

O ENVELHECIMENTO E AS REPERCUSSÕES NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Thais Gonçalves de Souza (1); Millena Zaíra Cartaxo da Silva (2); Jéssica Keylly da Silva Vieira (3); Luciana Moura de Assis (4).

¹ Autor. Universidade Federal de Campina Grande, thaisgoncalvesenf@gmail.com

²Co-autor. Universidade Federal de Campina Grande, millenacartaxo13@gmail.com

³Co-autor. Universidade Federal de Campina Grande, jessicakeylly@gmail.com

⁴Orientador. Universidade Federal de Campina Grande, lu_moura_2002@yahoo.com.br

Resumo do artigo: A imunossenescência é definida como o envelhecimento imunológico que está associado ao progressivo declínio da função imunológica e consequente aumento da suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e câncer, além de redução da resposta vacinal. O presente trabalho teve como objetivo compreender como o envelhecimento cronológico afeta o sistema imunológico, além de revisar as principais alterações no âmbito celular e molecular da imunossenescência. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com buscas realizadas em setembro de 2017 a partir de levantamentos bibliográficos nas bases de dados eletrônicas como a Scientific Electronic Library Online (sciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A seleção dos artigos foi realizada utilizando-se os seguintes descritores: imunossenescência, imunidade, envelhecimento e sistema Imunológico. O efeito da imunossenescência mais recorrente ocorre a nível de células como os neutrófilos, NK e as células dendríticas, as quais irão refletir na eficácia da imunidade adaptativa uma vez que diminui a potência da defesa imediata contra agentes patógenos e diminui a capacidade de estimular a imunidade adquirida, sendo essa responsável por desempenhar mecanismos mais resistentes contra os agressores externos e internos. Nesse contexto, é necessário entender o funcionamento desse sistema nos idosos, de modo a permitir a elaboração de métodos efetivos de promoção da saúde, prevenção e a melhor terapêutica para as doenças associadas a idade, além de permitir o delineamento de estratégias eficazes que visem uma melhor qualidade de vida nessa etapa da vida do ser humano.

Palavras-chave: Sistema Imunológico, Imunossenescência, Alterações Imunológicas, Envelhecimento, Idoso.

INTRODUÇÃO

O envelhecer é considerado um processo natural, dinâmico e progressivo que acomete os indivíduos, no qual ocorrem alterações de eventos biológicos e a interação desses fatores aos níveis bioquímicos, imunológicos, fisiológicos e psicológicos pelo qual o indivíduo passa ao longo de um período, ocorrendo em ritmos e formas distintas para cada pessoa.

No Brasil, a expectativa de vida da população tem aumentado. Segundo IBGE citado por Rosana *et. al.* (2012), “A expectativa de vida em 1940 era de 40,5 anos; em 2008, de 73 anos; e em 2050 será de 81,3 anos”. Deixando claro que a cada ano os brasileiros vivem mais. Sendo o idoso, considerado pela organização mundial de saúde, como pessoas que estão com 60 anos de vida ou mais. Nessa etapa da vida e durante o processo da senescência, a

homeostasia do ser humano é afetada por várias mudanças, destacando-se as alterações em estágio variável nas células, tecidos e órgãos que compõe o sistema imunológico.

O sistema imunológico tem como principais funções combater os agentes infecciosos e eliminar células malignas. Esta tarefa desafiadora é efetuada por dois mecanismos de defesa que interagem intimamente, definidos como imunidade inata e imunidade adaptativa; os quais com a idade cronológica tem grande probabilidade de ser afetado (AGONDI *et. al.*, 2012).

A imunossenescência é definida como o envelhecimento imunológico que está associado ao progressivo declínio da função imunológica e consequente aumento da suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e câncer, além de redução da resposta vacinal (AGONDI *et. al.*, 2012).

As principais alterações imunológicas que ocorrem durante o envelhecimento afetam a imunidade adaptativa, responsável por desempenhar mecanismos mais resistentes contra os agressores externos e internos. Durante a imunidade adaptativa as células do sistema imunológico além de combater os agentes infecciosos são responsáveis pela memória imunológica, mecanismo pelo qual possibilita maior eficiência e rapidez contra infecções recorrentes. Portanto, a principal consequência da imunossenescência é o aumento da susceptibilidade às infecções, sejam elas agudas ou crônicas.

Segundo Gonçalves (2015), o melhor conhecimento dos processos de envelhecimento do sistema imune poderá permitir o desenvolvimento de métodos efetivos de prevenção, abordagem e terapêutica de doenças associadas à idade.

Objetiva-se com o presente trabalho compreender como o envelhecimento cronológico afeta o sistema imunológico, além de revisar as principais alterações no âmbito celular e molecular da imunossenescência.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com buscas realizadas em setembro de 2017 a partir de levantamentos bibliográficos nas bases de dados eletrônicas como o Scientific Electronic Library Online (sciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A seleção dos artigos foi realizada utilizando-se os seguintes descritores: Imunossenescência, imunidade, envelhecimento e sistema Imunológico. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados em português e inglês que estivessem disponíveis online, na íntegra e gratuito, os critérios de exclusão foram artigos que não contemplassem o tema abordado.

Foram encontrados 2.673 artigos no total, sendo em imunossenescência um número de 3, em imunidade 208, em envelhecimento 2.329 e em sistema imunológico 133 artigos. No entanto ao se realizar a leitura exploratória dos resumos e títulos do artigo, foram selecionados especificamente os que abordavam as repercussões do envelhecimento no sistema imune e excluídos os que apresentavam enfoque nas doenças da imunossenescência, perfazendo um total de 32 artigos. Após a leitura analítica destes, foram selecionados um total de 6 artigos como objeto de estudo por se enquadrarem nos objetivos propostos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Senescência da Imunidade Inata

Segundo Gonçalves (2015) o componente do sistema imunológico nomeado como imunidade inata consiste na primeira linha de defesa do organismo contra microrganismo, os quais produzem respostas inespecíficas, sendo aptas a estimular a resposta imune adquirida, por meio da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias.

Segundo Torres *et. al.* (2011) o efeito da imunossenescência mais recorrente ocorre em células como macrófagos e neutrófilos, os quais apresentam uma redução significativa na eficiência da resposta fagocitária e do potencial de estresse oxidativo, essas alterações irão refletir na eficácia da imunidade adaptativa uma vez que diminui a potência da defesa imediata contra agentes patógenos e diminui a capacidade de estimular a imunidade adaptativa.

Neutrófilos

Os neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) constituem a principal defesa primária celular contra bactérias e fungos, estas células são capazes de reconhecer microrganismos invasores através de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), ou ainda fagocitar fragmentos opsonizados e destruí-los a partir da produção de agentes microbicidas, tais como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e liberação de enzimas lisossômicas. De acordo com Shaw *et. al.* (2010) com o avanço da idade, algumas alterações ocorrem não somente na redução da capacidade de eliminar bactérias e fungos, como também na inibição de interação entre PMNs e a resposta imune adaptativa.

Tais células, não diminuem em número com o aumento da idade, no entanto, se verifica uma perda importante da sua efetividade, a exemplos de redução da capacidade fagocítica devido à elevação dos níveis intracelulares de cálcio e a mudanças na produção de

citocinas; menor resposta a estímulos quimiotáticos e a fatores de crescimento, o que reflete no tempo em que estas células chegam ao sítio de resposta imune, resultando em uma maior susceptibilidade a agentes invasores e menor eficácia na resolução de eventos infecciosos com intervalos de tempo de atuação mais alargado (SHAW *et. al.*, 2010).

Natural Killer

As células NK são matadoras naturais que participam da imunidade inata eliminando as células infectadas independente de MHC (complexo principal de histocompatibilidade), contra infecções virais e tumores. Além de auxiliar na ativação de outras células através da liberação de citocinas e aumentar a resposta imunológica com a liberação de quimiocinas, elevando a citotoxicidade celular (ABBAS *et. al.*, 2012).

Embora o número de células NK aumente com a idade sua atividade é diminuída devido ao declínio da citotoxicidade celular e síntese de citocinas e quimiocinas, como IFN- γ e IL-2. Essas alterações na NK estão, provavelmente, relacionadas com as mudanças dos níveis do zinco em idosos, visto que a suplementação com zinco pode melhorar as funções dessas células (TORRES, 2011).

Células Dendríticas

Estas células são consideradas as principais APCs, ou seja, célula apresentadora de antígeno do nosso organismo, por desempenhar esta função estabelece relações entre componentes inatos e adquiridos da resposta imunitária; Porém, alguns idosos apresentam esta função reduzida, afetando a resposta imunológica (GONÇALVES, 2015).

Segundo Gonçalves (2015) constatou-se que deficiências na função dessas células são provenientes de variações na expressão de moléculas, a exemplo do decréscimo da molécula de MHC que auxiliam na apresentação antigênica. Outras moléculas afetadas são os ligantes co-estimulatórios, os quais irão refletir na diminuição do processo de fagocitose, desta maneira contribuindo para o acúmulo de células apoptóticas; uma vez que as células dendríticas, fagocitam estas células presente nos tecidos, evitando sua permanência no organismo e subsequente necrose, culminando com inflamações locais.

Monócitos

Outro componente importante da imunidade inata são os monócitos, essas células se diferenciam em DCs e macrófagos de acordo com o tecido que está localizado, auxiliando na apresentação de antígenos e no processo de fagocitose (ABBAS *et. al.*, 2012).

A quantidade de monócitos aumenta com a idade, porém, sua função é diminuída pela redução na ativação dos TLRs (toll-like receptor) afetando o reconhecimento e liberação de citocinas produzidas por monócitos contra patógenos (RIBIZZI *et. al.*, 2010).

Considerando que tanto a fagocitose quanto a apresentação de antígenos é fundamental para o desenvolvimento da resposta imune, as alterações nesses processos durante o envelhecimento afetará a capacidade de proteção do idoso, aumentando a probabilidade de infecções.

Senescência da Imunidade Adaptativa/Adquirida

A imunidade adquirida tem como principal função a produção de imunoglobulinas (anticorpos) com alta especificidade para determinados antígenos, a produção de memória imunitária de longo tempo, sendo esta resposta formada por linfócitos B e T. A presente imunidade é ativada através do contato com patógenos e sua resposta à infecção aumenta em magnitude a cada reexposição.

Segundo Torres *et. al.* (2011) o envelhecimento está ligado com a redução da capacidade do sistema imune em responder a vacinação e a patógenos invasores. A resposta imune adaptativa, formada por linfócitos do tipo B, T e secreção de anticorpos, mostra-se diminuído no envelhecimento.

Linfócitos T

O mecanismo de resposta imune adquirido é ativado mediante estímulos advindos de componentes da imunidade inata. Os linfócitos T expressam em sua membrana receptores de células T (TCR), responsáveis pelo reconhecimento de antígenos associados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), presentes nas células apresentadoras de antígenos.

Na imunossenescência, verifica-se uma alteração na proporção entre precursores linfóides e mielóides, a depleção dos precursores linfóides, contribui para o declínio de precursores de células T, embora não haja redução do número total de linfócitos, já que há o crescente aumento de células T de memória num processo de expansão policlonal (LE SAUX *et.al.*, 2012).

A senescência replicativa, relacionada ao encurtamento do DNA telomérico devido a diminuição da ação da telomerase, estão relacionados ao aumento da apoptose das células T CD4+ e CD8+, visto que estas apresentam grande capacidade de proliferação. Contudo, a elevada expressão da enzima telomerase assegura o menor encurtamento ao fim de sucessivas divisões celulares (MONTROYA-ORTIZ, 2013).

Nos processos da imunossenescência, observa-se ainda a perda da expressão da molécula CD28, considerada por muitos autores um biomarcador do envelhecimento, esta molécula promove sinais co-estimulatórios necessários à ativação, proliferação e sobrevivência das células T (MONTROYA-ORTIZ, 2013).

Linfócitos B

Os linfócitos B (LBs) são células que participam da resposta imunológica através da liberação de anticorpos, sendo geradas na medula óssea na ausência de antígenos específicos. Durante a imunossenescência a resposta imune humoral é afetada, tornando-a menos eficaz. Os LBs atuam de forma dependente, ou seja, quando dependem do LT para desempenhar a resposta antigênica e de forma independente, durante a resposta contra polissacarídeos sem necessitar do auxílio da célula T. Tem-se observado que na resposta contra os patógenos em que o linfócito B depende da atuação do linfócito T as células B entram em falência pela dificuldade de auxílio dessas células durante a resposta contra patógenos, uma consequência da baixa funcionalidade dos LTs.

Além da qualidade da resposta dos anticorpos ser prejudicada durante o envelhecimento, há uma diminuição na expressão de moléculas co-estimuladoras (CD28 e CD40), levando a baixa estimulação por células dendríticas foliculares, perdendo sua função efetora.

O baço e o linfonodo são órgãos linfóides secundários, local onde os LTs e LBs interagem entre si e recebem os antígenos em regiões específicas (AGONDI *et. al.*, 2012). No idoso, esse local sofre alterações como a diminuição da celularidade de linfócitos, o aumento de tecido adiposo e contração dos centros germinativos comprometendo o desempenho das reações imune. Como resultado dessas alterações, os linfócitos B naive diminuem e os linfócitos B de memória aumentam fazendo com que a capacidade de resposta à novos antígenos seja comprometida (ONGRÁDI; KÖVESDI, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão dos mecanismos que estão envolvidos no envelhecimento humano e como estes afetam a homeostasia do organismo são de suma importância para buscar soluções para os problemas que a população dos idosos, que vem crescendo rapidamente, irão enfrentar.

Sabe-se que a imunossenescência, na maioria das vezes, está associado a imunidade inata e adaptativa, tornando os idosos mais susceptíveis a doenças infecciosas, tumores e doenças autoimunes. Nesse contexto, é necessário entender o funcionamento desse sistema nos idosos, de modo a permitir a elaboração de métodos efetivos de promoção da saúde, prevenção e a melhor terapêutica para as doenças associadas a idade, além de permitir o delineamento de estratégias eficazes que visem uma melhor qualidade de vida nessa etapa da vida do ser humano.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

AGONDI, R. C. *et al.*, Imunossenescência. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 35, p. 169-176. 2012.

Disponível em: <<http://www.sbai.org.br/revistas/vol355/Imunossenescencia.pdf>> Acesso em: 10/09/2017

GONÇALVES, D. **O envelhecimento e a Autoimunidade**, Janeiro, 2015.

Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/30522/1/Tese-MIM-O-Envelhecimento-e-a-Autoimunidade-Diliana-Francisca-R.-Gon%C3%A7alves.pdf>> Acesso em: 22/08/2017

KENNETH, M.; PAUL, T.; MARK, W. **Imunobiologia de Janeway**. 7.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

LE SAUX, S; WEYAND, C.M; GORONZY, J. J. **Mechanisms of immunosenescence: lessons from models of accelerated immune aging**. Ann NY Acad Sci; p. 69-82; Janeiro, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2011.06297.x/full>> Acesso em: 25/08/2017

MONTOYA-ORTIZ, G. **Immunosenescence, Aging, and Systemic Lupus Erythematosus**. Hindawi Publishing Corporation. Autoimmune Diseases: 15.30; 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ad/2013/267078/abs/>> Acesso em: 25/08/2017

ONGRÁDI, J.; KÖVESDI, V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. **Immun Ageing**; 7:7(p. 1-14). 2010.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895578/>> Acesso em: 22/08/2017

RIBIZZI, G. *et. al.*, Cytokine polymorphisms and Alzheimer disease: possible associations. **Neurol Sci.** 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/20213229/>> Acesso em: 22/08/2017

SHAW, A.C. *et.al.*, Aging of the innate immune system. **Cur Opin Immunol.** 22:507-13. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791510000889>> Acesso em: 10/09/2017

TORRES, K. *et. al.*, Imunossenescência, **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio De Janeiro, 2011. Disponível em: < <http://www.ggaging.com/details/240/pt-BR/immunosenescence> > Acesso 18/09/2017

VOLLBRECHT, B. *et al.*, Perfil de risco imunológico de idosas com câncer de mama: os primeiros 37 casos. **Rev. Scientia Medica**, Porto Alegre, v.24, n.3 , p. 224-228, set. 2014. Disponível em: <<http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/6192/2/471496%20-%20Texto%20Completo.pdf> > Acesso 20/09/2017

I CONGRESSO BRASILEIRO
em Violência na Perspectiva da Saúde Pública: Experiências e Desafios
e
CONGRESSO REGIONAL
em Violência na Velhice: Abordagem em Saúde Pública

REALIZAÇÃO:

