

## ENVELHECIMENTO E DPOC: MAIOR SUSCETIBILIDADE À INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Andreza Lúcia Mamede França<sup>1</sup>

Elisama Rayane Maia da Silva<sup>2</sup>

Larissa de Lima Pimenta<sup>3</sup>

Sayonara Targino Rodrigues Simões Brasileiro<sup>4</sup>

Maria Enedina Claudino de Aquino Scuarcialupi (orientador)<sup>5</sup>

### INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil será o sexto país do mundo com o maior número de pessoas idosas até 2025. São inúmeros os fatores que contribuíram para que ocorresse esse progresso, e dentre eles pode-se citar a diminuição da mortalidade, o acesso à saúde, uma melhor qualidade de vida e também a criação de uma política voltada para os idosos. (NOGUEIRA, 2016). A senescência é definida como a incapacidade de manutenção da homeostasia, em condições de sobrecarga funcional o que reflete na perda das capacidades adaptativas com o avanço da idade, sendo assim, para os idosos, as infecções apresentam maior morbidade e mortalidade, constituindo-se em fator de alto risco. Diante disso, o processo de envelhecimento é um fenômeno complexo que compreende acúmulo e interação de mudanças clínicas, comportamentais e sociais durante toda a vida, as quais são deletérias e acontecem na composição, função fisiológica e competência do sistema imunológico humano. (ARAÚJO, 2015).

Uma das modificações mais importantes do envelhecimento é a Imunossenescência, definida como um conjunto de alterações que ocorrem na imunidade inata e adaptativa. Tal processo gera uma diminuição de células B, células T e um aumento relativo de linfócitos natural killer, além do aumento dos níveis de citocinas inflamatórias que, juntos, geram uma maior vulnerabilidade a infecções, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). (FORMIGO, et al, 2018)

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação progressiva do débito aéreo devido a anormalidades nas vias aéreas e/ou alveolares, causadas pela exposição significativa a partículas nocivas ou gases.

---

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas-PB, [andreza.lucia.678@gmail.com](mailto:andreza.lucia.678@gmail.com);

<sup>2</sup>Graduando do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas-PB, [rayanemaiajp@gmail.com](mailto:rayanemaiajp@gmail.com);

<sup>3</sup>Graduando do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas-PB, [larissalpimenta@gmail.com2@email.com](mailto:larissalpimenta@gmail.com2@email.com);

<sup>4</sup>Graduando do Curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas-PB, [targino.sayonata@gmail.com](mailto:targino.sayonata@gmail.com);

<sup>5</sup>Professor orientador: Médica, Pneumologista, da Afya Faculdade de Ciências Médicas- PB, [enedinaclaudio@gmail.com](mailto:enedinaclaudio@gmail.com)

(CARVALHO ea alt, 2020). A patogênese da DPOC envolve a obstrução da passagem de ar, seja pela destruição extensa das pequenas vias aéreas, ou o estreitamento da mesma por hiperplasia celular, acúmulo de muco e fibrose. Para que a doença se desenvolva, primeiramente, é preciso uma exposição crônica à fumaça de gases, em especial a do cigarro e que ele seja geneticamente susceptível, desencadeando uma resposta autoimune e inflamatória. Dentre as alterações imunes, há o reduzido número de células T virgens disponíveis para respostas imunes de novo que impacta na sua imunocompetência contra novas infecções, sobretudo as respiratórias. (COUTO ea alt, 2023; PASCHOAL, 2016; PELETEIRO, 2021) . Dessa forma, diante dos efeitos tanto da Imunossenescência, como na DPOC no sistema imune, a seguinte revisão integrativa tem o objetivo de analisar a influência da Imunossenescência na suscetibilidade às infecções respiratórias e o efeito agravante da DPOC nesse processo.

## **METODOLOGIA (OU MATERIAIS E MÉTODOS)**

O presente trabalho trata-se de um estudo transversal do tipo revisão integrativa da literatura. Primeiramente, para o norteamento dessa pesquisa utilizou-se a seguinte pergunta: “Como a senescência imunológica facilita as infecções respiratórias e qual a contribuição da DPOC nisso?” a fim de atender a esse questionamento foram consultadas as bases de dados SCIELO e PubMed, além de trabalhos indexados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes descritores: Imunossenescência; DPOC; Doenças respiratórias. Após a seleção do material, sucessivas leituras foram realizadas, selecionado os artigos de acordo com critérios de inclusão e exclusão. Como critério de inclusão foram definidos artigos com textos completos disponíveis online nos idiomas Português, Inglês e Espanhol e que atendessem ao objetivo de estudo, excluindo-se os artigos que não corresponderam a esses critérios. Finalmente, foram encontradas 15 publicações pertinentes à pesquisa.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

Com o envelhecimento há um estado de inflamação basal, mesmo na ausência de insulto ou lesão, esse fenômeno é denominado pelo termo Inflammaging, e é marcado pela elevada concentração, tanto tecidual como circulante, de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos idosos. Mais especificamente, encontram-se aumentados os níveis de IL-1 $\beta$ , de IL-6 e de TNF- $\alpha$  e diminuição de IL-10. Este estado de inflamação basal leva à ativação de células inflamatórias locais. Estas geram um elevado stress oxidativo num local propenso a reações inflamatórias devido à alta concentração de oxigênio. Este stress é responsável por defeitos nas proteínas, nos lípidos e no ADN. Para além destas alterações, o ambiente oxidativo pode levar a disfunções mitocondriais das células pulmonares que, por sua vez, irão agravar esse estado de stress oxidativo. Associada a esta limitação do sistema imunológico, acredita-se que haja uma mudança com a idade na resposta à lesão, de tal modo que, mais tarde, a Imunossenescência inicial resulta em resposta imune prolongada e inflamação crônica. Além destes defeitos, são também frutos da Imunossenescência os defeitos funcionais nas células apresentadoras de antígenos (APCs) e elevado número de células Natural Killer (NKs) (ARAÚJO, 2015; ALVES, 2019)

No entanto, as mudanças mais marcantes decorrentes da Imunossenescência ocorrem no sistema imunológico adaptativo. As alterações fenotípicas que foram observadas referem-se a uma diminuição nas populações de células T virgens e a um aumento nas populações de memória, especialmente no grupo CD8+ com diferenciação tardia ou marcadores de senescência/exaustão. Essa diminuição de células T virgens com a idade é causada principalmente pela diminuição da função tímica, já que com a idade o timo sofre involução, estando seu tecido linfóide substituído gradualmente por tecido adiposo, fazendo com que a proliferação de linfócitos T diminua. Isto pode resultar tanto num aumento da susceptibilidade a novas infecções como numa diminuição da resposta às vacinas, bem como numa memória mais fraca para agentes patogênicos previamente encontrados e este declínio implica não só a susceptibilidade a infecções, mas também a frequência, incidência e susceptibilidade a várias doenças crônicas (ALVES et al, 2019; Lutz, 2022.)

Dentre essas doenças, está a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), caracterizada pela obstrução crônica ao fluxo aéreo, decorrente de uma resposta inflamatória anormal, que cursa com aumento do stress oxidativo e das citocinas pró-inflamatórias. As modificações imunológicas características da DPOC também se sobrepõem às alterações encontradas em indivíduos idosos, fazendo essa doença ser conhecida como “fenótipo de envelhecimento acelerado”, dada a semelhança entre as duas situações, pois a perda da regulação do sistema imune ocorre tanto na patogênese da DPOC, quanto na Imunossenescência. Todavia, embora ambos os casos possuam um estado pró-inflamatório, nos idosos, isso é mantido no nível subclínico, pois os linfócitos TCD8, citotóxicos, liberam interleucinas anti-inflamatórias como a interleucina 4 (IL-4). Enquanto nos indivíduos com DPOC, os linfócitos TCD8 não produzem IL-4, e sim interferon gama (IFN- $\gamma$ ) que ativa os macrófagos, retroalimentando a cascata inflamatória. (PESSOA, 2019)

Atrelado à isso, estudos compararam as concentrações séricas de IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , além de outras interleucinas de expressão menor, como as interleucinas 17, 18 e 20 (IL-17, IL-18 e IL-20) em pacientes idosos com DPOC, observando que estas citocinas encontram-se elevadas, sugerindo que a elevação conjunta dessas citocinas é o mecanismo mais consistente em explicar o rápido avanço da doença no idoso, na teoria conhecida como spillover (SELVARAJAH et al., 2016), que bloqueia a resposta anti-inflamatória da IL-4 e da interleucina 10 (IL-10) (FU et al., 2016), piorando a condição física desse doente.

Além disso, pacientes com DPOC possui drasticamente reduzido número de células “verdadeiramente” virgens disponíveis para respostas imunes de novo, mas também, paradoxalmente, frações aumentadas de células virgens (NAIVE) com características de diferenciação, senescência ou exaustão, impactando na sua imunocompetência contra novas infecções, sobretudo as respiratórias. as alterações fenotípicas no subgrupo Naive foram observadas principalmente em pacientes com DPOC, mas eram raras em idosos saudáveis, o grupo com DPOC apresentou alterações semelhantes a um grupo de idosos saudáveis, pelo menos 10 anos mais velho. Tomadas em conjunto, essas observações indicam que os pacientes com DPOC sofrem Imunossenescência prematura, da mesma forma que tem sido proposto para outras condições patológicas (por exemplo, aids, autoimunidade). ( FERNANDES et al, 2022).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a seleção de estudos, usou-se o método prisma, feito em 4 etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão. Primeiramente foram separados 210 artigos encontrados nas bases de dados SCIELO e PubMed, além de trabalhos indexados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Desses, 100 foram excluídos por serem publicados há mais de 10 anos e não estarem nos idiomas português, inglês e espanhol. Dos 110 restantes, apenas 40 foram selecionados após serem analisados os duplicados, título e resumo. Por fim, restou-se apenas 15 artigos incluídos para serem analisados após passar pelo processo de elegibilidade.

Diante da análise dos estudos, vê-se que com o envelhecimento há uma diminuição das células T virgens, principalmente, CD8+ do sangue periférico como resultado da involução tímica (PAWELEC, 2018). Como também uma diminuição da atividade citotóxica das células NK, além de aumento das células de memória, com diferenciação tardia ou com marcadores de senescência ou exaustão (FÜLOP, 2016). Somado a isso, a existência de DPOC nos idosos, causa um declínio imunológico precoce devido à produção de IFN- $\gamma$ , causando diminuição ainda maior de células virgens, e aumento paradoxal, das com características senescentes, sugerindo que esses efeitos são suficientes para causar um estado generalizado de senescência prematura de todo o compartimento de células T. (CHO, 2019). Desse modo, com o declínio da defesa, pacientes idosos com DPOC tornam-se mais vulneráveis à vírus e bactérias, que sobretudo, atingem a via respiratória.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A senescência imunológica é uma das alterações do envelhecimento que mais impacta o idoso, tendo em vista seus efeitos no aparecimento de mais doenças e diminuição da qualidade de vida. De acordo com os estudos analisados, constatou-se que não só a Imunossenescência atua na diminuição da defesa imunológica, como também a DPOC age acelerando esse processo, demonstrando, portanto, uma atuação conjunta entre a Imunossenescência e a DPOC na maior vulnerabilidade às infecções, como, as respiratórias. Desse modo, é de suma importância compreender essa associação para ofertar suporte adequado aos indivíduos com as duas condições associadas.

**Palavras-chave:** Imunossenescência, DPOC, Envelhecimento.

## REFERÊNCIAS

ALVES, Amanda Soares; BUENO, Valquiria. Imunossenescência: participação de linfócitos T e células mieloides supressoras nas alterações da resposta imune relacionadas ao envelhecimento. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, 2019.

ALVES, Daniela Marina Ribeiro. **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Doença do Envelhecimento Acelerado**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior (Portugal).

ARAUJO, Adriana Ladeira de. **Efeito do exercício físico regular e intenso no sistema imune de idosos**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CARVALHO, Andreia; ALCOBIA, Joana; RAPOSO, Liliana. Eosinofilia e exacerbações na DPOC. **Salutis Scientia**, v.12, 2020.

CHO, Won-Kyung; LEE, Chun Geun; KIM, Lark Kyun. DPOC como doença de Imunossenescência. **Revista Médica Yonsei**, v. 5, pág. 407-413, 2019.

COUTO, Fernanda Estrella et al. Alterações Fisiopatológicas da DPOC e Asma. **ACTA MSM- Periódico da EMSM**, v. 1, pág. 120-140, 2023.

FERNANDES, Juliana Ruiz et al. Age-associated phenotypic imbalance in TCD4 and TCD8 cell subsets: comparison between healthy aged, smokers, COPD patients and young adults. **Immunity & Ageing**, v. 19, n. 1, p. 9, 2022.

FORMIGO, Gisela María Suárez; HERNÁNDEZ, Danay Saavedra. Manipulación de la inmunosenescencia. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 34, n. 1, p. 33-41, 2018.

FÜLÖP, Tamas et al. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. **Revista de investigacion clínica**, v. 68, n. 2, p. 84-91, 2016.

LUTZ, Mariane et al. Imunosenescencia, infecciones virales y nutrición: revisión narrativa de la evidencia científica disponible. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 57, n. 1, p. 33-38, 2022.

NOGUEIRA, M. F. Avaliação multidimensional da qualidade de vida em idosos: um estudo no Curimataú ocidental paraibano. 2016. 185 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

PAWELEC, Graham. Age and immunity: what is “immunosenescence”? **Experimental gerontology**, v. 105, p. 4-9, 2018.

PELETEIRO, Thaís Silva. **Doença pulmonar obstrutiva crônica em Salvador-BA: perfil epidemiológico das internações, condições socioeconômicas dos pacientes e poluentes atmosféricos**. 2021.

PACHOAL, A. et al. Fisiopatogenia e Imunologia da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). **Pneumologia Paulista: Uma publicação da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia**, v. 29

SELVARAJAH, S. et al. Multiple Circulating Cytokines Are Coelevated in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, p. 1–9, 2016. .

ISSN: 2318-0854

