



ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NO ENVELHECIMENTO: O PROCESSO DE IMUNOSSENESCÊNCIA

GISELE KARLEC JACOBS; ALICE ESTIVALETE PENNO; GABRIELA TAGLIAPIETRA HARTMANN

RESUMO

Introdução: O processo de envelhecimento constitui uma das maiores preocupações da sociedade moderna, sobretudo devido ao rápido crescimento da população idosa em relação aos demais grupos etários. Sob o caráter biológico, dentre os sistemas do organismo, um dos que mais sofre efeito dessa transformação é o imunológico, trazendo à tona a discussão acerca da imunossenescência, caracterizada por disfunções do sistema imunitário relacionadas com a idade que contribuem para uma maior incidência de doenças infecciosas ou mesmo crônico-degenerativas por um decréscimo na efetividade da ação de defesa contra antígenos. **Metodologia:** Revisão bibliográfica qualitativa com as bases de dados UpToDate e PubMed, realizada a partir de dezembro de 2023 por meio de artigos selecionados a partir de 2008. **Objetivo:** Elucidar o processo de imunossenescência e resumir os principais mecanismos que atuam no envelhecimento do sistema imunológico. **Resultados:** O estresse oxidativo, o inflamming, a involução do timo, a diminuição do “pool” leucocitário e o encurtamento dos telômeros se apresentam como as principais vias responsáveis pela deficiência imunológica ocorrida com o envelhecimento. O sistema imunológico é a principal via de defesa do organismo, sendo composto essencialmente de duas vias - a imunidade inata e a imunidade adaptativa que, com o tempo, acumulam mutações que atuam essencialmente na redução das funções celulares. Cabe mencionar que as mudanças que ocorrem durante o processo de envelhecimento são multifatoriais (social, comportamental, fisiológica, morfológica, celular e molecular), influenciando a longevidade humana e o perfil do envelhecimento, o qual está intrinsecamente ligado a genética, cuidados com saúde geral, estilo de vida, características psicológicas e comportamentais experimentadas ao longo da vida. **Conclusão:** Nesse viés, a revisão é realizada a fim de atuar na área de medicina preventiva e, por meio da explicação desses mecanismos, promover a busca de alternativas que atenuem esse processo e garantam melhor qualidade de vida e longevidade à população idosa.

Palavras-chave: Sistema imunológico; Doenças; Idosos; Alterações fisiológicas; Saúde

1 INTRODUÇÃO

Torna-se evidente a relevância que a população idosa tem adquirido ao longo das últimas décadas em virtude do aumento da expectativa de vida e da maior atuação dessa faixa etária na sociedade em diversos campos. Nessa perspectiva, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2050 existirá um total de dois bilhões de pessoas com mais de sessenta anos (MACENA et al., 2018). Sendo que, até 2025, o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos (LIMA, 2016). Esse aumento do número de idosos pode gerar um relevante

impacto socioeconômico no país, como já se tem observado em outros lugares do mundo, visto que a maioria dos idosos atinge a terceira idade com morbidades associadas (ALVES, 2019).

Assim, em vista de garantir maior longevidade e melhor qualidade de vida aos idosos, o termo “imunossenescência” tem ganhado destaque em publicações, sendo caracterizado como disfunções do sistema imunitário relacionadas com a idade que contribuem para uma maior incidência de doenças infecciosas ou mesmo crônico-degenerativas por um decréscimo na efetividade da ação de defesa contra antígenos (LIMA, 2016). As razões para isso ultrapassam a cronologia e apontam para a atuação da medicina preventiva, com o fito de promover qualidade de vida à população idosa que, conforme supracitado, continua a crescer (LEAL et al., 2022).

Dessa forma, o presente estudo objetiva, por meio de revisão bibliográfica, obter melhor entendimento sobre os mecanismos e suas correlações que aceleram as disfunções do sistema imune no envelhecimento com o intuito de permitir intervenções terapêuticas que previnem, ou retardam, o aparecimento de doenças vinculadas à idade e, assim, minimizar limitações induzidas pela imunossenescência.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa com as bases de dados UpToDate e PubMed, realizada a partir de dezembro de 2023. Foram utilizados os descritores “idosos”, “imunidade”, “imunossenescência” e “fisiologia”. Como critérios de inclusão: texto completo disponível; em inglês ou português; publicados nos anos de 2008 a 2022; coerência de informação. Como critérios de exclusão: artigos incompletos ou indisponíveis; fora do período estabelecido; sem os descritores estabelecidos. Foram escolhidos 15 artigos, dentre os quais 6 entraram nos critérios de inclusão e coerência do trabalho e estão presentes nesta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A principal característica do sistema imunológico reside na capacidade de reconhecer e reagir aos mais variados tipos de agentes endógenos ou exógenos com os quais é feito contato ao longo da vida. Apesar da enorme plasticidade do sistema imune, mesmo em organismos idosos, os órgãos linfóides são afetados pelos mesmos mecanismos biológicos responsáveis pela perda de atividade funcional de células de diferentes tecidos. Dentre eles, o estresse oxidativo, a involução do timo, a diminuição do “pool” leucocitário e o encurtamento dos telômeros são os principais causadores da diminuição do repertório imunológico relacionado à idade, em processo denominado senescência celular replicativa (ESQUENAZI, 2008).

O deterioramento do sistema de defesa em idosos é uma das possíveis causas da suscetibilidade a doenças, essencialmente quando relacionadas ao campo das doenças infecciosas, aumentando a morbidade e a mortalidade nesse segmento populacional (MACENA et al., 2018). Quando a homeostase é perdida, reduz-se a capacidade de adaptação do indivíduo às agressões internas e externas, acarretando, assim, sua maior vulnerabilidade. (ESQUENAZI, 2008).

O SISTEMA IMUNOLÓGICO E AS VIAS DE AGRESSÃO

O sistema imunológico é composto essencialmente de duas vias - a imunidade inata e a imunidade adaptativa. A imunidade inata se apresenta como a inicial linha de defesa do organismo, sem especificidade de resposta - as células dendríticas são especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos. Os neutrófilos são sensíveis a agentes quimiotáticos e substâncias liberadas pelos mastócitos e basófilos. Os macrófagos são

fagócitos eficientes e as células NK são importantes na linha de defesa inespecífica. Além desta via, há ainda a imunidade adaptativa, a qual é desenvolvida a partir do contato com o antígeno, pois os mecanismos de defesa desta imunidade só são criados a partir de uma prévia exposição. Essa imunidade é específica visto que possui como células efetoras os linfócitos B e T que geram memória imunológica a partir do agente estimulante (MACENA et al., 2018).

Segundo pesquisas, com o avanço da idade, não ocorre necessariamente um declínio inevitável das funções imunes, mas um rearranjo ou a adaptação do sistema imune, para adequar o organismo que foi exposto a diferentes patógenos ao longo da vida. Dependendo desse rearranjo ou da adaptação ser bem-sucedida o idoso pode chegar à longevidade com qualidade de vida ou, caso contrário, apresentar doenças crônicas (ALVES e BUENO, 2019).

Cabe mencionar que as mudanças que ocorrem durante o processo de envelhecimento são multifatoriais (social, comportamental, fisiológica, morfológica, celular e molecular), influenciando a longevidade humana e o perfil do envelhecimento, o qual está intrinsecamente ligado a genética, cuidados com saúde geral, estilo de vida, características psicológicas e comportamentais experimentadas ao longo da vida (LEAL et al., 2022).

Estudos acerca da resposta imune inata mostram que numericamente, seus componentes - neutrófilos, monócitos, células dendríticas e Natural Killer (NK) - estão preservados em idosos saudáveis, contudo, a atividade funcional dessas células aparece comprometida em diferentes situações (ESQUENAZI, 2008). Essa alteração é principalmente vinculada às células dendríticas, as quais relacionam a imunidade inata com a imunidade adaptativa. Com a imunossenescência, essas células apresentam uma menor eficiência na apresentação de antígeno ocasionando uma redução na estimulação dos linfócitos T e na produção de citocinas. Assim, a diminuição da expressão das moléculas de superfície reduz a eficácia da ativação no sistema imunológico fazendo com as respostas sejam tardias e com menor intensidade. (MACENA, 2018). A maturação de células dendríticas ser defeituosa em indivíduos idosos é atribuída a alterações redox em consequência da diminuição de glutathione, um importante aminoácido endógeno com função antioxidante (ESQUENAZI, 2008).

Convém ressaltar que todas as células do sistema imune são provenientes de células tronco precursoras, as quais podem se diferenciar ao longo da vida no processo de hematopoiese. Somado a isso, é presente nessas células uma intensa atividade da telomerase, complexo enzimático o qual detém a capacidade de alongar DNA telomérico e manter a atividade. O sistema imune, possivelmente, caracteriza-se como o melhor exemplo no qual a manutenção da atividade da telomerase é essencial. Células troncos e linfócitos ativados representam as principais células em que se observa a atividade dos telômeros devido à necessidade de autorenovação e replicação. A competência imunológica está relacionada com a expansão clonal, sobretudo, dos linfócitos B e T antígenos-específicos e a destruição dos telômeros pode ocasionar a redução da função imunológica (LEAL et al., 2022). O excesso de radicais livres pode danificar o DNA celular, sendo observados durante o processo de senescência o acúmulo de danos genéticos e a diminuição dos reparos genômicos (MACENA et al., 2018).

Nesse viés, o estresse oxidativo e o encurtamento dos telômeros são dois fatores que devem ser considerados na longevidade, sobretudo, pelo modo que reduzem a eficiência da resposta imunológica. A excessiva exposição aos agentes infecciosos favorece a degradação telomérica, a qual está associada ao envelhecimento. Em relação ao estresse oxidativo, destaca-se que com o envelhecimento há um aumento de espécies reativas. Esses produtos derivados do metabolismo mitocondrial, possivelmente estão atrelados ao crescente acúmulo de lesões celulares. De acordo com a teoria de radicais livres, indivíduos mais velhos apresentam uma maior concentração de lipídios, proteínas, carboidratos e DNA oxidados, quando comparado ao organismo de jovens. Esse fato, está relacionado com um declínio no metabolismo. Nesse sentido, é importante salientar a prática regular de exercícios físicos, bem

como a presença de uma dieta rica em alimentos com substâncias antioxidantes, a fim de minimizar o estresse oxidativo (LEAL et al., 2022). Um grande número de estudos vem evidenciando que fatores nutricionais desempenham papel importante na resposta imune tanto de indivíduos imunocompetentes quanto de portadores de imunodeficiências no combate de substâncias pró-inflamatórias (ESQUENAZI, 2008).

Ainda, a involução do timo, processo degenerativo normal observado desde a puberdade, apresenta-se como evento central crítico para as alterações observadas na imunidade adquirida em decorrência do envelhecimento, sendo que a presença de peptídeos tímicos decresce no sangue humano a partir dos 60 anos. Como consequência da atrofia tímica, em células senescentes ocorre redução da população e da diferenciação de linfócitos T virgens e de sua capacidade de resposta ao antígeno quando comparadas a células jovens (ESQUENAZI, 2008).

A imunosenescência também pode ser atribuída a um fenômeno conhecido como senescência replicativa de células T. A senescência replicativa refere-se ao processo pelo qual as células somáticas normais atingem estágio irreversível do ciclo celular após vários ciclos de replicação (TONET e NOBREGA, 2008). Atualmente, é sabido que, entre os agentes que levam à senescência replicativa de células T in vivo, estão os vírus persistentes e os antígenos tumorais. A secreção de IL-2 é reduzida com a progressão do envelhecimento. Com isso, ocorre perda de capacidade de proliferação de células T, declínio na síntese e liberação de IL-2 (feedback), além de declínio na capacidade da célula T, para expressar o receptor de IL-2 (ALVES e BUENO, 2019).

Nesse sentido, considerando que as células T são essenciais para a resposta adequada contra agentes patogênicos e neoplasias, além de sua função na proteção após a vacinação, parece razoável que mudanças no número, no fenótipo e na função das células T desempenham papel importante na imunosenescência e, então, podem ser possivelmente usadas como biomarcadores (ALVES e BUENO, 2019).

O INFLAMMAGING

O inflammaging, considerado o aumento da via inflamatória do organismo, é um processo caracterizado pela elevação plasmática de citocinas pró inflamatórias TNF (Fator de necrose tumoral alfa), IL-1 e IL-6 (Interleucinas 1 e 6), proteínas de fase aguda PCR e receptores solúveis para IL-2 sendo, dessa forma, uma das teorias mais estudadas para explicar a hipótese do envelhecimento do sistema imunológico, tendo em vista que uma vez que ocorre desequilíbrio entre agentes pró e anti-inflamatórios, ocorre aumento da morbidade. Essas citocinas pró-inflamatórias combinam-se a espécies reativas de oxigênio aumentando a probabilidade de patologias crônico-degenerativas (MACENA et al., 2018).

A “hipótese inflamatória”, surgida no final do século XX, explica as diferenças existentes nas alterações do sistema imune que podem ser observadas nos idosos. Tal hipótese é baseada na origem de várias patologias associadas ao envelhecimento, após exposição precedente a agentes infecciosos, além de outras fontes originárias de respostas inflamatórias, incluindo as ambientais, em fases mais precoces da vida, assim como, a forma como o organismo de cada indivíduo reage a elas. Esse processo gera um acúmulo de lesões crônicas e vem sendo considerado como determinante de doenças neurodegenerativas, aterosclerose, diabetes tipo II e sarcopenia. Estudos afirmam que as infecções subclínicas, o acúmulo de tecido adiposo e o tabagismo predis põem ao desenvolvimento desse mecanismo (LEAL, 2022).

QUALIDADE DE VIDA

Trabalhos relacionando resposta imune com depressão têm demonstrado que a grande maioria de pacientes geriátricos portadores de depressão severa apresentam produção

aumentada de mediadores inflamatórios e de autoanticorpos levando a um maior acometimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes. Nesses indivíduos com importante sobrecarga emocional, as taxas de cortisol estão mais elevadas (ESQUENAZI, 2008), esse hormônio, produzido no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) é induzido pelo estresse (MACENA et al., 2018). O desequilíbrio na correlação de cortisol induz produção de IL-6, IL-10 e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α), além da diminuição da atividade citotóxica por células NK. Dessa forma, o aumento de glicocorticóides provocado pelo estresse crônico contribui para o desenvolvimento de infecções virais, doença cardiovascular, diabetes tipo II, osteoporose, artrite e neoplasias (ESQUENAZI, 2008).

4 CONCLUSÃO

Assim, conhecendo cada um dos mecanismos originados pela remodelação do sistema imune com o envelhecimento, há possibilidade de utilização das células discutidas no presente trabalho como marcadores precoces e pouco invasivos de doenças associadas ao envelhecimento, com o intuito de minimizar as limitações de imunossenescência e garantir um melhor tratamento da população idosa vulnerável (ALVES e BUENO, 2019). Dessa forma, conclui-se a relevância da análise e da efetivação de estudos que esclareçam com maior especificidade as bases fisiológicas do processo de envelhecimento do sistema imunológico com o intuito de prevenir e atenuar possíveis doenças.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. S, BUENO, V. Imunossenescência: participação de linfócitos T e células mieloides supressoras nas alterações da resposta imune relacionadas ao envelhecimento. *einstein* (São Paulo). 2019;17(2):eRB4733. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RB4733

ESQUENAZI, A. D. Imunossenescência: as alterações do sistema imunológico provocadas pelo envelhecimento. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro*, v.7, p.38-45, Jun. 2008.

LEAL, A. S. *et al.* Os diversos aspectos da imunossenescência: uma revisão sistemática / The various aspects of immunosenescence: a systematic review. *Brazilian Journal of Development*, 8(3), 15553–15584, 2022. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n3-006>

LIMA, A. G. D. A Terceira Idade, o envelhecimento do Sistema Imune e os problemas de saúde: Imunossenescência. Site *iSaúde Bahia*. Out. 2016. <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/281>

MACENA, W. G. *et al.* Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. *Revista Mosaicum* 27, Jan./Jun. 2018 - ISSN 1980-4180

TONET, A. C., NÓBREGA, O. T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 11 (2) • May-Aug 2008 • <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2008.110210>