

ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NO ENVELHECIMENTO: IMPLICAÇÕES PARA A FRAGILIDADE E DECLÍNIO FUNCIONAL

Eduardo Andraus Barbosa¹, Isabelle Martins e Silva², Ian Gabriel Horácio de Arruda³

isabelleaju@gmail.com

RESUMO

O envelhecimento é um processo biológico multifatorial caracterizado por alterações progressivas na função celular e sistêmica, resultando em maior vulnerabilidade a desfechos adversos. Entre os mecanismos envolvidos, as modificações epigenéticas têm emergido como determinantes centrais na regulação da expressão gênica ao longo da vida.

Nesse contexto, a fragilidade configura-se como uma síndrome clínica associada à redução da reserva fisiológica e ao aumento da suscetibilidade a estressores, frequentemente acompanhada de declínio funcional. Evidências recentes indicam que alterações epigenéticas, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs, desempenham papel relevante na fisiopatologia dessa condição.

O presente estudo tem como objetivo analisar as principais alterações epigenéticas associadas ao envelhecimento e suas implicações na fragilidade e no declínio funcional. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, baseada em estudos publicados entre 2015 e 2024, indexados na PubMed.

Os resultados evidenciam que a desregulação epigenética contribui para processos como inflamação crônica, disfunção mitocondrial e sarcopenia, fatores diretamente relacionados à fragilidade.

Conclui-se que a compreensão dos mecanismos epigenéticos pode favorecer o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais precisas, representando um campo promissor na medicina geriátrica.

Palavras-chave: epigenética; envelhecimento; fragilidade; declínio funcional; regulação gênica.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional configura-se como uma das principais transformações demográficas contemporâneas, estando associado ao aumento da expectativa de vida e à transição epidemiológica global. Esse processo resulta em maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e síndromes geriátricas, impondo desafios significativos aos sistemas de saúde (HOOGENDIJK et al., 2019). Nesse cenário, a fragilidade destaca-se como uma condição clínica de elevada relevância, caracterizada pela diminuição da reserva fisiológica e pelo aumento da vulnerabilidade a estressores.

A fragilidade representa uma síndrome multifatorial, resultante da interação entre fatores biológicos, clínicos e ambientais, que culminam na redução da capacidade adaptativa do organismo. Diferentemente do envelhecimento fisiológico, essa condição está associada a maior risco de desfechos adversos, incluindo quedas, hospitalizações, incapacidade funcional e mortalidade (HOOGENDIJK et al., 2019; CESARI et al., 2016).

Nos últimos anos, avanços na biologia molecular têm evidenciado o papel das alterações epigenéticas como mecanismos centrais na regulação do envelhecimento. Essas modificações não envolvem alterações na sequência do DNA, mas influenciam a expressão gênica de forma dinâmica e potencialmente reversível, sendo fortemente impactadas por fatores ambientais e comportamentais ao longo da vida (SEN et al., 2016).

Entre os principais mecanismos epigenéticos, destacam-se a metilação do DNA, as modificações de histonas e a regulação por microRNAs, que atuam de maneira integrada na modulação da atividade gênica (PAL; TYAGI, 2019). Alterações nesses processos têm sido associadas ao envelhecimento celular, à inflamação crônica de baixo grau e a alterações metabólicas, contribuindo para a perda progressiva da homeostase.

Nesse contexto, a fragilidade pode ser compreendida como uma manifestação clínica resultante, em parte, da desregulação epigenética associada ao envelhecimento. A interação entre alterações epigenéticas, inflamação crônica e sarcopenia reforça o caráter multifatorial dessa síndrome (CESARI et al., 2016).

Além disso, evidências recentes indicam que modificações epigenéticas estão envolvidas na regulação de processos fundamentais, como resposta inflamatória, metabolismo energético e manutenção da massa muscular, fatores diretamente relacionados ao declínio funcional observado em idosos frágeis (HOOGENDIJK et al., 2019).

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos epigenéticos, ainda persistem lacunas importantes quanto à sua aplicabilidade na prática clínica, especialmente no que se refere à identificação de biomarcadores confiáveis e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas (PAL; TYAGI, 2019). A complexidade das interações biológicas envolvidas representa um desafio adicional.

Diante desse cenário, torna-se essencial aprofundar a análise das alterações epigenéticas associadas ao envelhecimento e compreender suas implicações na fragilidade e no declínio funcional, com vistas ao desenvolvimento de abordagens mais precisas e eficazes na atenção à saúde do idoso.

OBJETIVO

Analisar criticamente as principais alterações epigenéticas associadas ao envelhecimento e suas implicações na fisiopatologia da fragilidade e do declínio funcional.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, com foco na análise dos mecanismos epigenéticos associados ao envelhecimento e suas implicações na fragilidade e no declínio funcional.

A busca foi realizada na base de dados PubMed, selecionada por sua relevância na indexação de literatura biomédica de alto impacto. Foram incluídos artigos publicados entre 2016 e 2024, a fim de garantir a atualidade das evidências científicas. Foram utilizados os descritores em língua inglesa “epigenetics”, “aging”, “frailty” e “functional decline”, combinados por operadores booleanos (AND, OR), de modo a ampliar a sensibilidade da busca.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos originais, revisões sistemáticas e artigos de revisão narrativa com relevância científica e pertinência temática. Foram excluídos estudos com baixa qualidade metodológica, duplicados ou que não abordassem diretamente a relação entre alterações epigenéticas e envelhecimento. A análise dos estudos foi realizada de forma crítica e integrativa, com ênfase na identificação dos principais mecanismos epigenéticos envolvidos e sua correlação com os processos fisiopatológicos da fragilidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As alterações epigenéticas desempenham papel central no processo de envelhecimento, atuando como mediadoras entre fatores ambientais, estilo de vida e regulação da expressão gênica. Diferentemente das alterações genéticas, essas modificações são dinâmicas e potencialmente reversíveis, o que as torna particularmente relevantes na compreensão das síndromes geriátricas (SEN et al., 2016; PAL; TYAGI, 2019).

Entre os principais mecanismos epigenéticos, destaca-se a metilação do DNA, que sofre alterações progressivas ao longo do envelhecimento. Esse processo está associado tanto à hipometilação global, relacionada à instabilidade genômica, quanto à hipermetilação de regiões promotoras específicas, resultando na repressão de genes essenciais para a manutenção da homeostase celular (PAL; TYAGI, 2019; FIELD et al., 2018). Essas alterações constituem a base do denominado “relógio epigenético”, que tem sido proposto como marcador biológico do envelhecimento e potencial preditor de fragilidade (JYLHÄVÄ; PEDERSEN; HÄGG, 2017).

No contexto da fragilidade, a desregulação epigenética está intimamente associada ao desenvolvimento de inflamação crônica de baixo grau, fenômeno frequentemente descrito como *inflammaging*. Esse estado inflamatório persistente contribui para a ativação de vias catabólicas, promovendo degradação muscular, disfunção imunológica e comprometimento funcional (CESARI et al., 2016; FRANCESCHI et al., 2018).

Além disso, modificações de histonas desempenham papel relevante na regulação da estrutura da cromatina, influenciando a acessibilidade do DNA e a expressão gênica. Alterações nesses mecanismos têm sido associadas à redução da plasticidade celular e ao

acúmulo de danos moleculares, fatores que contribuem para o declínio funcional observado no envelhecimento (SEN et al., 2016; BOOTH; BRUNET, 2016).

Os microRNAs também emergem como importantes reguladores epigenéticos no envelhecimento. Esses pequenos RNAs não codificantes atuam na regulação pós-transcricional da expressão gênica, influenciando processos como inflamação, metabolismo energético e diferenciação celular. Evidências recentes indicam que a desregulação de microRNAs está associada à sarcopenia e à perda de funcionalidade em idosos (HE et al., 2020).

A interação entre esses mecanismos epigenéticos e alterações metabólicas contribui para a disfunção mitocondrial, um dos principais pilares do envelhecimento celular. A redução da eficiência energética e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio intensificam o estresse oxidativo, agravando o dano celular e promovendo a progressão da fragilidade (SUN; YOULE; FINKEL, 2016).

Do ponto de vista clínico, a fragilidade pode ser compreendida como a manifestação fenotípica de um processo biológico complexo, no qual alterações epigenéticas desempenham papel estruturante. A integração entre inflamação crônica, sarcopenia e disfunção metabólica reforça o caráter sistêmico dessa condição (HOOGENDIJK et al., 2019).

Nesse sentido, o avanço no entendimento dos mecanismos epigenéticos tem impulsionado a busca por biomarcadores capazes de prever o risco de fragilidade e declínio funcional. O uso de assinaturas epigenéticas, como padrões de metilação do DNA, tem se mostrado promissor na identificação precoce de indivíduos em risco (JYLHÄVÄ; PEDERSEN; HÄGG, 2017).

Entretanto, apesar desses avanços, a aplicabilidade clínica dessas ferramentas ainda é limitada. A heterogeneidade dos métodos, a variabilidade interindividual e a influência de fatores ambientais dificultam a padronização de biomarcadores epigenéticos (FRANCESCHI et al., 2018).

Além disso, embora as modificações epigenéticas sejam potencialmente reversíveis, as estratégias terapêuticas capazes de modular esses mecanismos ainda se encontram em fase inicial de desenvolvimento. Intervenções como atividade física, dieta e modulação farmacológica têm sido investigadas como possíveis moduladores epigenéticos, porém ainda carecem de evidências robustas em populações idosas (BOOTH; BRUNET, 2016).

Dessa forma, os achados reforçam que a fragilidade não deve ser compreendida apenas como uma condição clínica isolada, mas como resultado de interações complexas entre fatores moleculares, celulares e sistêmicos. Nesse contexto, os mecanismos epigenéticos assumem papel central, representando uma interface promissora entre biologia do envelhecimento e prática clínica.

CONCLUSÃO

As alterações epigenéticas desempenham papel central no processo de envelhecimento, atuando como moduladoras da expressão gênica e influenciando diretamente a homeostase celular. Mecanismos como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs estão intimamente associados ao desenvolvimento da fragilidade e do declínio funcional, evidenciando a natureza multifatorial dessa condição.

A interação entre desregulação epigenética, inflamação crônica, disfunção mitocondrial e sarcopenia reforça que a fragilidade representa uma manifestação clínica de alterações biológicas acumuladas ao longo do envelhecimento. Nesse contexto, a identificação de padrões epigenéticos surge como estratégia promissora para o desenvolvimento de biomarcadores e intervenções mais precoces e direcionadas.

Entretanto, limitações relacionadas à heterogeneidade dos estudos e à ausência de padronização metodológica ainda restringem sua aplicação clínica. Dessa forma, o avanço das pesquisas nessa área é fundamental para a consolidação de abordagens mais eficazes, contribuindo para a promoção de um envelhecimento mais saudável e funcional.

REFERÊNCIAS FINAIS

BOOTH, L. N.; BRUNET, A. The aging epigenome. *Molecular Cell*, Cambridge, v. 62, n. 5, p. 728–744, 2016.

CESARI, M. et al. Frailty: an emerging public health priority. *Journal of the American Medical Directors Association*, New York, v. 17, n. 3, p. 188–192, 2016.

FIELD, A. E. et al. DNA methylation clocks in aging: categories, causes, and consequences. *Genome Biology*, London, v. 19, n. 1, p. 1–13, 2018.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging and ‘Garb-aging’. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Amsterdam, v. 29, n. 9, p. 623–633, 2018.

HE, B. et al. MicroRNAs in aging and age-related diseases. *Aging Cell*, Oxford, v. 19, n. 4, e13190, 2020.

HOOGENDIJK, E. O. et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet*, London, v. 394, n. 10206, p. 1365–1375, 2019.

JYLHÄVÄ, J.; PEDERSEN, N. L.; HÄGG, S. Biological age predictors. *EBioMedicine*, London, v. 21, p. 29–36, 2017.

PAL, S.; TYAGI, T. Epigenetics of aging. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, Taipei, v. 10, n. 1, p. 1–5, 2019.

SEN, P. et al. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell*, Cambridge, v. 166, n. 4, p. 822–839, 2016.

SUN, N.; YOULE, R. J.; FINKEL, T. The mitochondrial basis of aging. *Molecular Cell*, Cambridge, v. 61, n. 5, p. 654–666, 2016.