

**Hércules Rezende Freitas**

*Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e pela Universidade De Coimbra.*

**Arthur de Sá Coêlho Vaz**

*Graduando em Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro*



# NEURODESCOBERTAS

## NEUROCIÊNCIAS & SOCIEDADE

*“O salto tecnológico recente veio com a construção do primeiro “atlas” tridimensional de metabólitos no hipocampo humano (...).”*

*“(...) exercícios de resistência não beneficiam apenas o corpo, mas recalibram vias energéticas nobres do córtex pré-frontal”*



## Metabolômica: uma nova ciência para o estudo do envelhecimento cerebral

### METABOLÔMICA E O ENVELHECIMENTO DO CÉREBRO

Quando Roger Williams trouxe, na década de 1940, o conceito de “impressões digitais metabólicas” nos fluidos corporais, poucos imaginaram que esse tópico se tornaria uma das fronteiras mais vibrantes da neurociência moderna. Hoje, com espectrômetros de massa que cabem em bancadas e algoritmos de aprendizado de máquina capazes de ordenar milhões de picos químicos, a metabolômica passou de curiosidade histórica a ferramenta central para compreender como o cérebro envelhece (WILLIAMS; KIRBY, 1948).

Para capturar essas assinaturas bioquímicas do tempo, os pesquisadores coletam pequenas amostras de soro, líquido cefalorraquidiano ou até mesmo micro-punções de tecido cortical, extraem os metabólitos com solventes orgânicos e os separam em fases cromatográficas que alimentam espectrômetros de massa de alta resolução capazes de registrar diferenças de massa menores que um milionésimo de Dalton; o trem de impulsos resultante, um mar de picos que lembra a gravação de um sismógrafo, é então deconvoluído por algoritmos que alinham variações de retenção, removem ruído e atribuem fórmulas químicas a cada fragmento com base em bancos de dados de produto-íon e modelos de predição de isótopos (Figura 1).

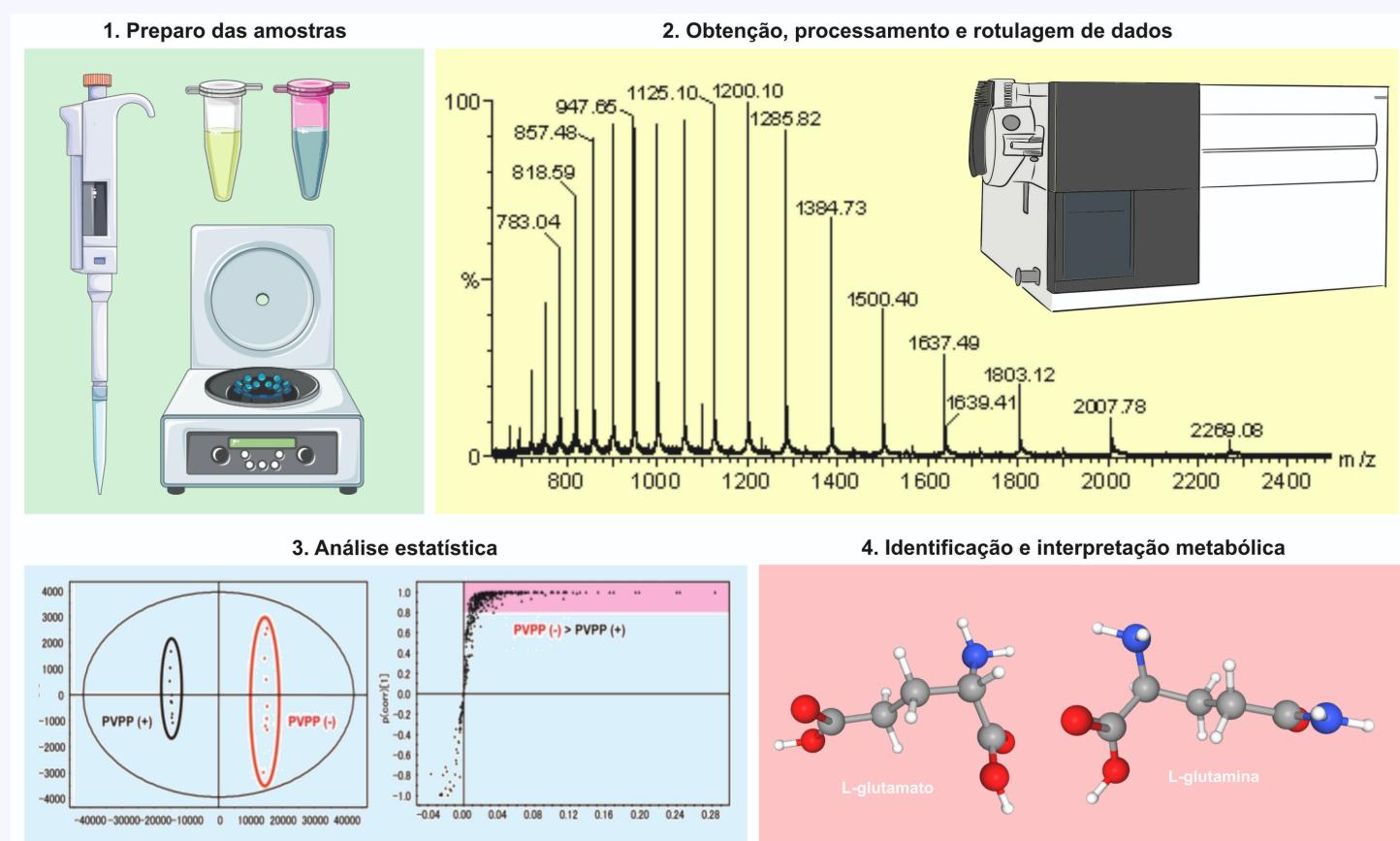
Sobre esse mapa de milhares de compostos, redes metabólicas são reconstruídas para revelar gargalos em vias como ciclo do ácido cítrico,  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa ou metabolismo da serina-glicina, cujas disfunções aparecem consistentemente em cérebros idosos. Quando tais perfis são rastreados longitudinalmente, com coortes acompanhadas por dez anos ou mais, é possível associar a queda gradual de neurotransmissores excitatórios, o acúmulo de ceramidas pró-inflamatórias e o desbalanço do NAD<sup>+</sup> a declínios específicos de desempenho em testes de memória de trabalho ou velocidade de processamento. A mesma plataforma ainda permite experimentos de rastreamento com isótopos estáveis, nos quais <sup>13</sup>C-glicose ou <sup>15</sup>N-glutamina revelam, em tempo real, como a flexibilidade metabólica muda quando astrócitos de indivíduos

octogenários passam a oxidar mais aminoácidos para compensar a perda de eficiência mitocondrial.

Dessa forma, a metabolômica não só descreve o que se altera com a idade, mas oferece alvos mecanísticos, como a modulação da relação NAD<sup>+</sup>/NADH ou a atenuação do transporte de acilcarnitinas, que podem ser testados em intervenções farmacológicas ou dietéticas voltadas a prolongar a saúde cerebral.

## NEURO DESCOBERTAS

O salto tecnológico recente veio com a construção do primeiro “atlas” tridimensional de metabólitos no hipocampo humano, obtido por inteligência artificial que integra espectrometria de massas por imagem,



**Figura 1 - Fluxograma de trabalho envolvido na análise metabolômica.** A figura ilustra o fluxo analítico de um experimento de metabolômica baseada em espectrometria de massas, dividido em quatro etapas principais. Primeiro, realiza-se o preparo das amostras biológicas, com extração dos metabólitos por métodos como centrifugação e precipitação de proteínas, garantindo estabilidade química e compatibilidade com o equipamento analítico. Em seguida, os extratos são analisados por espectrometria de massas, produzindo espectros complexos que passam por processamento digital, com etapas como alinhamento, normalização e rotulagem dos sinais detectados. Na terceira etapa, os dados são submetidos a análises estatísticas multivariadas, como PCA ou PLS-DA, para identificar padrões que distinguem os grupos experimentais e apontar os metabólitos diferencialmente expressos. Por fim, esses metabólitos são identificados com base em bancos de dados e fragmentação MS/MS e interpretados dentro do contexto bioquímico, como exemplificado pelas estruturas de L-glutamato e L-glutamina, permitindo a compreensão de alterações metabólicas associadas à condição investigada. Fonte: autores.

ressonância magnética nuclear e reconstruções computacionais em alta resolução. O trabalho, publicado em *Nature Metabolism* em abril de 2025, mostrou que regiões sinápticas críticas concentram derivados da glicose diferentes dos observados em áreas de mielina, e que a assimetria metabólica se acentua após os 60 anos (MA et al., 2025).

Outra descoberta de 2025 conecta cérebro e músculos de forma inédita. Pesquisadores taiwaneses analisaram, no mesmo indivíduo, proteínas e metabólitos circulantes e identificaram uma assinatura precoce de fragilidade física que também prenuncia declínio cognitivo. Entre os marcadores, destacam-se fosfatidicolinas ligadas a carnitininas, cuja redução antecede a perda de massa magra e a diminuição de velocidade de processamento mental (HUANG et al., 2025). O achado reforça a ideia de que exercícios de resistência não beneficiam apenas o corpo, mas recalibram vias energéticas nobres do córtex pré-frontal.

Os avanços metodológicos incluem estudos de associação genômica que já mapearam mais de duzentos loci ligados à concentração de metabólitos no líquido cefalorraquídiano. Essas variantes, muitas das quais em genes de transporte de glicose e de síntese de lipídeos, explicam por que algumas pessoas acumulam metabólitos tóxicos décadas antes de qualquer sintoma clínico (WANG et al., 2024). Com isso, passa a ser viável preditor poligênico que incorpore não só DNA, mas o retrato químico instantâneo do cérebro.

Intervenções dietéticas também ganharam respaldo robusto. Um ensaio de 2024 mostrou que a dieta mediterrânea cetogênica reduz ceramidas pró-inflamatórias no soro e no liquor, ao mesmo tempo em que eleva corpos cetônicos usados como combustível alternativo pelos neurônios envelhecidos. O efeito bioquímico veio acompanhado de melhora em testes de memória verbal após apenas três meses de adesão (SCHWEICKART et al., 2024).

Em paralelo, análises de pacientes com comprometimento cognitivo leve revelaram que picos de desbalanço entre metabólitos oxidativos e anti-inflamatórios predizem a transição para doença de Alzheimer com até 80 % de acurácia, superando marcadores tradicionais de proteína beta-amiloide isolada (AHMAD et al., 2024). A própria relação causal começa a ser decifrada: um estudo de randomização mendeliana indica que variações genéticas que elevam determinados eicosanoïdes no liquor aumentam o risco de Parkinson, esclerose múltipla e esclerose lateral

amiotrófica, sugerindo alvos farmacológicos comuns (ZHANG et al., 2024).

Para lidar com séries temporais de centenas de metabólitos, estatísticos propuseram, este ano, modelos conjuntos que integram curvas de longo prazo e desfechos clínicos como mortalidade. Aplicados a famílias longevas, esses modelos revelaram que a queda gradual de lisofosfatidicolinas, antes vista como consequência, na verdade antecipa eventos cardiovasculares e cognitivos (ARBEEV et al., 2025). Tais ferramentas matemáticas transformam big data em cronogramas individuais, nos quais é possível simular o efeito de um novo fármaco ou de mudanças de estilo de vida.

## IMPACTOS PARA A SOCIEDADE

Essas descobertas realçam três implicações práticas. Primeiro, rastrear metabólitos em tempo real pode antecipar, em anos, o diagnóstico de demência e orientar intervenções personalizadas, reduzindo custos com internações prolongadas. Segundo, políticas públicas de alimentação, do subsídio a azeites de oliva à rotulagem de açúcares ocultos, ganham respaldo bioquímico sólido ao demonstrar que dietas específicas modulam vias metabólicas cerebrais. Terceiro, o diálogo entre dados genéticos e metabólicos abre caminho para fármacos de precisão, que bloqueiem apenas as cascadas bioquímicas propensas a falhar em cada subgrupo populacional.

Além disso, a descoberta de uma assinatura bioquímica compartilhada entre o envelhecimento cerebral e a fragilidade física, por meio da metabolômica, amplifica o campo da prevenção integral. Com a possibilidade de que o declínio cognitivo e a perda de massa muscular possuam origens metabólicas comuns, os estudos destacam a importância de intervenções no estilo de vida, o que endossa o respaldo de políticas públicas que incentivem a prática regular de exercícios de resistência para manutenção da saúde corporal e mental.

Ainda restam desafios: padronizar amostras, democratizar equipamentos caros e treinar profissionais para interpretar redes complexas de metabólitos. Mas o cenário é otimista: ao derrubar a barreira entre laboratório e clínica, a metabolômica desenha um futuro em que envelhecer pode significar acumular memórias, não perdê-las.

## REFERÊNCIAS

AHMAD, S.; YANG, W.; ORELLANA, A.; FRÖLICH, L.; DE ROJAS, I.; CANO, A.; BOADA, M.; HERNÁNDEZ, I.; HAUSNER, L.; HARMS, A. C.; BAKKER, M. H. M.; CABRERA-SOCORRO, A.; AMIN, N.; RAMÍREZ, A.; RUIZ, A.; VAN DUIJN, C. M.; HANKEMEIER, T. Association of oxidative stress and inflammatory metabolites with Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 171, 2024.

ARBEEV, K. G.; BAGLEY, O.; UKRAINTSEVA, S. V.; KULMINSKI, A.; STALLARD, E.; SCHWAIGER-HABER, M.; PATTI, G. J.; GU, Y.; YASHIN, A. I.; PROVINCE, M. A. Methods for joint modeling of longitudinal omics data and time-to-event outcomes: applications to lysophosphatidylcholines in connection to aging and mortality in the Long Life Family Study. *Aging*, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 1221–1260, 2025.

HUANG, Y.-L.; CHANG, W.-J.; HUANG, C.-H.; LIN, C.-H.; PENG, L.-N.; CHUNG, C.-P.; CHEN, L.-K.; LEE, W.-J. Proteo-metabolomic insights for early dual physical and cognitive impairments: A search for biomarkers of healthy aging based on muscle-brain crosstalk. *Aging Cell*, [s. l.], v. 24, n. 3, p. e14407, 2025.

MA, X.; SHEDLOCK, C. J.; MEDINA, T.; RIBAS, R. A.; CLARKE, H. A.; HAWKINSON, T. R.; DANDE, P. K.; GOLAMARI, H. K. R.; WU, L.; ZIANI, B. E.; BURKE, S. N.; MERRITT, M. E.; VANDER KOOI, C. W.; GENTRY, M. S.; YADAV, N. N.; CHEN, L.; SUN, R. C. AI-driven framework to map the brain metabolome in three dimensions. *Nature Metabolism*, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 842–853, 2025.

SCHWEICKART, A.; BATRA, R.; NETH, B. J.; MARTINO, C.; SHENHAV, L.; ZHANG, A. R.; SHI, P.; KARU, N.; HUYNH, K.; MEIKLE, P. J.; SCHIMMEL, L.; DILMORE, A. H.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H.; BLACH, C.; DORRESTEIN, P. C.; KNIGHT, R.; ALZHEIMER'S GUT MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM; CRAFT, S.; KADDURAH-DAOUK, R.; KRUMSIEK, J. Serum and CSF metabolomics analysis shows Mediterranean Ketogenic Diet mitigates risk factors of Alzheimer's disease. *Npj Metabolic Health and Disease*, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 15, 2024.

WANG, C.; YANG, C.; WESTERN, D.; ALI, M.; WANG, Y.; PHUAH, C.-L.; BUDDE, J.; WANG, L.; GORIJALA, P.; TIMSINA, J.; RUIZ, A.; PASTOR, P.; FERNANDEZ, M. V.; DOMINANTLY INHERITED ALZHEIMER NETWORK (DIAN); ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI); PANYARD, D. J.; ENGELMAN, C. D.; DEMING, Y.; BOADA, M.; CANO, A.; GARCIA-GONZALEZ, P.; GRAFF-RADFORD, N. R.; MORI, H.; LEE, J.-H.; PERRIN, R. J.; IBANEZ, L.; SUNG, Y. J.; CRUCHAGA, C. Genetic architecture of cerebrospinal fluid and brain metabolite levels and the genetic colocalization of metabolites with human traits. *Nature Genetics*, [s. l.], v. 56, n. 12, p. 2685–2695, 2024.

WILLIAMS, R. J.; KIRBY, H. Paper Chromatography Using Capillary Ascent. *Science (New York, N.Y.)*, [s. l.], v. 107, n. 2784, p. 481–483, 1948.

ZHANG, J.; ZHANG, X.; XIAO, B.; OUYANG, J.; WANG, P.; PENG, X. Mendelian randomization study of causal link from Cerebrospinal fluid metabolomics to neurodegenerative diseases. *Neurogenetics*, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 15, 2024.

## FINANCIAMENTO

Hércules Rezende Freitas recebeu apoio do edital 2024/2025 do Programa de Bolsas para Jovens Professores e Pesquisadores de Universidades da América Latina, Grupo Coimbra, bem como da Tess Research Foundation (TRF, EUA), por meio da bolsa Early-Career Investigator Research Grant, 2022/2023.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores deste artigo, declaram não possuir conflitos de interesse de ordem pessoal, financeira, comercial, política ou acadêmica, relacionados a produção e elaboração dos conteúdos e pesquisas de sua autoria, aqui apresentados.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio do Programa de Iniciação Científica em Pesquisa Médica (PINC), que incentiva e possibilita a participação formal de discentes de medicina em projetos de pesquisa na Faculdade de Ciências Médicas da UERJ.

*Artigo aceito em 11 de setembro de 2025.*