SEVEN
publicações acadêmicas

O RELÓGIO IMUNOLÓGICO: COMO O ENVELHECIMENTO REDUZ A DEFESA DO ORGANISMOS E COMO PODEMOS DESACELERÁ-LO

https://doi.org/10.56238/sevened2025.020-003

Daiane Martins
Graduanda em Medicina
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

Mitzy Stephanny Machado
Graduanda em Farmácia
Universidade Federal de São João del-Rei – campus Divinópolis, MG.

Juliano Yasuo Oda
Doutor em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina/UEL
Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

André Valério da Silva
Doutor em Biologia Geral e Aplicada pela Universidade Estadual Paulista/UNESP
Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado
Doutora em Clínica Médica
Investigação Biomédica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – USP
Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

Alex Martins Machado
Doutor em Imunologia Básica e Aplicada
Bioagentes Patogênicos pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo – USP
Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus Três Lagoas, MS.

RESUMO

A imunossenescência relciona-se ao declínio gradual da função do sistema imunológico associado ao envelhecimento. Esse processo contribui para o aumento da suscetibilidade a infecções, menor resposta vacinal e maior incidência de doenças inflamatórias e neoplásicas em idosos. Entre os principais fatores causadores estão alterações quantitativas e funcionais nas células T e B, o acúmulo de células senescentes, inflamação crônica de baixo grau ("inflammaging") e desequilíbrio na produção de citocinas. Os avanços na medicina vêm proporcionando estratégias promissoras de enfrentamento. Entre os métodos clínicos emergentes destacam-se o uso de senolíticos (drogas que eliminam células senescentes), moduladores imunológicos, e terapias baseadas em células-tronco e microbioma. Além disso, a personalização vacinal para idosos tem sido estudada com foco em aumentar a eficácia imunológica nessa faixa etária. Paralelamente, intervenções no estilo de vida demonstram forte impacto na atenuação da imunossenescência. A prática regular de exercícios físicos, especialmente os de intensidade moderada, melhora a resposta imune e reduz marcadores inflamatórios. A alimentação balanceada, rica em antioxidantes, fibras, vitaminas (como A, C, D, E) e ômega-3, também desempenha papel central na modulação da imunidade e na proteção contra o envelhecimento

imunológico. Portanto, a combinação de abordagens clínicas inovadoras com hábitos saudáveis representa a estratégia mais eficaz e sustentável para mitigar os efeitos da imunossenescência e promover envelhecimento saudável.

Palavras-chave: Imunossenescência. Envelhecimento saudável. Intervenções imunológicas. Estilo de vida e imunidade.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo biológico complexo, mediado por diferentes fatores e caracterizado por uma deterioração gradual das funções fisiológicas e um aumento da sensibilidade a doenças, tanto infecciosas, crônicas ou neoplásicas. Diversos sistemas orgânicos são afetados pelo envelhecimento, onde o sistema imune destaca-se por sua importância na manutenção da homeostase e na defesa contra agentes infecciosos e células tumorais. A imunossenescência, termo que se refere ao envelhecimento do sistema imune, é um fenômeno caracterizado por uma série de alterações estruturais e funcionais que comprometem a capacidade do organismo de responder de forma eficaz a agressões, levando a um aumento da susceptibilidade a doenças infecciosas, autoimunes e neoplásicas. O crescente número de idosos em todo o mundo torna a compreensão dos mecanismos da imunossenescência e o desenvolvimento de estratégias para modular esse processo uma prioridade em saúde pública.

A imunossenescência é caracterizada por uma série de alterações que incluem a diminuição da produção de células T e B, a alteração na função das células apresentadoras de antígeno, o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e a diminuição da resposta a vacinas, aumentando diretamente a suscetibilidade dos idosos a diversas doenças, como infecções oportunistas, doenças autoimunes e câncer, comprometendo significativamente a qualidade de vida e a longevidade. Dessa forma, a imunossenescência não apenas aumenta a susceptibilidade a doenças, mas também está relacionada à redução da expectativa de vida e da qualidade de vida em idosos. Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma correlação inversa entre o estado funcional do sistema imune e a longevidade. Além disso, a imunossenescência pode contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas, como a aterosclerose e a diabetes mellitus tipo 2, que são importantes determinantes da mortalidade em idosos. A compreensão dos mecanismos moleculares e celulares subjacentes à imunossenescência é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias para promover o envelhecimento saudável e aumentar a expectativa de vida.

Os mecanismos moleculares e celulares subjacentes à imunossenescência são complexos e multifatoriais. A involução tímica, caracterizada pela diminuição da produção de células T naive, é um dos principais eventos associados ao envelhecimento do sistema imune. Além disso, a senescência celular, caracterizada pelo encurtamento dos telômeros e pelo acúmulo de danos ao DNA, contribui para a disfunção das células T e B. Alterações epigenéticas, como a metilação do DNA e as modificações das histonas, também desempenham um papel importante na regulação da resposta imune durante o envelhecimento.

As consequências clínicas da imunossenescência são diversas e abrangentes. A diminuição da eficácia da resposta imune aumenta a susceptibilidade dos idosos a infecções, como a pneumonia e a gripe, que podem levar a complicações graves e até mesmo à morte. Além disso, a imunossenescência

está associada a um maior risco de desenvolvimento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e o Lúpus Eritematoso Sistêmico, e de doenças neoplásicas, como o câncer. A redução da eficácia das vacinas em idosos também é uma consequência importante da imunossenescência, comprometendo a prevenção de doenças infecciosas.

Diante da complexidade da imunossenescência e suas implicações significativas para a saúde da população idosa, nos objetivamos revisar os mecanismos moleculares e celulares subjacentes ao processo de imunossenescência, suas consequências clínicas e possíveis estratégias para modular a resposta imune em indivíduos idosos.

2 DISCUSSÃO

A imunossenescência leva a uma diminuição gradual da eficiência imunológica, afetando tanto a imunidade inata quanto a adaptativa, envolvendo modificações em diversos componentes do sistema imunológico, incluindo a redução da produção de células imunes, alterações na comunicação celular e um estado inflamatório crônico de baixo grau, conhecido como "*inflammaging*". Nos tópicos seguintes, exploraremos em detalhe como essas mudanças impactam diferentes aspectos da resposta imunológica e suas implicações para a saúde ao longo do envelhecimento.

2.1 INVOLUÇÃO DO TIMO

O timo é um órgão linfoide primário localizado no mediastino superior, desempenhando papel crucial na maturação dos linfócitos T, essenciais para a resposta imunológica adaptativa. Durante a infância, o timo atinge seu desenvolvimento máximo, pesando entre 30 e 40 gramas na puberdade. A partir desse período, inicia-se um processo de involução, caracterizado principalmente pela diminuição na migração de linfócitos T virgens para a periferia e por modificações na arquitetura e composição do microambiente tímico. Essas modificações incluem o aumento de células adiposas e a diminuição e desorganização das regiões corticais e medulares do timo. Esse processo desempenha um papel importante na imunossenescência, pois a redução na produção de linfócitos T virgens resulta em uma diminuição no repertório de clones de receptores de células T (TCR) na periferia, limitando a resposta imune adaptativa contra novos patógenos. Embora em humanos o número de linfócitos T virgens se mantenha próximo aos níveis encontrados em indivíduos jovens, graças à proliferação de linfócitos T virgens em estruturas linfoides periféricas, a capacidade de resposta imune ainda é impactada.

2.2 SENESCÊNCIA CELULAR

Desde o início da década de 60, estudos vem demonstrando as células senescentes se acumulam exponencialmente com o aumento da idade cronológica em vários tecidos. Os primeiros estudos de Hayflick e Moorhead (1961) sugeriram uma relação entre senescência e envelhecimento. Descobertas

subsequentes evidenciaram a presença de células senescentes *in vivo* e um aumento em seu número com a idade, corroborando a hipótese de que a própria senescência pode impulsionar o envelhecimento e é uma de suas principais características.

A senescência celular também apresenta efeitos deletérios, pois pode dificultar o reparo e a regeneração tecidual, contribuindo para o envelhecimento dos tecidos e do organismo. Isso ocorre devido ao acúmulo de células senescentes, depleção dos compartimentos de células-tronco/progenitoras e secreção do fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Células senescentes foram observadas em diversas doenças relacionadas à idade, como aterosclerose, diabetes, doenças pulmonares e muitas outras.

Embora a senescência esteja associada ao envelhecimento, as células podem sofrer senescência independentemente da idade do organismo devido a diferentes sinais além do encurtamento dos telômeros. Estudos com modelos de camundongos transgênicos permitiram a detecção de células senescentes em diferentes patologias relacionadas à idade e possibilitaram o desenvolvimento de estratégias genéticas ou farmacológicas para demonstrar que a eliminação seletiva de células senescentes pode prevenir ou retardar a disfunção tecidual relacionada à idade, prolongando a vida útil e melhorando a saúde.

A senescência celular é um programa celular que atua como uma faca de dois gumes, com efeitos benéficos e prejudiciais à saúde do organismo, sendo considerada um exemplo de pleiotropia antagônica evolutiva. A continuação avaliaremos como o envelhecimento do sistema imunológico afeta cada principal grupo celular do sistema imunológico e os mecanismos celulares e moleculares envolvidos.

2.2.1 Células Natural killer

As células Natural Killer (NK) são um tipo de linfócito que desempenha um papel crucial na imunidade inata. Elas são responsáveis por identificar e eliminar células infectadas por vírus, células tumorais e células estranhas ao organismo, sem a necessidade de reconhecimento específico de antígenos. As células NK possuem receptores específicos, como os receptores *killer immunoglobulin-like* (KIR), que permitem que elas detectem células-alvo que não expressam certos antígenos de superfície. Em condições normais, as células NK liberam granzimas e perforinas, que são enzimas que induzem a apoptose (morte celular programada) nas células-alvo. Além disso, elas podem secretar citocinas que ajudam a modular a resposta imunológica, promovendo a ativação de outras células imunológicas, como os linfócitos T.

No envelhecimento, ocorrem alterações no microambiente celular, incluindo a composição dos tecidos e o perfil de citocinas. Essas mudanças criam um ambiente menos favorável para as células NK, reduzindo sua capacidade de proliferar e responder eficazmente a patógenos. O acúmulo de

células senescentes e a presença de inflamação crônica inibem a função das células NK, comprometendo a vigilância imunológica.

Para uma função otimizada das NKs um perfil equilibrado de citocinas (moléculas essenciais para a comunicação entre células imunológicas) é necessário, entretanto, no envelhecimento, há um desequilíbrio em sua produção, com um aumento em citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e TNF-α) e uma redução nas citocinas anti-inflamatórias. Esse desequilíbrio promove um estado inflamatório crônico, que pode desregular a função das células NK, diminuindo sua capacidade de reconhecer e eliminar células infectadas ou tumorais, deixando o. indivíduo maus suscetíveis a doenças infecciosas e neoplásicas. Estudos feitos por Sylwester (2005), relacionarão infecções crônicas de vírus da família *Herpesviridae* com alteração de NK, reduzindo a diversidade e a eficácia da resposta imune.

Outro aspecto que corrobora negativamente com o bom funcionamento das células NK é o eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal), que regula a resposta ao estresse e a liberação de hormônios como o cortisol. Com o envelhecimento, a regulação desse eixo pode se tornar disfuncional, resultando em níveis elevados de cortisol. O cortisol tem efeitos imunossupressores, incluindo a inibição da atividade das células NK. Isso prejudica a capacidade dessas células de desempenharem suas funções citotóxicas e de produção de citocinas, enfraquecendo a resposta imunológica global.

2.2.2 Linfócitos T

As células T, ou linfócitos T, são componentes essenciais do sistema imunológico adaptativo. Elas desempenham um papel crucial na identificação e eliminação de células infectadas por patógenos, bem como na regulação da resposta imunológica. Existem diferentes tipos de células T, incluindo células T auxiliares (CD4+) e células T citotóxicas (CD8+), cada uma com funções específicas. As células CD4+, também conhecidas como células T *helper*, são vitais para a coordenação da resposta imunológica. Elas não atacam diretamente os patógenos, mas ajudam a ativar outras células do sistema imunológico. As células TCD4+ reconhecem antígenos apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC II) em células apresentadoras de antígenos (APCs), como células dendríticas, macrófagos e células B.

Uma vez ativadas, as células TCD4+ proliferam e secretam citocinas que orquestram a resposta imunológica. Por exemplo, elas podem ativar células B, promovendo a diferenciação dessas células em plasmócitos produtores de anticorpos, essenciais para a neutralização de patógenos. Elas também ativam células T citotóxicas (CD8+), aumentando a eficácia dessas células na destruição de células infectadas e tumorais, além de recrutar macrófagos, aumentando a capacidade dessas células de fagocitar patógenos e células danificadas.

Por sua vez, as células T Foliculares Auxiliares (T FH) são um subconjunto especializado de células T CD4+ que desempenham um papel crucial na resposta imunológica, fornecendo sinais

essenciais para a proliferação, troca de isotipos e mutação somática das células B em centros germinativos. Estas células são encontradas em órgãos linfoides e no sangue periférico, e sua função é vital para a produção de imunoglobulinas.

Com o envelhecimento, ocorrem modificações significativas no fenótipo e na função das células T FH, resultando em uma diminuição na eficácia da resposta imunológica. Essas mudanças incluem a perda de capacidade proliferativa, redução na expressão de CD28 e aumento na produção de citocinas inflamatórias como o IFN-γ. Além disso, células T FH disfuncionais têm sido associadas a um aumento na prevalência de câncer, doenças autoimunes e doenças cardiovasculares, condições particularmente comuns em idosos. Por outro lado, as células T Foliculares Reguladoras (T FR) exercem funções opostas às das células T FH, regulando a resposta imunológica para prevenir autoimunidade e inflamação excessiva. Mudanças na proporção de células T FH/T FR são uma característica relevante do envelhecimento, contribuindo para a imunossenescência. Descobertas recentes sugerem que as células T FH e seus subconjuntos podem estar envolvidos em aterosclerose, câncer e autoimunidade. Estudos indicam que a alteração na função das células T FH com a idade pode levar a uma resposta imunológica inadequada a infecções e vacinas, aumentando a vulnerabilidade dos idosos a doenças infecciosas e malignas.

As células CD8+, também conhecidas como células T *killer*, têm como principal função eliminar células infectadas por vírus e células cancerígenas. Elas reconhecem antígenos apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC I) em todas as células nucleadas do corpo. Além de suas funções efetoras, as células T desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase do sistema imunológico. Elas ajudam a prevenir respostas autoimunes, onde o sistema imunológico ataca tecidos saudáveis do corpo, por meio de mecanismos de tolerância central e periférica. Células T reguladoras (T regs), um subgrupo de células TCD4+, são essenciais para este processo, suprimindo respostas imunológicas excessivas e mantendo a auto-tolerância.

Com o impacto da imunossenescência dessas células, esses mecanismos de defesa são afetados por meio de alguns mecanismos. Entre eles, podemos destacar a diminuição da população de linfócitos T *naive*. A involução tímica reduz a produção de novas células TCD4+, resultando em uma menor diversidade de células T, limitando a capacidade do sistema imunológico de responder a novos antígenos e aumentando a vulnerabilidade a infecções. Com o envelhecimento, há um aumento no número de células TCD4+ de memória devido a infecções crônicas. Essas células de memória substituem as células T *naive,* comprometendo a capacidade de resposta frente a novos patógenos.

Para compensar a falta de novas células TCD4+, ocorre uma proliferação compensatória das células existentes. No entanto, essa proliferação homeostática nem sempre é suficiente para manter uma resposta imunológica eficaz, especialmente diante de novos desafios imunológicos. As células TCD4+ envelhecidas têm uma capacidade reduzida de se proliferar em resposta a estímulos

antigênicos, comprometendo a capacidade do sistema imunológico de montar uma resposta eficaz contra infecções e tumores. Os telômeros das células TCD4+ envelhecem e se tornam mais curtos, levando à senescência replicativa. Telômeros curtos são um indicador de envelhecimento celular e estão associados a uma redução na capacidade de divisão celular.

Além disso, o aumento da inflamação crônica, conhecida como inflammaging, afeta a função das células TCD4+. Inflammaging é caracterizado pela produção contínua de citocinas pró-inflamatórias, que podem levar à desregulação do sistema imunológico e contribuir para diversas doenças relacionadas à idade.

As células TCD8+ envelhecidas têm uma capacidade reduzida de eliminar células infectadas ou cancerosas. A eficácia da função citotóxica é essencial para a eliminação de células infectadas por vírus e células tumorais, e sua redução pode aumentar a suscetibilidade a essas condições. Assim como as células TCD4+, as células TCD8+ também acumulam células de memória devido a infecções crônicas. Esse acúmulo pode restringir a capacidade de resposta a novos antígenos, uma vez que a diversidade do repertório de receptores T é reduzida.

A proliferação compensatória também ocorre nas células TCD8+ para manter o número de células T. No entanto, essa resposta homeostática pode ser inadequada para manter a imunovigilância eficaz contra novos patógenos ou células neoplásicas. Os telômeros das células TCD8+ também encurtam com o envelhecimento, levando à senescência replicativa. Células TCD8+ senescentes são menos eficazes na resposta imunológica, contribuindo para o aumento da incidência de infecções e câncer em populações idosas. O aumento da inflamação crônica também afeta as células TCD8+, prejudicando sua função. Inflammaging é uma característica do envelhecimento que exacerba a disfunção imunológica, promovendo um ambiente propício a doenças crônicas e degenerativas. Essas alterações cumulativas nas células TCD4+ e TCD8+ contribuem para a imunossenescência, reduzindo a capacidade do sistema imunológico de proteger contra infecções, doenças autoimunes e câncer.

2.2.3 Macrófagos

Os macrófagos são células essenciais do sistema imunológico, responsáveis por ingerir e destruir patógenos, células mortas e detritos celulares. No entanto, com o envelhecimento, os macrófagos sofrem uma série de mudanças que prejudicam sua função e saúde. Estudos mostram que o envelhecimento leva a uma diminuição na fagocitose, que é a capacidade dos macrófagos de englobar e destruir patógenos, e a uma redução na resolução imune, que é o processo de cessação da resposta inflamatória após a eliminação do patógeno, resultando em inflamação crônica.

Outra mudança significativa é o aumento dos marcadores associados à senescência, como p16^INK4a e p21, que indicam um estado de inativação irreversível dos macrófagos. Esses macrófagos senescentes não apenas perdem sua capacidade de combater infecções, mas também começam a

secretar citocinas inflamatórias, contribuindo para o envelhecimento inflamatório. A produção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNFα, é aumentada nos macrófagos envelhecidos, exacerbando a inflamação sistêmica.

A autofagia, um processo celular de degradação e reciclagem de componentes celulares, também é reduzida nos macrófagos envelhecidos. A diminuição da autofagia leva ao acúmulo de componentes celulares danificados e ao aumento do estresse oxidativo, que pode causar danos ao DNA e outras estruturas celulares. Além disso, a expressão de receptores tipo Toll (TLR), que são cruciais para a detecção de patógenos, é reduzida nos macrófagos envelhecidos, comprometendo ainda mais a capacidade de resposta imunológica.

Adicionalmente, inúmeras pesquisas descobriram mecanismos de envelhecimento intrínseco em macrófagos, fatores prejudiciais liberados por essas células imunes e a interação com células mesenquimais senescentes, que juntas impulsionam a perda óssea relacionada à idade. Os macrófagos da medula óssea foram recentemente propostos como responsáveis pela mudança megacariocítica durante o envelhecimento e pela manutenção geral do nicho hematopoiético. Estudos sobre macrófagos extra-esqueléticos lançaram luz sobre possíveis mecanismos conservados dentro do osso e destacaram a importância dessas células no envelhecimento sistêmico. Novas descobertas nesta área são de extrema importância para entender completamente a patogênese da osteoporose em indivíduos idosos.

2.2.4 Neutrófilos

Os neutrófilos são um grupo de leucócitos funcionais principalmente contra infecções bacterianas e fúngicas. Suas principais funções incluem a fagocitose, na qual eles englobam e destroem microrganismos invasores; a liberação de enzimas digestivas que ajudam a degradar patógenos; a produção de citocinas que modulam a resposta imunológica; e a formação de NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), que capturam e eliminam bactérias.

Estudos recentes indicam que os neutrófilos, ao envelhecerem, apresentam funções aberrantes que podem estar associadas à senescência celular. Esses neutrófilos senescentes mostram uma diminuição na capacidade de fagocitose e produção de citocinas, além de um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), que podem causar danos teciduais. Estudos tem demonstrado que a exposição prolongada a citocinas inflamatórias como IL-6, TNF-α e IL-1β contribui significativamente para essas alterações. Esses fatores criam um ambiente inflamatório persistente que leva à disfunção dos neutrófilos. Além disso, mudanças epigenéticas, como a metilação do DNA, têm sido associadas à diminuição da expressão gênica relacionada à resposta imunológica.

O envelhecimento do hospedeiro também afeta significativamente a função dos neutrófilos. Idosos frequentemente apresentam uma resposta imunológica comprometida, caracterizada pelo

aumento de neutrófilos senescentes e pela maior prevalência de inflamação crônica. Essa condição, está associada a níveis elevados de citocinas como IL-6 e TNF-α, que perpetuam o estado inflamatório. Outros fatores que levam à senescência dos neutrófilos incluem o estresse oxidativo, que é exacerbado pela produção contínua de EROS, e a falha nos mecanismos de reparo celular, que se tornam menos eficazes com a idade.

Desta forma, a imunossenescência dos neutrófilos compromete a resposta imunológica dos idosos, resultando em maior susceptibilidade a várias patologias. Entre essas patologias estão infecções bacterianas e fúngicas, devido à diminuição da capacidade de fagocitose e produção de citocinas, tornando os idosos mais vulneráveis a infecções. Doenças autoimunes também são uma preocupação, pois a imunossenescência pode levar a uma resposta imunológica desregulada, aumentando o risco de condições como lúpus e artrite reumatoide. Em somatória, a inflamação crônica e a imunossenescência estão associadas a um maior risco de câncer, pois o sistema imunológico envelhecido é menos eficaz em detectar e eliminar células cancerígenas. Doenças cardiovasculares, como aterosclerose e infarto do miocárdio, também são mais comuns devido à inflamação crônica. A diabetes tipo 2 é outro risco, uma vez que a inflamação crônica e a resistência à insulina estão associadas à senescência dos neutrófilos. Finalmente, doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson também estão ligadas à inflamação crônica.

2.3 CITOCINAS

As citocinas desempenham um papel central na regulação das respostas imunológicas, mediando a comunicação entre células do sistema imune e coordenando processos como inflamação, proliferação celular e resposta a patógenos. No contexto da imunossenescência, o perfil de produção de citocinas sofre alterações significativas, contribuindo para o declínio da eficiência imunológica associado ao envelhecimento. Um dos principais marcadores desse processo é o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF-α e IL-1β, levando ao estabelecimento de um estado inflamatório crônico de baixo grau, conhecido como *inflammaging*. Esse desequilíbrio na sinalização por citocínas compromete a resposta imune, favorecendo o surgimento de doenças crônicas, infecções recorrentes e reduzindo a eficácia vacinal em idosos. Nos tópicos seguintes, serão discutidos em detalhe os mecanismos pelos quais as citocinas influenciam a imunossenescência e suas implicações para a saúde durante o envelhecimento.

A interleucina 11 (IL-11) é uma citocina pró-inflamatória e pró-fibrótica da família IL-6, que tem sido identificada como um regulador chave no envelhecimento. Estudos recentes têm demonstrado que a IL-11 é progressivamente regulada positivamente nos tecidos com a idade, influenciando um eixo ERK-AMPK-mTORC1 que modula patologias de envelhecimento em nível celular, tecidual e

orgânico. Além disso, a IL-11 tem sido associada a várias doenças relacionadas ao envelhecimento, como câncer, fibrose e multimorbidades.

A interleucina-7 (IL-7) é uma citocina essencial para a homeostase e a sobrevivência das células T. Ela desempenha um papel crucial no desenvolvimento e manutenção das células T *naive*, que são importantes para a resposta imunológica adaptativa. A IL-7 é produzida principalmente por células do estroma da medula óssea e do timo. Dessa forma, a IL-7 é particularmente importante durante a maturação das células T no timo. Ela fornece sinais de sobrevivência que impedem a apoptose das células T em desenvolvimento. Além disso, a IL-7 promove a transição das células T duplo-positivas (CD4+CD8+) para células T CD4+ ou CD8+ simples positivas no timo, garantindo a formação de um repertório diversificado de células T *naive*. No contexto do envelhecimento, a produção de IL-7 pode diminuir, contribuindo para a redução da população de células T *naive* observada em adultos mais velhos. Isso pode levar a uma imunossenescência, onde a capacidade do sistema imunológico de responder a novos antígenos é comprometida.

Já, a interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória produzida por uma variedade de células, incluindo macrófagos, linfócitos T e células endoteliais, em resposta a infecções e lesões. Ela desempenha um papel central na regulação da resposta inflamatória e imunológica. Diferentemente de outras citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-1 beta (IL-1β), IL-6 tem sido identificado como um marcador útil e conveniente de inflamação periférica em adultos mais velhos com várias comorbidades. Os autores observaram que a concentração de IL-6 era um indicador mais consistente de inflamação crônica do que TNF-α e IL-1β. Isso pode ser devido ao fato de que IL-6 não só atua localmente nos locais de infecção e lesão, mas também exerce efeitos sistêmicos, estimulando a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, como a proteína C reativa (PCR), que é amplamente utilizada como um marcador de inflamação.

A inflamação crônica, muitas vezes evidenciada por níveis elevados de IL-6, está associada a uma série de doenças relacionadas à idade, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, doenças neurodegenerativas (como Alzheimer e Parkinson) e certas formas de câncer. A presença contínua de IL-6 no sangue pode contribuir para a perpetuação de um estado inflamatório que, por sua vez, agrava essas condições. Por exemplo, em doenças cardiovasculares, IL-6 pode promover a aterogênese, a formação de placas nas paredes arteriais, através da indução de outros mediadores inflamatórios e moléculas de adesão celular.

2.4 ESTRATÉGIAS POSSÍVEIS PARA DESACELERAR A IMUNOSSENESCÊNCIA

Diversas abordagens terapêuticas têm sido exploradas com o objetivo de desacelerar a imunossenescência e mitigar seus impactos na saúde. Estratégias que envolvem intervenções nutricionais, prática regular de exercícios físicos, manejo do estresse, uso de compostos bioativos,

terapias farmacológicas e até mesmo genética mostram potencial em preservar a função imunológica ao longo do envelhecimento. Além disso, avanços em biotecnologia e medicina regenerativa abrem novas perspectivas para intervenções mais direcionadas e eficazes.

2.4.1 Involução do timo

Em relação a problemática da involução do timo, existem diversos modelos de regeneração desse órgão que têm sido propostos envolvendo dieta com restrição calórica, bloqueio na produção de hormônios sexuais, tratamento com hormônios pituitários, fatores de crescimento e citocinas, que recuperam a função das células epiteliais tímicas e dos timócitos, e, consequentemente, a função tímica. Alguns desses modelos já estão sendo empregados em estudos clínicos com pacientes humanos para investigar o papel dessas substâncias na regeneração tímica após infecções, transplante de medula óssea e durante o envelhecimento.

O tratamento com o hormônio do crescimento (GH) promoveu um aumento na função tímica e no número de linfócitos T CD4 + *naive* e total circulantes. Além disso, alguns estudos tem demonstrado que a administração conjunta de GH com a terapia antiviral altamente ativa (HAART) em pacientes lipodistróficos portadores de HIV-1 melhora a resposta específica de linfócitos T ao vírus.

Além das estratégias farmacológicas, modelos experimentais em engenharia de tecidos, terapia celular e terapia gênica estão sendo explorados para a criação de um tecido tímico funcional. Estudos pioneiros demonstraram a diferenciação *in vitro* de linfócitos T, a partir de células precursoras hematopoiéticas humanas, em sistemas de co-cultivo com estroma tímico de camundongos em arcabouços tridimensionais de tântalo (CellFoam). Essa observação favoreceu a ideia da construção de um órgão in vitro, suscetível a transplante, para reposição do timo senescente. Nesse contexto, a identificação de células precursoras epiteliais tímicas capazes de originar os subtipos de TEC pode ser uma ferramenta importante para o restabelecimento da microestrutura tímica.

2.4.2 Comprimento dos telômeros

No que tange a senescência, alguns tratamentos celulares têm sido propostos, como os que demonstraram que a terapia com oxigênio hiperbárico (HBOT) pode aumentar o comprimento dos telômeros e diminuir a imunossenescência em células sanguíneas isoladas. Exposições hiperóxicas intermitentes repetidas, usando protocolos específicos de HBOT, podem induzir efeitos regenerativos que normalmente ocorrem durante a hipóxia. O objetivo do estudo foi avaliar se a HBOT afeta as concentrações de telômeros (TL) e células senescentes em uma população adulta normal, não patológica e envelhecida. O comprimento dos telômeros das células T auxiliares, T citotóxicas, natural killer e B aumentou significativamente em mais de 20% após HBOT. A mudança mais significativa foi observada nas células B, que aumentaram na 30ª sessão. Houve também uma diminuição significativa

no número de células T auxiliares senescentes e as porcentagens de células senescentes T citotóxicas também diminuíram consideravelmente pós-HBOT. Dessa forma, o estudo indica que a HBOT pode induzir efeitos senolíticos significativos, incluindo aumento substancial do comprimento do telômero e eliminação de células senescentes em populações envelhecidas.

2.4.3 Neutrófilos

No que tange a senescência dos neutrófilos, as terapias baseadas em células, especialmente aquelas utilizando células-tronco mesenquimais halogênicas humanas (MSCs), têm mostrado grande promessa no tratamento da senescência dos neutrófilos. As MSCs possuem propriedades imunomoduladoras e reparadoras de tecidos, e estudos clínicos iniciais indicam que a administração de MSCs em idosos frágeis é viável, segura e potencialmente eficaz, melhorando sinais e sintomas de fragilidade.

2.4.4 IGF-1

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), um mediador do hormônio do crescimento (GH), foi posteriormente demonstrado induzir a secreção de interleucina-7 (IL-7) em células epiteliais tímicas humanas primárias cultivadas. Este achado sugere um papel crucial do IGF-1 na regulação do sistema imunológico, particularmente no contexto do estresse. Estudos destacam que o eixo somatotrópico GH/IGF-1 se encontra no cruzamento entre imunossenescência e fragilidade, sugerindo que a modulação do eixo GH/IGF-1 poderia ser uma estratégia eficaz para combater os efeitos negativos do estresse sobre a função imunológica, promovendo uma melhor resiliência ao estresse em idosos.

2.4.5 Inibição ou modulação de citocinas

A inibição de citocinas como IL-11 tem se mostrado uma promessa terapêutica em ensaios pré-clínicos, com capacidade de regenerar células renais, reduzir a morte de hepatócitos e mitigar a fibrose hepática. Trabalhos recentes destacam que a inibição da IL-11 pode levar a uma melhoria na saúde e na longevidade em modelos animais, com potencial aplicação em humanos. Semelhantemente, estudos também sugerem que a monitoramento de IL-6 pode oferecer uma ferramenta útil para a avaliação da inflamação crônica em idosos, permitindo intervenções precoces e mais direcionadas, como a modulação de IL-6 que apresentou potencial no controle da inflamação crônica devido a imunossenescência. Por outro lado, a administração de IL-7 exógena tem sido estudada como uma estratégia potencial para restaurar a função das células T *naive* em idosos, melhorando a resposta imunológica e reduzindo a susceptibilidade a infecções e doenças.

2.4.6 A inibição da Via do Alvo da Rapamicina (mTOR)

A inibição da via do alvo da rapamicina (mTOR) tem mostrado evidências promissoras em estudos com várias espécies, estendendo a expectativa de vida e atrasando o início de doenças relacionadas à idade. No entanto, a aplicação desses resultados em humanos ainda é incerta. Um estudo conduzido em 2014, avaliou se o inibidor do mTOR RAD001 poderia melhorar a imunossenescência em voluntários idosos, medido pela resposta à vacinação contra influenza. Os resultados indicaram que o RAD001 aumentou a resposta à vacina em cerca de 20% e reduziu a expressão do receptor de morte programada-1 (PD-1) em linfócitos T CD4 e CD8, sugerindo benefícios potenciais na imunossenescência.

A inibição do mTOR é conhecida por regular processos celulares cruciais, como crescimento celular, metabolismo e resposta imunológica. Em camundongos, a rapamicina prolongou a vida útil e melhorou condições relacionadas à idade, como rigidez tendinosa, disfunção cardíaca e declínio cognitivo. Esses efeitos são atribuídos à regulação da autofagia, um processo de eliminação de componentes celulares danificados, e à modulação da inflamação. Estes achados indicam que o RAD001 não apenas melhorou a resposta imunológica aos antígenos da vacina, mas também reduziu a porcentagem de linfócitos T CD4 e CD8 expressando o PD-1, um receptor que inibe a sinalização das células T e é mais altamente expresso com a idade. Esses resultados sugerem que a inibição do mTOR pode ter efeitos benéficos na imunossenescência em idosos, potencialmente melhorando a saúde e a qualidade de vida dessa população.

2.4.7 Estilo de vida: dieta e treino influenciando na imunossenescência

Os componentes da dieta podem afetar diretamente a inflamação, especialmente a inflamação de baixo grau relacionada ao envelhecimento (*inflammaging*). Dietas saudáveis, como a dieta mediterrânea, estão associadas a concentrações mais baixas de mediadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), que são marcadores característicos desse tipo de inflamação.

Entre os componentes de uma dieta saudável, a maior ingestão de grãos integrais, vegetais, frutas, nozes e peixes está associada a uma menor inflamação. Estes alimentos contêm nutrientes e compostos bioativos que podem modular a inflamação e melhorar a saúde geral. Por exemplo, os ácidos graxos ômega-3 presentes nos peixes têm propriedades anti-inflamatórias, enquanto as fibras presentes nos grãos integrais podem melhorar a saúde intestinal e reduzir a inflamação sistêmica. Nesse contexto, observa-se em específico a diminuição da senescência em células NK, com a dieta sendo o principal pivô. Nesse cenário, a alimentação rica em nutrientes essenciais, como vitaminas (C e E), minerais (como zinco), antioxidantes e ácidos graxos ômega-3, tem demonstrado ser eficaz e

fundamental para mitigação da senescência. Esses nutrientes protegem as células imunológicas contra o estresse oxidativo e apoiam sua funcionalidade.

Dietas anti-inflamatórias, como a mediterrânea, podem reduzir inflamações crônicas e melhorar a função das células NK (Novak & Mollen, 2015). Estudos recentes destacam o papel dos probióticos e polifenóis. Probióticos aumentam a atividade das células NK, enquanto polifenóis, presentes em frutas, chá verde, vinho tinto e chocolate amargo, possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, promovendo um ambiente celular saudável. A suplementação probiótica tem demonstrado melhora significativa da atividade imunológica, mesmo a curto prazo. Combinado a dieta, a prática regular de exercícios físicos, como caminhada, corrida leve e exercícios de resistência, melhora a atividade citotóxica das células NK, ajudando-as a reconhecer e eliminar células infectadas ou tumorais. Também promove a produção de citocinas que modulam a resposta imunológica, mantendo a funcionalidade das células NK em idosos.

Como uma via de mão dupla, a dieta que pode ser uma ótima aliada no combate à imunossenescência, quando feita com determinados alimentos pode causar *inflammaging* ao promover a inflamação crônica no corpo. Desses alimentos, os ricos em açúcares refinados, gorduras saturadas e trans, e carboidratos refinados são conhecidos por aumentar os níveis de citocinas inflamatórias, como a proteína C-reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), levando ao estresse oxidativo, resistência à insulina e disbiose intestinal, todos fatores que contribuem para o envelhecimento precoce e doenças crônicas.

Outro ponto importante a ser citado é a destruição protéico-energética (PEM), uma condição nutricional que ocorre quando há uma ingestão inadequada de proteínas e calorias, resultando em múltiplas deficiências nutricionais. Em indivíduos idosos, especialmente aqueles com mais de 75 anos, a PEM está frequentemente associada a deficiências em micronutrientes essenciais, como vitamina D, zinco e vitamina E. Estas deficiências agravam a condição de PEM e contribuem para o aumento da fragilidade e da suscetibilidade a infecções. Esta fragilidade em idosos é caracterizada por uma redução na força, resistência e função fisiológica, aumentando a vulnerabilidade a resultados adversos de saúde. A PEM é um fator determinante nesta síndrome, pois contribui para a perda de massa muscular (sarcopenia) e o comprometimento do sistema imunológico. A deficiência de micronutrientes essenciais, como vitamina D, que é crucial para a função imunológica e saúde óssea, agrava ainda mais essa situação.

Pacientes idosos com PEM têm uma resposta imunológica comprometida, tornando-os mais suscetíveis a infecções. As infecções fúngicas, por exemplo, são frequentemente observadas nesses pacientes devido à imunodeficiência. A vitamina E atua como um antioxidante que protege as células imunológicas dos danos oxidativos, enquanto o zinco é essencial para a função imunológica e a produção de células T. A deficiência destes micronutrientes compromete ainda mais a capacidade do

sistema imunológico de combater infecções. A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) recomenda que os idosos com PEM recebam uma ingestão adequada de energia e proteínas, além de suplementação nutricional quando necessário. A identificação da PEM pode ser feita por meio de testes laboratoriais, como a medição da albumina sérica, que é um marcador de desnutrição. O tratamento da PEM deve incluir a reposição gradual dos nutrientes por via oral ou enteral, conforme necessário, para melhorar o estado nutricional e reduzir a suscetibilidade a infecções.

Além do mais, a importância emergente de fatores dietéticos como fitoquímicos, bactérias probióticas, ácidos graxos e micronutrientes como possíveis moduladores da imunossenescência e da senescência celular tem sido amplamente discutida na literatura científica. Estes componentes bioativos nutricionais têm mostrado um potencial significativo na modulação da resposta imunológica e no estado inflamatório, o que os torna promissores para intervenções terapêuticas orientadas à nutrição durante o envelhecimento. Fitoquímicos, encontrados em vegetais, possuem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem ajudar a modular a resposta imunológica e prevenir a senescência celular. Por exemplo, estudos indicam que os polifenóis, presentes em frutas e vegetais, podem reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, modulando a resposta imune de forma benéfica.

Bactérias probióticas influenciam também a imunidade intestinal e sistêmica, promovendo um ambiente intestinal saudável que é crucial para a função imunológica. Elas ajudam a manter a integridade da barreira intestinal, prevenindo a translocação de patógenos e modulando a produção de citocinas inflamatórias. Os probióticos têm mostrado melhorar a resposta imunológica inata e adaptativa, o que é especialmente importante para a população idosa, cuja função imunológica está frequentemente comprometida.

Ácidos graxos, especialmente os ômega-3, também são conhecidos por seus efeitos anti-inflamatórios, ajudando a reduzir a inflamação crônica associada ao envelhecimento. Estudos mostram que os ácidos graxos ômega-3 podem diminuir a produção de eicosanoides inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos, modulando a resposta imune de forma positiva. Por sua vez, micronutrientes como vitamina D e zinco são essenciais para a função imunológica. A vitamina D atua como um modulador imunológico. A forma ativa da vitamina D, 1,25-diidroxi-vitamina D (1,25(OH)2D), interage com o receptor da vitamina D (VDR) presente em quase todas as células humanas, influenciando diretamente a diferenciação, proliferação e apoptose das células imunológicas, como os linfócitos T. Estudos sugerem que a deficiência de vitamina D está associada a um aumento do risco de doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico.

Os ácidos graxos ômega-3, especialmente o EPA (ácido eicosapentaenoico) e o DHA (ácido docosahexaenoico), têm propriedades anti-inflamatórias. Eles modulam a resposta imunológica ao

reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentar as anti-inflamatórias, o que pode ajudar a diminuir a inflamação sistêmica e melhorar a resposta imunológica em condições inflamatórias crônicas.

O zinco é crucial para o desenvolvimento e função das células imunológicas, participando da sinalização intracelular e da atividade enzimática das células T e B. A deficiência de zinco pode levar a uma resposta imunológica comprometida, aumentando a suscetibilidade a infecções e doenças autoimunes. Esse oligoelemento desempenha um papel vital na manutenção do sistema imunológico, na reparação de tecidos e na proteção contra infecções, sendo especialmente importante na velhice. A deficiência de zinco, bastante prevalente entre os idosos, está associada a uma série de problemas de saúde, como aumento da suscetibilidade a infecções, diminuição da imunidade antitumoral e resposta atenuada à vacinação. Ademais, a deficiência de zinco está associada ao envelhecimento acelerado e a um aumento no risco de doenças crônicas. Estudos mostram que a suplementação de zinco pode reduzir a inflamação, melhorar a resposta imunológica e promover um envelhecimento bem-sucedido, com melhor saúde geral e qualidade de vida dos idosos. Um status de zinco otimizado pode, portanto, ser um fator determinante para alcançar uma velhice saudável e ativa.

Em relação a prática de exercícios físicos, inúmeros estudos destacam sua importância na modulação do sistema imunológico e na redução dos marcadores inflamatórios em idosos. Os resultados demonstraram que tanto o exercício aeróbico quanto o de resistência foram eficazes em aumentar as contagens de células T CD3+, CD4+ e CD8+, além de aumentar os níveis de IL-10 e reduzir os níveis de IL-6 e TNF-α. Contudo, a comparação entre os dois grupos revelou que o exercício aeróbico teve um impacto mais significativo na modulação do sistema imunológico e na redução dos mediadores inflamatórios.

Esses achados são particularmente relevantes para o desenvolvimento de programas de intervenção em saúde para idosos, uma vez que o exercício aeróbico pode ser considerado uma estratégia mais eficaz para melhorar a imunidade e reduzir a inflamação crônica associada ao envelhecimento. A redução dos níveis de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF-α e o aumento de IL-10 podem contribuir para uma melhor qualidade de vida e maior longevidade na população idosa. Além disso, o estudo ressalta a necessidade de abordagens personalizadas na prescrição de exercícios físicos para idosos, levando em consideração suas capacidades individuais e estado de saúde. A implementação de programas de exercício aeróbico supervisionado pode, portanto, ser uma ferramenta poderosa na promoção de um envelhecimento saudável, prevenindo doenças inflamatórias e fortalecendo o sistema imunológico.

Em suma, estes trabalhos oferecem evidências sólidas de que o exercício aeróbico deve ser prioritário na modulação do sistema imunológico e dos marcadores inflamatórios em idosos. Esses resultados fornecem uma base científica para a adoção de práticas de exercício físico que visam

melhorar a saúde imunológica e a qualidade de vida dos idosos, destacando o potencial transformador do exercício aeróbico na promoção de um envelhecimento mais saudável e ativo. Complementando esses achados, novos estudos examinaram os efeitos de um programa de treinamento combinado de resistência e "*endurance"* de baixa dosagem sobre a modulação do sistema imunológico e os níveis de inflamação sistêmica em idosos. Para avaliar as respostas imunológicas, os idosos passaram por análises detalhadas das células T e suas subpopulações (CD4+, CD8+, células *naive*, centrais, de memória efetora e T-EMRA) utilizando citometria de fluxo. Os resultados mostraram que o programa de exercícios aumentou as capacidades de força dos participantes e na proporção de células T CD4+/CD8+ ao longo do tempo. Houve também reduções significativas nos níveis sistêmicos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esses achados sugerem que mesmo um programa de treinamento de curto prazo e de baixa intensidade pode proporcionar benefícios significativos na modulação do sistema imunológico e na redução da inflamação sistêmica em idosos. A simplicidade e segurança do programa o tornam uma intervenção prática e acessível, potencialmente benéfica para a saúde imunológica de idosos.

A conexão entre ambos os estudos é evidente: os dois demonstram que a prática de exercícios físicos, seja aeróbico, de resistência ou combinado, tem um impacto significativo na modulação do sistema imunológico e na redução da inflamação em idosos. Enquanto um estudo enfatiza a eficácia do exercício aeróbico na modulação imunológica, o outro estudo destaca os benefícios de um programa combinado de resistência e endurance. Juntos, esses estudos sugerem que a adoção de diferentes tipos de exercício físico pode ser uma estratégia poderosa para melhorar a saúde imunológica e reduzir a inflamação crônica em idosos, contribuindo para um envelhecimento saudável e ativo.

2.4.8 Microbiota Intestinal

O zinco desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade do microbioma intestinal. A deficiência desse mineral pode favorecer o florescimento de táxons patogênicos, aumentando o risco de infecções e outras complicações. Em contrapartida, um suprimento adequado de zinco contribui para restaurar o equilíbrio do microbioma intestinal, promovendo a saúde e a longevidade.

Os probióticos, microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde quando ingeridos em quantidades adequadas, desempenham um papel crucial na homeostase intestinal. Eles influenciam tanto a resposta imunológica inata quanto a adaptativa, promovendo a produção de anticorpos e citocinas, o que é essencial para a função imunológica. Nesse contexto, a inclusão de uma dieta rica em fitoquímicos, probióticos, ácidos graxos e micronutrientes apresenta-se como uma estratégia eficaz

para modular a imunossenescência e a senescência celular, contribuindo para a saúde e qualidade de vida dos idosos.

A microbiota intestinal dos adultos mais velhos possui características distintas que podem influenciar a saúde e a longevidade. Estudos apontam que a diversidade alfa de táxons microbianos, vias funcionais e metabólitos é maior em idosos em comparação a indivíduos mais jovens. Ainda assim, as distâncias da diversidade beta diferem significativamente ao longo dos estágios de desenvolvimento, destacando mudanças notáveis entre adultos mais velhos e jovens. Essas variações incluem um aumento relativo de Akkermansia com o envelhecimento, enquanto *Faecalibacterium*, *Bacteroidaceae* e *Lachnospiraceae* apresentam redução significativa. Além disso, idosos apresentam uma diminuição no potencial metabólico relacionado a carboidratos e síntese de aminoácidos. Contudo, observou-se maior potencial para produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que exerce efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Essas mudanças funcionais distinguem a microbiota intestinal de idosos daquela de adultos jovens.

A diversidade microbiana intestinal tem um papel crucial na modulação do sistema imunológico, especialmente durante o envelhecimento. Alterações na microbiota podem impactar diretamente a imunossenescência, uma vez que ela está intimamente conectada à função imunológica. Embora a redução na capacidade de metabolizar carboidratos e sintetizar aminoácidos comprometa o estado imunológico dos idosos, o aumento de ácidos graxos de cadeia curta e derivados de butirato auxilia na mitigação dos efeitos da imunossenescência, promovendo uma saúde mais equilibrada.

3 CONCLUSÃO

A imunossenescência é um fenômeno que compromete o funcionamento do sistema imunológico como um todo, afetando suas células e respostas. Esse comprometimento inclui a imunidade inata, que sofre com a senescência ao criar um microambiente desfavorável para células NK, reduzindo sua eficácia contra células tumorais e, consequentemente, favorecendo o desenvolvimento de neoplasias. Ao mesmo tempo, o envelhecimento dos macrófagos leva à exacerbação da resposta inflamatória mediada por citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-α, o que pode culminar em doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. O envelhecimento, assim, modifica profundamente o microambiente imunológico, evidenciando um vasto campo de estudos para desenvolver estratégias que reduzam os fatores que comprometem o bem-estar do ser humano envelhecido.

A descoberta de diversas vias moleculares associadas ao envelhecimento e a caracterização dos efeitos benéficos da restrição calórica (RC) têm impulsionado pesquisas sobre miméticos de RC, medicamentos capazes de replicar os efeitos da restrição calórica sem a necessidade de reduzir drasticamente a ingestão calórica. Esses miméticos têm se mostrado promissores na promoção da

expectativa de vida e na extensão da expectativa de vida saudável, por modularem vias metabólicas e prevenirem inflamações.

Felizmente, estratégias terapêuticas para lidar com condições relacionadas ao envelhecimento estão avançando significativamente. O uso de células-tronco mesenquimais (MSCs) é um exemplo notável, considerando suas propriedades regenerativas e anti-inflamatórias. No campo da imunoterapia, métodos inovadores têm ganhado destaque. Kim e Lee (2023) sublinharam o uso de inibidores de checkpoint e células T adotivas como ferramentas eficazes para fortalecer a imunidade em idosos. A senoterapia também se apresenta como uma abordagem promissora, com foco nos senolíticos e senomorfos, que eliminam células senescentes ou modulam seus fenótipos.

Vale destacar que embora avanços consideráveis tenham sido feitos, muitos estudos relacionados aos mecanismos moleculares e celulares da imunossenescência ainda estão em fases iniciais ou aguardam conclusão. Isso limita a profundidade do conhecimento disponível para embasar hipóteses ou consolidar intervenções práticas. Um dos fatores que limita consolidar os estudos é a heterogeneidade das respostas imunológicas em populações envelhecidas, o que torna difícil generalização dos resultados, já que fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida influenciam profundamente o envelhecimento imunológico. Outro obstáculo relevante é a falta de estudos longitudinais robustos que acompanhem as mudanças imunológicas ao longo do envelhecimento em populações diversas, o que restringe a compreensão de como essas alterações se desenvolvem ao longo do tempo. Soma-se a isso a escassez de dados clínicos que comprovem a eficácia e segurança de intervenções terapêuticas voltadas para mitigar a imunossenescência, como imunoterapias ou terapias celulares. Ainda que algumas dessas intervenções tenham mostrado resultados promissores, elas geralmente estão limitadas a estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos iniciais. Por fim, aspectos éticos e econômicos também podem criar impasses, especialmente em relação ao acesso e viabilidade de terapias inovadoras para populações mais amplas. Essa combinação de lacunas no conhecimento científico e barreiras práticas evidencia a necessidade de mais pesquisas colaborativas e diversificadas para fundamentar um entendimento mais abrangente e aplicável da imunossenescência.

REFERÊNCIAS

ABD EL-KADER, S.M.; AL-SHREEF, F.M. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. African Health Science, v. 18, n. 1, p. 120-131, 2018.

AHMAD, O.; HARIS, M. Inhibiting IL11: a novel approach to turning back the clock. Immunity & Ageing, v. 21, p. 71, 2024

AIELLO A.; et al., Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. Front Immunology, v. 25, n. 10, p. 2247, 2019.

BAARZ, B.R.; RINK, L. Rebalancing the unbalanced aged immune system - A special focus on zinc. Ageing Research Review, v. 74, p. 101541, 2022.

BADAL, V.D.; et al. The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. Nutrients, v. 12, n. 12, p. 3759, 2022.

BALDUCCI, L.; et al. Senotherapy, cancer, and aging. Journal Geriatric Oncology, v. 14, n. 4, p. 101671, 2024.

BAUER, M., et al. The Role of Stress Factors during Aging of the Immune System. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1153, p. 139-152, 2009.

BERTONI, V.M., et al. Desnutrição energético-proteica de idosos em hemodiálise. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v. 10, n. 2, p. 123-130, 2015.

BODART, G.; et al. Somatotrope GHRH/GH/IGF-1 axis at the crossroads between immunosenescence and frailty. Annual NY Academy Science, v. 1351, p. 61-7, 2015.

BRUUNSGAARD, H.; et al. Aging and inflammation: a meta-analytic study. Journal of the American Medical Association, v. 290, n. 24, p. 3077-3083, 2003.

CALABRÒ, A.; et al. Senotherapeutics to Counteract Senescent Cells Are Prominent Topics in the Context of Anti-Ageing Strategies. International Journal of Molecular Science, v. 25, n. 3, p. 1792, 2024.

DE MAEYER, R.P.H.; et al. The impact of ageing on monocytes and macrophages. Immunology Letters, v. 230, p. 1- 10, 2021.

DEN BRABER, I. Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans. Immunity, v. 36, n. 2, p. 288-297, 2012.

DESPEGHEL, M.; et al. Effects of a 6 Week Low-Dose Combined Resistance and Endurance Training on T Cells and Systemic Inflammation in the Elderly. Cells v. 10, p. 843, 2021.

DI GIOSIA P.; et al. The role of nutrition in inflammaging. Ageing Research Review, v. 77, p. 101596, 2022.

FLOREA, V.; et al. Attenuation of frailty in older adults with mesenchymal stem cells. Mechanisms of Ageing and Development, v. 181, p. 47-58, 2019.

FRANCESCHI, C.; et al. Inflaming aging: an evolutionary perspective. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 908, n. 1, p. 244-254, 2000.

FU, X.; et al. Epigenetic regulation of immune responses in aging. Nature Immunology, v. 15, n. 11, p. 1029-1035, 2014.

GOMEZ, C.R., et al. Immunosenescence and Inflammaging in Acute Viral Infections. Annual NY Academy Science, v. 1351, p. 138-147, 2015.

HACHMO, Y.; et al. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells. Aging, v. 12, n. 12, p. 11238-11253, 2020.

HARRISON, D.E.; et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature. V. 461, n. 7263, p. 392-395, 2009.

HAZELDINE, J.; et al. The senescence of neutrophils in older adults. Clinical & Experimental Immunology, v. 178, n. 3, p. 449-460, 2014.

JECKEL, C.M.; et al. Neuroendocrine and immunological correlates of chronic stress in 'strictly healthy' populations. Neuroimmunomodulation, v. 17, n. 1, p. 9-18, 2010.

KIM, M.E.; LEE, J.S. Immune Diseases Associated with Aging: Molecular Mechanisms and Treatment Strategies. International Journal of Molecular Science, v. 24, n. 21, p. 15584, 2023.

LEE, W.J.; et al. The aging immune system: Primary changes and the impact of extrinsic factors. Immunity, v. 45, n.4, p. 513-524, 2023.

LÓPEZ-OTÍN, C.; et al. The hallmarks of aging. Cell, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, 2013.

MANNICK, J.B.; et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. Science Translational Medicine, v. 6, n. 268, p. 268, 2014.

MILLER, L.E.; et al. Short-term probiotic supplementation enhances cellular immune function in healthy elderly: systematic review and meta-analysis of controlled studies. Nutricional Research, v. 64, p. 1-8, 2019.

MUÑOZ-ESPÍN, D.; et al. Cellular senescence: from physiology to pathology. Nature Reviews Molecular Cell Biology, v. 15, n. 7, p. 482-496, 2014.

NIKOLICH-ŽUGICH, J. The twilight of immunity: Emerging concepts in aging of the immune system. Nature Immunology, v. 19, n. 1, p. 10-19, 2018.
NOVAK, E.A.; et al. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 3, p. 62, 2015.
O'TOOLE, P.W.; et al. The human gut microbiome: Regulation and role in health and disease. Annual Review of Medicine, v. 66, p. 317-338, 2015.

PAPPERT, M.; et al. Influences of Aged Bone Marrow Macrophages on Skeletal Health and Senescence. Current Osteoporosis Repository, v. 21, n. 6, p. 771-778, 2023.

PAUL, S.G.; LAL, G. The molecular mechanism of natural killer cells functions and its importance in cancer immunotherapy. Frontiers in Immunology, v. 8, p. 1124, 2017.

REPHAELI, M.; et al. The aging immune system: Dual effect on self-tolerance and tumor surveillance. Nature Reviews Immunology, v. 15, n. 11, p. 703-717, 2013.

ROBBINS, P.D.; et al. Senolytic Drugs: Reducing Senescent Cell Viability to Extend Health Span. Annual Review Pharmacology Toxicology, v. 61, p. 779-803, 2021.

SHARMA, R.; et al. Emerging cellular senescence-centric understanding of immunological aging and its potential modulation through dietary bioactive components. Biogerontology, v. 23, n. 6, p. 699-729, 2022.

SYLWESTER, A.W.; et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. Journal of Experimental Medicine, v. 202, n. 5, p. 673-685, 2005.

TYLUTKA, A.; et al. Level of IL-6, TNF, and IL-1β and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. Front Immunology, v. 15, p. 1330386, 2024.
VARRICCHI, G.; et al. The emerging role of T follicular helper (TFH) cells in aging: Influence on the immune frailty. Ageing Research Review, v. 61, p. 101071, 2020.

VERSCHOOR, C.P.; et al. Blood cytokine profiling reveals proinflammatory and immunosenescent signatures in reduced immune response to influenza vaccination among older adults. Frontiers in Immunology, v. 4, p. 246, 2013.

WANG, L.; et al. Natural killer cells immunosenescence and the impact of lifestyle management. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 689, p. 149216, 2023.

WEICHHART, T. mTOR as Regulator of Lifespan, Aging, and Cellular Senescence: A Mini-Review. Gerontology, v. 64, n. 2, p. 127-134, 2023.

WEINBERGER, B. Adjuvant strategies to improve vaccination of the elderly population. Current Opinion Pharmacology, v. 41, p. 34-41, 2018.

ZHANG, H.; et al. Hallmarks of the aging T-cell system. FEBS Journal, v. 288, n. 24, p. 7123-7142, 2021.

ZHU Y.; et al. Application of mesenchymal stem cell therapy for aging frailty: from mechanisms to therapeutics. Theranostics, v. 11, n. 12, p. 5675-5685, 2021.