



# ENVELHECIMENTO E COVID-19: ASPECTOS CLÍNICOS E DA IMUNOSSENECÊNCIA

Maria Luiza Honorato Leite<sup>1</sup>  
Maria Laryssa Monte da Silveira<sup>2</sup>  
Jussara Scanferla Dantas<sup>3</sup>  
Ronaldo Fernandes Gonçalves<sup>4</sup>  
Luciana Moura de Assis<sup>5</sup>

## RESUMO

A *Coronavirus Disease 2019*, doença pandêmica causada pelo novo Coronavírus, em dezembro de 2021 foi responsável por 5,3 milhões de mortes. A transmissão ocorre através de aerossóis que pode atingir qualquer célula que expresse em sua superfície a Enzima Conversora de angiotensina 2. A manifestação da doença varia desde quadros assintomáticos até graves, dependendo do sistema imunológico do indivíduo, sendo a população idosa com maior taxa de gravidade e óbito. Assim, este trabalho objetiva compreender a relação da imunossenescência com a manifestação clínica da COVID-19. Trata-se de uma revisão da literatura, de caráter qualitativo, realizada em junho de 2022, na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde. Foram empregados nas buscas os Descritores em Ciências da Saúde: COVID-19; Imunossenescência; e Envelhecimento. Como critérios de inclusão: os artigos completos, gratuitos, nas línguas inglesa e portuguesa, publicados nos últimos 5 anos, e foram excluídos: artigos de revisão e que fogem do objetivo proposto. Após análise, foram incluídos nove e excluídos cinco textos. A senescência celular compreende mudanças nas células de vida longa, inerente aos indivíduos de qualquer idade, sofrendo influência da genética e epigenética. No envelhecimento, o Sistema Imunológico passa por alterações e desregulação, levando a imunossenescência e inflamação. Esses processos estão associados à gravidade e letalidade pela COVID-19 em idosos, os quais apresentam maiores chances de manifestar a tempestade de citocinas quando comparados aos jovens. Essa inflamação contribui para a expressão de células supressoras que levam a inibição de células T específicas para o novo coronavírus. Na imunossenescência ocorre a diminuição da capacidade do sistema imune reconhecer novos vírus, da produção de células T, menor liberação e especificidade dos anticorpos. Com isso, é perceptível que a gravidade da COVID-19 está associada com a imunobiografia do indivíduo, com a capacidade de resposta do sistema imune frente à infecção viral.

**Palavras-chave:** COVID-19, Idosos, Aspectos imunológicos.

## INTRODUÇÃO

No final de 2019 identificou-se, na China, uma nova doença infecciosa, a *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG; Membro do Grupo de Pesquisa Violência e Saúde – GPVS/CNPq/UFCG, [maluhonoratoite@gmail.com](mailto:maluhonoratoite@gmail.com);

<sup>2</sup>Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, Membro do Grupo de Pesquisa Violência e Saúde – GPVS/CNPq/UFCG, [laryssamonte9@gmail.com](mailto:laryssamonte9@gmail.com);

<sup>3</sup>Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, Membro do Grupo de Pesquisa Violência e Saúde – GPVS/CNPq/UFCG, [jdantas709@gmail.com](mailto:jdantas709@gmail.com);

<sup>4</sup>Graduando do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [goncalvesfernandes4@gmail.com](mailto:goncalvesfernandes4@gmail.com);

<sup>5</sup>Professora orientadora: doutora, Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, Membro do Grupo de Pesquisa Violência e Saúde – GPVS/CNPq/UFCG, [lu\\_moura\\_2002@yahoo.com.br](mailto:lu_moura_2002@yahoo.com.br).

2 (SARS-CoV-2). Em um curto período de tempo, a COVID-19 tomou proporções pandêmicas, e no início de dezembro de 2021 já era responsável por cerca de 5,3 milhões de mortes (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

A transmissão da doença ocorre por meio de aerossóis, gotículas respiratórias e o contato próximo entre as pessoas. Uma vez no organismo humano, o vírus tem a capacidade de infectar qualquer célula que expresse em sua superfície a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020). A ECA-2 interage com a proteína estrutural S do SARS-CoV-2, desencadeando mudanças conformacionais na membrana celular, levando a internalização, replicação viral e transmissão para outras células (TEIXEIRA *et al.*, 2020).

Mais recentemente a molécula *leukocyte functional antigen 1* (LFA-1) foi tida como mediadora da entrada do vírus nos linfócitos T. Tal condição pode estar associada a linfopenia nos casos graves de COVID-19 (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

As formas de manifestação da COVID-19 variam de indivíduo para indivíduo, podendo manifestar desde quadros assintomáticos a graves. Dentre os sintomas mais relatados estão febre, cefaleia, dispneia, tosse, dor de garganta, fadiga, entre outros. Os casos graves e de mortalidade, por exemplo, estão relacionados à insuficiência respiratória, falência de múltiplos órgãos, sepse, insuficiência cardíaca e insuficiência renal (SAMUDRALA *et al.*, 2020).

Dessa maneira, a gravidade da COVID-19 está associada a uma resposta inflamatória exacerbada, caracterizada pela tempestade de citocinas, ou seja, pela liberação de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Dentre essas citocinas estão a interleucina (IL) – 6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1, proteína quimioatraente de monócitos - 1 (MCP-1) e interleucina (IL) - 10. Esse processo ocorre em decorrência da liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelas células infectadas (WITKOWSKI, 2022). A tempestade de citocinas contribui para a apoptose nas células endoteliais e epiteliais, levando ao extravasamento de líquido nos pulmões, acúmulo de leucócitos e fibrose tecidual (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

Apesar de ser essencial para a eliminação dos patógenos, a resposta imune exacerbada traz malefícios ao organismo, desencadeando a inflamação sistêmica, hiperpermeabilidade vascular, falência de múltiplos órgãos e morte. (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

Dentre os fatores de risco para COVID-19 podem ser citadas as comorbidades, como diabetes, hipertensão e câncer. Estudos mostram maior mortalidade entre as pessoas com idade superior a 65 anos, sendo um fator de risco isolado (MÁČOVÁ; BIČÍKOVÁ; HAMPL, 2021).

Nos Estados Unidos, os casos de hospitalização chegaram a ser 10 vezes maior entre os indivíduos com 85 anos quando comparado com os indivíduos entre a faixa etária dos 18 aos

29 anos (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022). No Brasil a realidade não é diferente, estima-se que 51% dos casos acometeram idosos, dos quais 73% foram a óbito (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

Diante do exposto, a senescência celular é caracterizada pela interrupção do ciclo celular das células no geral, levando ao envelhecimento dos tecidos e do organismo (ZHOU; BORSA; SIMON, 2021). À medida que os anos de vida passam, o sistema imunológico (SI) sofre desregulação e deterioração caracterizando a imunossenescência, bem como desenvolvendo um estado inflamatório crônico (MÁČOVÁ; BIČÍKOVÁ; HAMPL, 2021).

Observa-se globalmente o aumento da população idosa, sendo apontado no ano de 2021 mais de 700 milhões de indivíduos com idade superior a 65 anos em todo mundo. O processo de envelhecimento está fortemente associado com a manifestação de doenças e diminuição da qualidade de vida (BUDAMAGUNTA; FOSTER; ZHOU, 2021). Diante de tal vulnerabilidade, o presente estudo objetiva compreender a relação da imunossenescência com a manifestação clínica da COVID-19.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão da literatura, de caráter qualitativo, realizada em junho de 2022. Utilizou-se como base de dados a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca foi realizada com o auxílio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): “COVID-19”; “Imunossenescência”; e “Envelhecimento”, intercalados pelo operador booleano *AND*. Foram analisados 14 artigos completos e aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão compreenderam artigos disponíveis de forma gratuita, nas línguas inglesa e portuguesa publicados nos últimos cinco anos, resultando em nove trabalhos. E com base nos critérios de exclusão: artigos de revisão e que fogem do objetivo proposto; foram excluídas cinco produções dos 14 trabalhos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na tabela 1 seguem os artigos analisados de acordo com o autor, ano e título do trabalho.

**TABELA 1 – DISPOSIÇÃO DOS ARTIGOS CONFORME AUTOR, ANO E TÍTULO.**

<b>AUTOR</b>	<b>ANO</b>	<b>TÍTULO</b>
Brooke, Robert T; Fahy, Gregory M.	2020	Revertendo a imunossenescência para prevenção do COVID-19.
Salimi, Shabnam; Hamlyn, John M.	2020	COVID-19 e conversa cruzada com as marcas do envelhecimento.
Akbar, Arne N; Gilroy, Derek W.	2020	A imunidade do envelhecimento pode exacerbar o COVID-19.

Tavares, Caio de Assis Moura <i>et al.</i>	2020	Alterações da ECA2 e fatores de risco para gravidade da COVID-19 em pacientes com idade avançada.
Pietrobon, Anna Julia <i>et al.</i>	2020	Imunosenescência e inflamação: fatores de risco de COVID-19 grave em pessoas idosas.
Holt N. R. <i>et al.</i>	2020	Implicações do COVID-19 para uma população envelhecida.
Pence, Brandt D.	2020	Envelhecimento e imunometabolismo de monócitos em COVID-19.
Witkowski, Jacek M.	2022	Envelhecimento do sistema imunológico e as doenças relacionadas ao envelhecimento na era COVID-19.
Witkowski, Jacek M; Fulop, Tamas; Bryl, Ewa.	2022	Imunosenescência e COVID-19.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Como citado anteriormente, à medida que os sujeitos envelhecem estão susceptíveis a imunossenescência e a inflamação, resultando em alguns efeitos prejudiciais, mas também como mecanismo compensatório a fim de postergar o tempo de vida do sujeito. Já no processo de senescência, as células senescentes adquirem o fenótipo secretor associado à senescência (SASP) levando maior liberação de citocinas pró-inflamatórias e a imunossupressão, as quais tendem a se acumular com o avançar da idade (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022; WITKOWSKI, 2022). Tal condição pode ser explicada pela possibilidade das células senescentes apresentarem mecanismos de evasão da depuração imune (AKBAR; GILROY, 2020).

O acúmulo dessas células nos tecidos envelhecidos resulta no processo inflamatório, que também passa a ser influenciado por outros fatores característicos do próprio processo de envelhecimento como desregulação imune, disfunção mitocondrial, disbiose do microbioma intestinal, doenças inflamatórias crônicas, aumento da produção de espécies reativa de oxigênio (ROS), diminuição da produção de hormônios esteróides e atividades restritivas. Esse conjunto de fatores está associado com maior frequência à manifestação da tempestade de citocinas nos casos de COVID-19 em idosos, quando comparados aos indivíduos jovens (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

Além disso, mais da metade dos casos de COVID-19 apresentam a tempestade de citocinas, dos quais 82% ocorrem em indivíduos com idade superior a 60 anos (PIETROBON, TEIXEIRA, SATO, 2020). Alguns idosos e sujeitos com comorbidades apresentam dificuldades em controlar a resposta imune e acabam desencadeando uma resposta imune exacerbada nos pulmões (TAVARES *et al.*, 2020).

O processo inflamatório pulmonar desencadeia a expressão pelas células não linfóides de ligantes para as *natural killer* (NK), as quais podem ser levadas a morte pelo infiltrado de células T, contribuindo para o dano tecidual (AKBAR; GILROY, 2020).

Devido ao SI enfraquecido nos idosos há uma propensão para o aumento da carga viral. Esse aumento é encarado como um estímulo intenso e persistente da resposta imune, concomitante a uma menor regulação contribuindo para a gravidade da COVID-19 (TAVARES *et al.*, 2020).

Outro ponto observado nos casos graves da doença é o infiltrado de monócitos e macrófagos nos pulmões e tecidos periféricos, levando a hiperinflamação e variação fenotípica relacionada à doença, comum também ao processo de envelhecimento. Essa resposta pró-inflamatória ocorre em decorrência da reprogramação metabólica dos monócitos induzida pelo SARS-CoV-2 (PENCE, 2021). Ademais, Pietrobon, Teixeira e Sato (2020) acrescentam que os macrófagos alveolares podem mediar uma resposta mais intensa e descontrolada, produção de citocinas e menor capacidade de controlar o dano tecidual devido à infecção.

Ainda tratando dos monócitos, o envelhecimento pode contribuir para redução das células precursoras e capacidade fagocitária, comprometendo a resposta imune. Também há desregulação da sinalização de receptores do tipo *toll*, impactando na produção do TNF- $\alpha$ , fundamental na mediação da resposta imune (TAVARES *et al.*, 2020).

No caso dos idosos, os monócitos apresentam ainda maior expressão de genes pró-inflamatórios (PIETROBON, TEIXEIRA, SATO, 2020), além do processo de envelhecimento comprometer a capacidade dessas células combaterem infecções virais, remover outras células senescentes e interagir com células imunes adaptativas (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

As NKs é outro grupo celular envolvido na defesa antiviral que sofre com os efeitos do envelhecimento. Observa-se uma redução em sujeitos idosos da expressão de moléculas ligante na superfície da NK responsáveis por promoverem interação com células infectadas em sujeitos idosos, diminuindo a citotoxicidade mediada pelas NK (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

Outra fragilidade do SI é a diminuição da diversidade dos receptores de células T (TCR), devido à involução fisiológica tímica, senescência de clones e aumento de células T de memória em relação a células T virgens, comprometendo a resposta frente a novos antígenos. Também são observadas modificações na transdução de sinal intracelular das células imunes, resultando na diminuição da proliferação, produção de citocinas e desequilíbrio funcional geral visto em células envelhecidas, além de defeitos mitocondriais provocados pela redução da produção de adenosina trifosfato (ATP), aumento da produção de ROS e mutações no DNA mitocondrial (WITKOWSKI, 2022).

Além de impactar na resposta das células T, a involução tímica também afeta a produção do hormônio tímico timosina alfa-1, capaz de por si só reduzir a mortalidade associada à COVID-19 (BROOKE; FAHY, 2020).

As respostas das células T específicas para o SARS-CoV-2 em idosos é mais dificultada devido à capacidade do vírus induzir a depressão de células T circulantes, células T CD8+ e as NK, bem como aumentar as células T funcionalmente esgotadas (BROOKE; FAHY, 2020).

Além do mais, os linfócitos envelhecidos apresentam diminuição da capacidade proliferativa e maior propensão a apoptose. As chances de encontrar um linfócito virgem específico são reduzidas, justamente pela diminuição da produção de células T e menor capacidade de reconhecimento das células virgens periféricas. Há também a menor secreção de citocinas estimuladoras, diminuição de granzimas e perforinas, redução da produção de imunoglobulinas (Ig) e plasmócitos associados a menor especificidade, mudanças na transdução do sinal dos receptores antigênicos, incapacidade dos linfócitos de aumentar a concentração de cálcio intracelular suprimindo as respostas cálcio dependente e comprometimento da eliminação de proteínas intracelulares disfuncionais (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

Em idosos, as células dendríticas (CD) apresentam menor capacidade fagocitária, mantém a secreção de citocinas pró-inflamatórias sob estímulos estressores e redução do estímulo sobre o sistema imune adaptativo (TAVARES *et al.*, 2020). É ressaltada a capacidade do SARS-CoV-2 de infectar CD derivadas de monócitos, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e supressão da produção de citocinas antivirais, justificando possível mecanismo de escape viral (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

A população idosa apresenta uma resposta reduzida do interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), fundamental na resposta antiviral, e também uma menor capacidade funcional dos fagócitos de eliminar e promover ativação do SI adaptativo (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

Ao envelhecer, espera-se a diminuição dos neutrófilos, mas nos casos de COVID-19 há uma elevação dos neutrófilos circulantes e infiltrados dessa célula no pulmão, contribuindo para a inflamação e dano tecidual local. Essas células também apresentam diminuição da atividade microbicida e na fagocitose de bactérias opsonizadas devido à senescência (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020). O aumento da concentração dos neutrófilos conseqüentemente leva a secreção excessiva de IL-6, favorecendo a coagulação sanguínea e diminuição da função dos linfócitos citotóxicos (WITKOWSKI; FULOP; BRYL, 2022).

Os linfócitos B (LB) também sofrem os impactos da imunossenescência. Essas células sofrem redução dos seus progenitores na medula óssea, diminuição na produção de anticorpos

com alta afinidade como efeito de uma sinalização insatisfatória de células T na ativação de LB, diminuição da resposta humoral, menos eficácia e avidez em decorrência do limitado repertório de receptores de LB. Em contraste com a diminuição das células B circulantes, os idosos apresentam aumento de um subtipo dos LB, o duplo-negativo (DN), que expressa SASP, microRNAs associados a inflamação (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020). Há também o aumento dos LB de memória, responsáveis pela produção de altos níveis de citocinas inflamatórias (TAVARES *et al.*, 2020) e mudanças nos fatores estimuladores que mediam a resposta das células B (SALIMI; HAMLYN, 2020).

Um estudo de coorte mostrou baixa nos anticorpos específicos de paciente com COVID-19 com comorbidade em relação a paciente com COVID-19 sem comorbidade (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

Assim, a gravidade da COVID-19 pode também estar associada a um mecanismo de resposta imune humoral, o realce dependente de anticorpo (ADE), que em macrófagos alveolares e monócitos infiltrados no pulmão, podem acabar favorecendo a replicação viral no tecido pulmonar (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

Para adentrar a célula do indivíduo é necessária a interação do SARS-CoV-2 com os receptores da ECA-2. À medida que envelhecem, os indivíduos apresentam uma redução da ECA-2 quando comparado a indivíduos jovens, entretanto, os idosos estão associados aos quadros mais graves e maior letalidade por COVID-19, sendo justificado pela excessiva ação da angiotensina 2 (ANG 2) devido ao envelhecimento, que intensifica a ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias (TAVARES *et al.*, 2020).

Nos casos graves de COVID-19 identificaram-se aumentos nos níveis das citocinas TNF-  $\alpha$ , IL-6, IL-10 e interferon-gama (IFN-  $\gamma$ ), à medida que a diminuição dessas se relacionou com a regressão da doença. Os idosos apresentam altos níveis TNF-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$  e IL-6 que favorecem a inflamação (TAVARES *et al.*, 2020). Akbar e Gilroy (2020) afirmam que a inflamação quando de forma exacerbada pode levar a inibição da imunidade específica.

Outro achado foi a susceptibilidade a gravidade do sexo masculino em relação ao sexo feminino. Estima-se que essa condição esteja associada à diminuição de LB em homens, além da expressão de receptores de estrogênio, diferenças entre os níveis de testosterona e expressão de receptores androgênicos, que acabam por implicar na resposta imune (SALIMI; HAMLYN, 2020).

De acordo com Witkowski (2022) a imunobiografia desempenha um papel importante na gravidade da COVID-19, pois os indivíduos que apresentam maiores proporções de células



imunes esgotadas e senescentes devido aos desafios imunológicos ao longo da vida até o momento da infecção pelo SARS-CoV-2 se tornam mais susceptíveis.

Sabe-se que o equilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatória garantem a funcionalidade adequada do SI. No caso dos idosos, a evolução para a gravidade da COVID-19 acontece rapidamente, podendo ocorrer antes da articulação da resposta imune adaptativa, evidenciando que uma resposta imune inata exacerbada e regulação inadequada favorece a infecção (PIETROBON; TEIXEIRA; SATO, 2020).

Segundo Tavares *et al.*, (2020) o idoso está vulnerável a síndrome da fragilidade, caracterizada por um estado inflamatório crônico, sendo mais comum aos indivíduos com comorbidades, sedentarismo e alimentação inadequada. Nessa síndrome observa-se o aumento da IL-6 e TNF- $\alpha$ , também visto nos casos graves de COVID-19, portanto, sugere que a fragilidade seja um marcador de prognóstico mais fiel do que a própria idade em si.

A imunossenescência implica também na resposta frente à vacinação, pois a ativação do SI pode não resultar em imunidade duradoura devido ao declínio decorrente da idade, entretanto, os idosos devem e são considerados grupo prioritário na vacinação contra COVID-19 (HOLT *et al.*, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se evidenciar que a gravidade da COVID-19 nos idosos está associada com a incapacidade de regulação do sistema imune, o que resulta em resposta inflamatória exacerbada, trazendo sérios prejuízos para o indivíduo. Além dos processos característicos do próprio envelhecimento, imunossenescência e inflamação crônica, outras condições associadas favorecem ainda mais os quadros graves, como as doenças crônicas.

Com isso, uma das possíveis alternativas que podem ser estudadas buscando contornar tal problemática é o controle do estado inflamatório do organismo, que deve ser aplicado antes mesmo do sujeito atingir a velhice.

## REFERÊNCIAS

AKBAR, Arne N.; GILROY, Derek W.. Aging immunity may exacerbate COVID-19. **Science**, [S.L.], v. 369, n. 6501, p. 256-257, 17 jul. 2020. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb0762>. Acesso em: 8 jun. 2022.

BROOKE, Robert T.; FAHY, Gregory M.. Reversing immunosenescence for prevention of COVID-19. **Aging**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 11161-11162, 28 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343453/>. Acesso em: 7 jun. 2022.

BUDAMAGUNTA, Vivekananda; FOSTER, Thomas C.; ZHOU, Daohong. Cellular senescence in lymphoid organs and immunosenescence. **Aging**, [S.L.], v. 13, n. 15, p. 19920-



19941, 12 ago. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8386533/>. Acesso em: 7 jun. 2022.

HOLT, N R *et al.* Implications of COVID-19 for an ageing population. **Med J Aust**, [s. l.], v. 213, n. 8, p. 342-344, 18 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537179/>. Acesso em: 12 jun. 2022.

MÁČOVÁ, L; BIČÍKOVÁ, M; HAMPL, R. Endocrine Risk Factors for COVID-19 in Context of Aging. **Physiological Research**, [S.L.], p. 153-159, 14 dez. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8884371/>. Acesso em: 6 jun. 2022.

PENCE, Brandt D.. Aging and monocyte immunometabolism in COVID-19. **Aging**, [S.l.], v. 13, n. 7, p. 9154-9155, 30 mar. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8064183/>. Acesso em: 5 jun. 2022.

PIETROBON, Anna Julia; TEIXEIRA, Franciane Mouradian Emidio; SATO, Maria Notomi. Immunosenescence and Inflammaging: risk factors of severe covid-19 in older people. **Frontiers In Immunology**, [S.l.], v. 11, p. 1-18, 27 out. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656138/pdf/fimmu-11-579220.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2022.

SALIMI, Shabnam; HAMLIN, John M. COVID-19 and Crosstalk With the Hallmarks of Aging. **The Journals Of Gerontology: Series A**, [S.L.], v. 75, n. 9, p. 34-41, 16 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337690/>. Acesso em: 7 jun. 2022.

SAMUDRALA, P. K. et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European Journal of Pharmacology**, [S.l.], v. 883, p. 173375, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>. Acesso em: 08 jun. 2021.

TAVARES, Caio de Assis Moura *et al.* Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 115, n. 4, p. 701-707, out. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/JshSftLkXZVJ5PKLCJ7SQdP/?lang=pt>. Acesso em: 6 jun. 2022.

WITKOWSKI, Jacek M. et al. Immune system aging and the aging-related diseases in the COVID-19 era. **Immunology Letters**, [S.l.], v. 243, p. 19-27, mar. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8801734/>. Acesso em: 08 jun. 2022.

WITKOWSKI, Jacek M.; FULOP, Tamas; BRYL, Ewa. Immunosenescence and COVID-19. **Mechanisms Of Ageing And Development**, [S.L.], v. 204, p. 1-10, jun. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8975602/pdf/main.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2022.

ZHOU, Dingxi; BORSA, Mariana; SIMON, Anna Katharina. Hallmarks and detection techniques of cellular senescence and cellular ageing in immune cells. **Aging Cell**, [S.l.], v. 20, n. 2, p. 1-17, fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884036/pdf/ACEL-20-e13316.pdf>. Acesso em: 6 jun. 2022.