenções terapêuticas que modulem a acetilação epigenética podem oferecer novas abordagens para promover a saúde cerebral e prevenir o declínio cognitivo³⁵.

CONCLUSÃO

A pesquisa demonstrou que a acetilação de histonas está geralmente associada a efeitos positivos na cognição, pois facilita a expressão de genes essenciais para a plasticidade sináptica e a formação de memória. Em contrapartida, a metilação do DNA tende a causar impactos negativos, especialmente ao suprimir genes relacionados ao desenvolvimento neurológico, contribuindo para o declínio

cognitivo e para distúrbios neurodegenerativos. Esses achados reforçam a importância dos mecanismos epigenéticos no contexto das funções cognitivas e abrem caminho para estudos futuros que visem desenvolver intervenções que favoreçam o equilíbrio epigenético, promovendo a saúde cognitiva.

REFERÊNCIAS

1. Hayward MD, Majmundar MK (eds.). Future Directions for the Demography of Aging. Washington: National Academies Press; 2018. <https://doi.org/10.17226/25064>
2. Gondim AS, Coelho Filho JM, Cavalcanti AA, Roriz Filho JS, Nogueira CB, Peixoto Junior AA, et al. Prevalence of functional cognitive impairment and associated factors in Brazilian community-dwelling older adults. *Dement Neuropsychol* 2017;11:32-9. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-010006>
3. World Health Organization. Dementia (Internet). World Health Organization. 2025 (acessado em 21/09/2024). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis* 2011;29:130-5. <https://doi.org/10.1159/000323874>
5. Liu X, Jiao B, Shen L. The Epigenetics of Alzheimer's Disease: Factors and Therapeutic Implications. *Front Genet* 2018;30:9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00579>
6. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484-96. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00066-1)
7. Pavlou MAS, Outeiro TF. Epigenetics in Parkinson's Disease. *Adv Exp Med Biol* 2017;978:363-90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53889-1_19
8. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* 2010;8:102-6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
9. Beydoun MA, Shaked D, Tajuddin SM, Weiss J, Evans MK, Zonderman AB. Accelerated epigenetic age and cognitive decline among urban-dwelling adults. *Neurology* 2019;94:e613-25. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008756>
10. Gutman D, Rivkin E, Fadida A, Sharvit L, Hermush V, Rubin E, et al. Exceptionally Long-Lived Individuals (ELLI) Demonstrate Slower Aging Rate Calculated by DNA Methylation Clocks as Possible Modulators for Healthy Longevity. *Int J Mol Sci* 2020;21:615. <https://doi.org/10.3390/ijms21020615>

11. Hüls A, Robins C, Conneely KN, Edgar R, De Jager PL, Bennett DA, *et al.* Brain DNA Methylation Patterns in CLDN5 Associated With Cognitive Decline. *Biol Psychiatr* 2022;91:389-98. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.01.015>
12. Puglia MH, Lynch ME, Nance MG, Connelly JJ, Morris JP. DNA methylation of the oxytocin receptor interacts with age to impact neural response to social stimuli. *Front Aging Neurosci* 2023;9:15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1252478>
13. Karlsson IK, Ericsson M, Wang Y, Jylhävä J, Hägg S, Dahl Aslan AK, *et al.* Epigenome-wide association study of level and change in cognitive abilities from midlife through late life. *Clin Epigenetics* 2021;13:85. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01075-9>
14. Liu J, Zhao W, Ware EB, Turner ST, Mosley TH, Smith JA. DNA methylation in the APOE genomic region is associated with cognitive function in African Americans. *BMC Med Genomics* 2018;11:43. <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0363-9>
15. Puigoriol-Illamola D, Martínez-Damas M, Griñán-Ferré C, Pallàs M. Chronic Mild Stress Modified Epigenetic Mechanisms Leading to Accelerated Senescence and Impaired Cognitive Performance in Mice. *International J Mol Sci* 2020;21:1154. <https://doi.org/10.3390/ijms21031154>
16. Starnawska A, Tan Q, McGue M, Mors O, Børglum AD, Christensen K, *et al.* Epigenome-Wide Association Study of Cognitive Functioning in Middle-Aged Monozygotic Twins. *Front Aging Neurosci* 2017;9:413. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00413>
17. Suarez A, Lahti J, Czamara D, Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Andersson S, *et al.* The epigenetic clock and pubertal, neuroendocrine, psychiatric, and cognitive outcomes in adolescents. *Clin Epigen* 2018;10:96. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0528-6>
18. Loeffler-Wirth H, Hopp L, Schmidt M, Zakharyan R, Arakelyan A, Binder H. The Transcriptome and Methylome of the Developing and Aging Brain and Their Relations to Gliomas and Psychological Disorders. *Cells* 2022;11:362. <https://doi.org/10.3390/cells11030362>
19. Vyas CM, Sadreyev RI, Gatchel JR, Kang JH, Reynolds CF, Mischoulon D, *et al.* Pilot Study of Second-Generation DNA Methylation Epigenetic Markers in Relation to Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms in Older Adults. *J Alz Dis* 2023;93:1563-75. <https://doi.org/10.3233/JAD-230093>
20. Raffington L, Schwaba T, Aikins M, Richter D, Wagner GG, Harden KP, *et al.* Associations of socioeconomic disparities with buccal DNA-methylation measures of biological aging. *Clin Epigen* 2023;15:70. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01489-7>
21. Vyas CM, Hazra A, Chang SC, Qiu W, Reynolds CF, Mischoulon D, *et al.* Pilot study of DNA methylation, molecular aging markers and measures of health and well-being in aging. *Transl Psych* 2019;9:1-9. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0446-1>
22. Yannatos I, Stites SD, Boen C, Xie SX, Brown RT, McMillan CT. Epigenetic age and socioeconomic status contribute to racial disparities in cognitive and functional aging between Black and White older

- Americans. MedRxiv 2023;2023.09.29.23296351. <https://doi.org/10.1101/2023.09.29.23296351>
- 23.Fraga I, Weber C, Galiano WB, Iraci L, Wohlgemuth M, Morales G, *et al.* Effects of a multimodal exercise protocol on functional outcomes, epigenetic modulation and brain-derived neurotrophic factor levels in institutionalized older adults: a quasi-experimental pilot study. *Neural Regen Res* 2021;16:2479-85. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.313067>
- 24.Feng Q, Chai GS, Wang ZH, Hu Y, Sun DS, Li XG, *et al.* Knockdown of pp32 Increases Histone Acetylation and Ameliorates Cognitive Deficits. *Front Aging Neurosci* 2017;9:104. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00104>
- 25.Keiser AA, Dong TN, Kramár EA, Butler CW, Chen S, Matheos DP, *et al.* Specific exercise patterns generate an epigenetic molecular memory window that drives long-term memory formation and identifies ACVR1C as a bidirectional regulator of memory in mice. *Nature Comm* 2024;15:3836. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47996-w>
- 26.Wu W, Alexander JS, Booth JL, Miller CA, Metcalf JP, Drevets DA. Influenza virus infection exacerbates gene expression related to neurocognitive dysfunction in brains of old mice. *Immunity Ageing* 2024;21:39. <https://doi.org/10.1186/s12979-024-00447-y>
- 27.Giménez-Llort L, Santana-Santana M, Bayascas JR. The Impact of the PI3K/Akt Signaling Pathway in Anxiety and Working Memory in Young and Middle-Aged PDK1 K465E Knock-In Mice. *Front Behav Neurosci* 2020;14:61. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00061>
- 28.Stephan Y, Sutin AR, Luchetti M, Aschwanden D, Terracciano A. The Mediating Role of Biomarkers in the Association Between Subjective Aging and Episodic Memory. *J Gerontol Psychol Sci Soc Sci* 2023;78:242-52. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbac155>
- 29.Rivas MP, Teixeira ACB, Krepischi ACV. Epigenética: conceito, mecanismos e impacto em doenças humanas. *Gen Esc* 2019;14:14-25. <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2019.311>
- 30.Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I, Baumgärtner W, Geffers R, *et al.* Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function. *J Neurosci* 2018;38:3060-80. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1740-17.2018>
- 31.Soto-Palma C, Niedernhofer LJ, Faulk CD, Dong X. Epigenetics, DNA damage, and aging. *J Clin Invest* 2022;132:e158446. <https://doi.org/10.1172/JCI158446>
- 32.Alegría-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and Lifestyle. *Epigenomics* 2011;3:267-77. <https://doi.org/10.2217/epi.11.22>
- 33.Liu C, Jiao C, Wang K, Yuan N. DNA methylation and psychiatric disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;157:175-232. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.01.006>
- 34.Gampawar P, Veeranki SPK, Petrovic KE, Schmidt R, Schmidt H. Epigenetic age acceleration is related to cognitive decline in the elderly:

- results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Transl Psychiatry* 2025;15:52. <https://doi.org/10.1111/pcn.13793>
35. Peixoto L, Abel T. The Role of Histone Acetylation in Memory Formation and Cognitive Impairments. *Neuropsychopharmacol* 2012;38:62-76. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.86>
36. Wu X, Chen PS, Dallas S, Wilson B, Block ML, Wang CC, *et al*. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. *Intern J Neuropsychopharmacol* 2008;11:1123-34. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009024>
37. Soles LV, Shi Y. Crosstalk Between mRNA 3'-End Processing and Epigenetics. *Front Gen* 2021;12:637705. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.637705>
38. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pinilla F. Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;80:443-56. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.012>
39. Balnis J, Madrid A, Hogan KJ, Drake LA, Adhikari A, Vancavage R, *et al*. Persistent blood DNA methylation changes one year after SARS-CoV-2 infection. *Clin Epigen* 2022;14:94. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01313-8>