

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19

IMMUNE AGING AND SERIOUS CLINICAL IMPLICATIONS IN THE ELDERLY IN COVID-19

Eduardo Lopes Barbosa¹, Estéphanly Miranda Dias², Leticia Lorem Vilhena de Castro³, Maysa de Vasconcelos Brito⁴

e1553

<https://doi.org/10.53612/recisatec.v1i5.53>

RESUMO

A COVID-19, causada pela infecção por SARS-CoV-2, apresenta sintomas moderados na maioria dos indivíduos previamente saudáveis, mas pode causar doenças com risco de morte ou sintomas debilitantes persistentes em alguns casos. A gravidade da COVID-19 está relacionada à idade, em indivíduos com mais de 65 anos apresentando maior risco de necessitar cuidados intensivos. Esta é uma pesquisa descritiva, exploratória, do tipo revisão integrativa da literatura, com o objetivo de explanar o conhecimento atual sobre a interferência do processo de imunossenescência em quadros de maior gravidade por COVID-19 em idosos. O envelhecimento se trata de uma involução sistêmica, incluindo o sistema imunológico, acometendo o indivíduo com diversas comorbidades, estando entre elas comorbidades cardíacas, pulmonares e neurológicas que agravam o quadro de vulnerabilidade. O envelhecimento é desencadeado por vários mecanismos, entre os mais relevantes há diminuição dos telômeros, e estresse oxidativo que por sua vez acarretam outros cenários como senescência de células T, disfunção mitocondrial e inflamação crônica de baixo grau, o que é somado com mecanismo de atuação do próprio vírus causador da COVID-19, como seu fator chave-fechadura envolvendo receptores ECA-2 que possuem mudança de expressão durante o envelhecimento, retratando as interferências deste cenário senescente ao entrar em contato com a COVID-19 que contribuem para maior gravidade em idosos.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Imunossenescência. Inflamação

ABSTRACT

COVID-19, caused by SARS-CoV-2 infection, is mild to moderate in most healthy precedents, but can cause life-threatening illnesses or persistent debilitating symptoms in some cases. The severity of COVID-19 is related to age, with an obligation over 65 years of age, greater risk of needing intensive care. This is a descriptive, exploratory, integrative literature review, with the aim of explaining the current knowledge about the interference of the immunosenescence process in more severe conditions caused by covid-19 in the elderly. Aging is a systemic involution, including the immune system, affecting the individual with several comorbidities, including cardiac, pulmonary and neurological comorbidities that aggravate the situation of vulnerability. Aging is triggered by several mechanisms, among the most relevant are telomere reduction and oxidative stress, which in turn lead to other scenarios such as T-cell senescence, mitochondrial dysfunction and low-grade chronic inflammation, which are added to the mechanism of action of the virus that causes COVID-19, as its key-lock factor involving ACE-2, which has a change in expression during aging, portraying the interferences of this scenario, if not in contact with the major covid-19, which contributes to seriousness in the elderly .

KEYWORDS: COVID-19. Immunosenescence. Inflammaging

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Macapá.

² Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Macapá.

³ Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade Estácio de Macapá.

⁴ Doutorado em Doenças Tropicais (UFPA); Mestrado em Neurociências e Biologia Celular (UFPA); Graduação em Biomedicina (UFPA); Docente e pesquisadora da Faculdade Estácio de Macapá.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pela infecção por SARS-CoV-2, apresenta um espectro de formas clínicas de leve a moderado na maioria dos indivíduos previamente saudáveis, mas pode desencadear formas graves com risco de morte ou sintomas debilitantes persistentes em alguns casos. O determinante mais importante da gravidade da doença é a idade, com indivíduos com mais de 65 anos apresentando maior risco de necessitar de cuidados intensivos, sendo os homens mais suscetíveis do que as mulheres. Em contraste com outras infecções virais respiratórias, as crianças pequenas parecem ser menos gravemente afetadas. A partir do desenvolvimento da pandemia e acompanhamento dos casos, tem-se evidenciado que a infecção aguda leve a grave não é o único resultado da COVID-19, e sintomas de longa duração também são possíveis. Além disso, a doença hiperinflamatória pós-infecciosa foi descrita como um resultado adicional após a infecção por SARS-CoV-2 (BRODIN, 2021).

O envelhecimento populacional é um fenômeno observado a décadas, e que evidencia um crescimento constante. Segundo dados do IBGE, em 2010 existiam 39 idosos para cada grupo de 100 jovens, em 2040, estima-se 153 idosos para cada 100 jovens. O crescimento do número de idosos, seu perfil de morbidade e mortalidade agravam o heterogêneo quadro epidemiológico com doenças, incapacidades e sequelas que exigem do sistema de saúde uma organização contínua e multidisciplinar. O que cria a tendência que assuntos como esse, abordado nesta revisão, receba cada vez mais atenção e relevância, tendo em conta que mesmo sem o atual cenário pandêmico, temos uma crescente apresentação de grandes impactos futuros.

A princípio, devemos estabelecer que o envelhecimento tem como conceito a diminuição nas funções orgânicas de um ser vivo, sendo um processo natural determinado pelo tempo (MUNOZ-ESPIN, 2014). O sistema imunológico é um complexo sistema de tecidos e células que funcionam em conjunto para manter a integridade e saúde de um organismo. Não apenas eliminando moléculas possivelmente danosas como também limpando o organismo de células mortas ou defeituosas (BUDAMAGUNTA et al., 2021). O envelhecimento trata-se da involução do organismo, levando a um comportamento anormal por boa parte das células envolvidas neste processo, o que eventualmente facilita o desenvolvimento de patologias e casos mais graves (LIAN et al., 2020).

O sistema imunológico tem protagonismo nesta relação, sofrendo grande declínio em sua função celular, isso é o que definimos imunosenescência (LIAN et al., 2020). Com a evolução desta condição, idosos se tornam mais suscetíveis a doenças infecciosas, como SARS-CoV-2, o que é notável durante a progressão pandêmica com a predominância de casos graves e óbitos de pacientes incluídos neste cenário imunológico (HUANG et al. 2020). Logo, é evidente a necessidade de uma revisão deste assunto para maior esclarecimento sobre a relação entre determinantes imunológicos da apresentação e gravidade da doença COVID-19.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

Dessa forma, esta revisão teve como objetivo geral explanar sobre a infecção por COVID-19 e sua atuação no sistema imunológico envelhecido especificamente em idosos onde há quadros de maior gravidade. Tendo como objetivo específico compreender como o envelhecimento do seu sistema imunológico na COVID-19 pode conduzir a maior letalidade em idosos, bem como retratar os determinantes clínicos das interferências da imunosenescência.

METODOLOGIA

Este trabalho constitui uma pesquisa descritiva, exploratória, do tipo revisão integrativa da literatura. Este tipo de revisão se concentra fundamentalmente em uma ampla abordagem do campo de estudo, que pode incluir literatura empírica e teórica para atingir os objetivos da revisão na síntese de conhecimentos, esboçando uma conclusão sobre um tópico específico. A pesquisa foi realizada cumprindo 6 etapas principais: Na fase de preparação, delimitação do tema de interesse, levantamento bibliográfico e elaboração da questão norteadora (Etapa 1). Na fase de execução e análise, consulta às bases de dados (Etapa 2), seleção das publicações e coleta de dados (Etapa 3), análise dos estudos incluídos (Etapa 4), discussão dos resultados (Etapa 5). Fase de apresentação: elaboração do artigo científico e possível publicação em revista científica (Etapa 6).

Foram incluídos artigos científicos cujos resumos estejam disponíveis nas bases de dados usadas; publicados nos idiomas português e inglês, no período entre 2020 e 2021, com desenho metodológico de pesquisas clínicas e revisões sistemáticas, que tenham relação com a temática em estudo. Não foram incluídos os artigos científicos cujos resumos não constem nas bases de dados usadas, bem como aqueles publicados em idiomas que não sejam português ou inglês, assim como aqueles com metodologia experimental e os que não tenham relação com a temática em estudo. Para organização dos dados foram elaborados quadros-síntese, com análise dos seguintes aspectos: traços do envelhecimento imunológico que contribuem para maior letalidade em idosos acometidos por COVID-19; e possíveis intervenções para mitigar os traços do envelhecimento imunológico em idosos acometidos por COVID-19.

RESULTADOS

A fim de obter uma observação e revisão de maior consistência e confiabilidade foi necessário tomar base no total de 58 artigos científicos. Os resultados obtidos na coleta dos dados mostram a contribuição necessária dos autores utilizados durante a execução do trabalho. Conforme ilustrado no quadro, 16 artigos científicos foram incluídos e outros 30 discutidos, excluindo artigos duplicados e 12 artigos que não apresentavam os critérios de elegibilidade, ou seja, utilizamos 46 artigos científicos para observação de tais resultados.

Encontra-se no envelhecimento pontos de interesse clínico com envolvimento no maior índice de progressão da doença. A senescência cerebral afeta diversos fatores, entre elas as micróglia que atuam na defesa do sistema nervoso central, sendo o mesmo envolvido em ligações entre cérebro, hormona e sistema imunológico. É estabelecida a ação sistêmica da infecção por SARS-CoV-2, o que inclui danos ao tecido cardíaco, o que facilmente se relaciona com idosos comumente pré

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

diagnosticados com um quadro maior de fragilidade cardíaca, colaborando com agravamentos significativos. O encurtamento de telômeros está associado a doenças crônicas e imunosenescência que por sua vez representa alterações no sistema imunológico e suas células, como células T que são imprescindíveis no combate a infecção por SARS-CoV-2 (Tabela 1).

Tabela 1: Artigos selecionados de acordo com determinantes clínicos e biomarcador.

DETERMINANTES CLÍNICOS	BIOMARCADOR	REFERÊNCIAS
Encurtamento dos telômeros	SA-β-gal	Froidure et al., 2020
Envelhecimento cerebral	1 IFN, <i>Cdkn2a</i> e <i>Bmi1</i>	Xu et al., 2020 Kiss et al., 2020
Disfunção mitocondrial	NLRP3, cardioplipina, n-formyl-peptídeos, TFAM, mtROS e mtDNA	Moreno Fernández-Ayala DJ, Navas P, López-Lluch G., 2020 Zhao C, Zhao W., 2020
Inflamação crônica de baixo grau	IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-1RA	Pietrobon J.A, Teixeira E.M F, Sato N.M., 2020
Envelhecimento Cardíaco	MMP-9 e CCL2	Xu et al., 2020
Células T senescentes	CD57, KLRG-1, Tim-3 e CD45RA	Zhao Y, Shao Q, Peng G., 2020
Processo Inflamatório (Covid-19)	CRP, ferritina, D-dimer, soro amiloide A (SAA), TNF-α and IL-6	Huang et al., 2020 Li et al., 2020 Zhou et al., 2020 Li et al., 2020
Progressão da doença (Covid-19)	IL-6, (IFN)-γ, IP-10, MCP-3	Chen et al., 2020 Lagunas-Rangel F.A, Chavez-Valencia V., 2020 Lin et al., 2020 Yang et al., 2020
Dano teciduais (Covid-19)	IL-6, IL-1β, TNF-α e IFN-I	Codo et al., 2020

DISCUSSÃO

O coronavírus tem origem da palavra latina corona, que significa coroa, por conta de suas pontas serem em forma de coroa ao ser observado em microscópio eletrônico (SHARMA et al., 2021). Antes do SARS-CoV-2, em dezembro de 2019, quando ocorreu o primeiro caso deste em Wuhan na



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

China, já havia relato de casos de coronavírus com síndrome respiratória grave (SARS-CoV-1) em 2002 e síndrome respiratória do oriente médio coronavírus (MERS-CoV), em 2012, no qual são conhecidos por infecção aguda no trato respiratório (ARTIs). O coronavírus ficou conhecido mediante infecções humanas em 1960, pertencente à família *coronaviridae* e ao gênero *Betacoronavirus* (SANZ; GÓMEZ; MARTÍN, 2021; KHAN et al., 2020). O coronavírus contém o maior genoma para um vírus de RNA conhecido, apresentando um tempo de duplicação com cerca de seis dias, ele consiste em um RNA de fita comum, de sentido positivo, com cerca de 32 quilobases (kb) de nucleotídeos de comprimento, com uma estrutura de capa 5' e cauda 3' poliproteína (HOLSHUE et al., 2020; RABAAN et al., 2020). O patógeno apresentou uma taxa de mutação, replicação, infecção e mortalidade incomparável a SARS-Cov-1 e MERS-Cov, e o baixo conhecimento sobre ele levou o mundo a uma pandemia global (KHAN et al., 2020; RABAAN et al., 2020; CHAN et al., 2020).

O envelhecimento trata-se de uma involução sistêmica, o que inclui o sistema respiratório, sendo ela tanto imunologicamente localizada quanto muscular. Em decorrência a regressão muscular pulmonar ocorre redução na força de tosse e dificuldades respiratórias, assim prejudiciais em processos infecciosos devido a maior dificuldade de expulsão de moléculas. Outro fator, o sistema imunológico que possui a função de retardar danos do agente infeccioso ou do próprio sistema imune não funciona de forma adequada (XU et al., 2020). No momento atual ainda não há um consenso sobre uma definição em vários pontos da imunosenescência em face da falta de compreensão da complexidade e minúcias dos mecanismos do sistema imunológico e seu processo de envelhecimento, tanto individual quanto populacional devido a traços muito singulares a cada indivíduo (FRANCESCHI; SANTORO; CAPRI, 2020).

Sem considerar outros fatores de importância, a resposta imunológica inata e adaptativa geralmente é o necessário para grande maioria dos patógenos que estamos comumente em contato, o que inclui no cenário atual o SARS-CoV-2, porém com o envelhecimento eles sofrem alterações consideráveis, tornando-se hipo ou hiperativos. Este desbalanceamento se torna fator essencial para o agravamento de doenças e inflamações descontroladas (FRANCESCHI; SANTORO; CAPRI, 2020). Além de contribuir ao aceleração na deterioração de um organismo, por potencializar o acúmulo de células defeituosas e indesejáveis (BUDAMAGUNTA et al., 2021).

Estudos indicam que células senescentes se fazem presente no envelhecimento, assim como também podem ser sua causa, o que se trata de forma mais específica células com marcadores de inflamação crônica (Inflammaging) relacionado ao envelhecimento e ao fenômeno em que células alcançaram seu limite de replicação no qual chamamos de senescência replicativa (UYAR et al., 2020). Este estado celular está relacionado a perda constante de telômeros, que são as extremidades cromossômicas não codificadora, sua principal função é proteger o material genético, no qual o dano ao mesmo vem apresentando parte fundamental em quadros imunológicos envolvidos na maior incidência de casos graves e óbitos na atual pandemia de COVID-19 (FROIDURE et al., 2020). Sabemos que o mecanismo de replicação da DNA polimerase segue a direção 5>3, perdendo a capacidade de replicar a extremidade de cromossomos lineares. Vale ressaltar que o dano nos telômeros não é o único mecanismo capaz de levar a senescência, sendo ele parte de vários tipos de



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

estresse possivelmente envolvidos, como radiação, espécies reativas de oxigênio e agentes danosos ao material genético (UYAR et al., 2020).

Estudos indicam que como marca do envelhecimento pulmonar temos um aumento da biossíntese de colesterol em alteração na frequência relativa das células epiteliais nas vias aéreas. A senescência celular e perda de homeostase lipídica contribuem para o cenário Inflammaging. Com o atual cenário pandêmico de COVID-19, o sistema respiratório ganhou um enfoque incomum (UYAR et al., 2020).

Quando um patógeno supera a barreira física da pele e adentra organismo, o que definirá o estado de saúde ou doença é uma batalha entre a velocidade que o patógeno se prolifera no organismo e o tempo em que o sistema imunológico leva para combater tal ação. A imunosenescência está ligada ao surgimento de diversas enfermidades, além da sua característica central, a resposta defeituosa por parte do sistema imunológico, causando o evidente cenário pandêmico em que a maior taxa de agravamentos e mortalidade é presente no grupo acima de 60 anos (GEISS, 2020).

Com todas essas informações, é importante ressaltar que o vírus tem um poder de transmissão muito alto, e pode permanecer em superfícies e objetos por dias, por exemplo, no plástico tem uma duração de 72 horas, ao ser contaminado e entrar em contato com o vírus a intensidade da replicação poderá levar há comprometimentos pulmonares agravando o quadro do paciente (BRASIL, 2020).

A entrada do SARS-CoV-2 ocorre através de um mecanismo de chave-fechadura por meio do receptor ECA2 (CHEN; LIU; GUO, 2020). O papel do ECA2 no organismo é converter angiotensina-2 em angiotensina-1-7, assumindo papel regulatório, além de estar associada à ativação de células do sistema imune e produção de citocinas inflamatórias, o que apresenta expressão diminuída com a presença do vírus SARS-CoV-2 que ocupa sítios de ligação do mesmo (RIVELLESE; PREDILETTO, 2020). Isto já constata um exemplo de consequências maiores a 3ª idade, tendo em vista que idosos possuem menor expressão de ECA2 em relação a adultos saudáveis, assim como a presença de comorbidades, como diabetes e hipertensão. Nestes pacientes ocorre uma resposta inflamatória descontrolada e um atraso na resposta regenerativa por parte do ECA2, levando a uma inflamação pulmonar de grande risco (RIVELLESE; PREDILETTO, 2020; HOFFMANN et al., 2020).

A infecção pulmonar leva a uma resposta imune de recrutamento para monócitos e macrófagos para o local, além de citocinas e células T e B. Geralmente esse processo é mais que o suficiente para acabar com o processo infeccioso, o que não ocorre em casos de respostas imunológica defeituosas como na imunosenescência (TAY et al., 2020). Alguns estudos indicam aumento de glóbulos brancos e quadros de neutrofilia em pacientes idosos hospitalizados com COVID-19, o que indica maior vulnerabilidade a infecções bacterianas ou fúngicas pelos mesmos, aumentando a possibilidade deste grupo adquirir outros patógenos agravantes (CHEN et al., 2020). O quadro de linfocitopenia tem sido um achado comum, e em pacientes idosos é evidente o agravamento da doença e maior período de internação (QU et al., 2020).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

O estresse oxidativo é um dos conceitos teóricos mais relevantes no assunto de mecanismos de envelhecimento, sendo os radicais livres e intermediários radicais não livres envolvendo oxigênio e nitrogênio (RONS) parte crucial no processo. Os RONS estão envolvidos na função de suporte a diversas ações fisiológicas essenciais para o organismo, bem como possuem processos potencialmente danosos mesmo em um organismo saudável, o que não ocorre devido a enzimas antioxidantes e moléculas antioxidantes que trabalham no contrabalanceamento. De forma progressiva o contrabalanceamento perde força, favorecendo ao estresse oxidativo no qual ocasiona perda progressiva de função tecidual, e conseqüentemente dos órgãos, evidente característica do envelhecimento. Instabilidade genômica e mutações de DNA podem ser induzidos pelo estresse oxidativo, além dos danos em DNA existem estudos in vitro que observou maior produção de RONS e encurtamento de telômeros (ZARBAFIAN; DAYAN; FABI, 2020). Esta superprodução de RONS, ocorrendo de forma simultânea a diminuição de mecanismos oxidantes, se tornam fatores cruciais para maior gravidade em infecções de Sars-cov-2 e outras infecções virais respiratórias (ZARBAFIAN; DAYAN; FABI, 2020; DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020).

A pandemia contribuiu para a constatação do papel central de sinalização antiviral mitocondrial em resposta contra vírus emergentes do RNA, exemplo comuns como Zika, Ebola e o próprio SARS-CoV-2 (DUTTA et al., 2020). A disfunção mitocondrial é um fator chave em maiores complicações com COVID-19 devido a sua relação com envelhecimento e deterioração do sistema imunológico, contribuindo para ativação da tempestade de citocinas causadoras de sintomas graves que rotineiramente tem levado pacientes infectados pelo SARS-COV-2 a morte. Além da sua função de produção de energia, as mitocôndrias também estão envolvidas na modificação de fosfolipídios de membrana, regulação da homeostase de cálcio e síntese de nucleotídeos. Destaca-se ainda sua capacidade de se tornar fonte de espécies reativas de oxigênio (mtROS) quando não funcionais, elemento que como já podemos evidenciar no envelhecimento é um mecanismo fundamental para danos oxidativos (MORENO FERNÁNDEZ-AYALA; NAVAS; LÓPEZ-LLUCH, 2020).

Diversas doenças relacionadas a idade como doenças cardíacas e doenças metabólicas estão associados ao acúmulo de mitocôndrias disfuncionais, sendo ambas fator chave no agravamento de pacientes com covid (NATARAJAN, 2020; SHEMIAKOVA, 2020; STEFAN, 2020). A disfunção mitocondrial também se relaciona com o sistema imunológico, e prejudicando diretamente a ação contra infecções virais por alterar a liberação de citocinas interferon alfa (IFN α) e β (IFN type I (IFN-I)) que possui função de limitar a replicação viral e auxiliar em respostas específicas de células T e B contra o mesmo (MORENO FERNÁNDEZ-AYALA; NAVAS; LÓPEZ-LLUCH, 2020).

O sistema cardíaco teve sua observação através de marcadores que indicam agressões ao tecido cardíaco causados pela síndrome viral e sua exacerbação de citocinas inflamatórias, contribuindo para um curso clínico desfavorável e assim o óbito (QU et al., 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estágio atual do conhecimento, pode-se inferir que a senescência perante a COVID-19 conduz a um estado de maior vulnerabilidade em vista a diferentes fatores, como o aumento do tecido adiposo e estresse oxidativo, exaustão das células T, aumento nos receptores ECA2, além da baixa autofagia e mitofagia. Com a presença viral estes fatores se fazem ainda mais prejudiciais por danos e alterações teciduais mediadas pela inflamação, fragilizando mais ainda o organismo envelhecido.

O envolvimento desses diversos fatores imunológicos no organismo envelhecido no processo de contato com o vírus SARS-CoV-2, são de alta relevância para melhor esclarecer os dados epidemiológicos que levam a maior letalidade em idosos por COVID-19. Apanhado de informações que poderão auxiliar outros estudos a alcançar novas medidas preventivas e terapêuticas, além de novos métodos eficientes para retardar a fragilidade imunológica decorrente do envelhecimento, potencialmente diminuindo assim o heterogêneo epidemiológico para COVID-19, como para outras enfermidades.

A partir dos resultados colhidos, sugere-se a necessidade de novas pesquisas com objetivo de melhor compreender o campo de singularidade imunológica individual, para maior esclarecimento e métodos eficientes de retardar o estabelecimento do quadro de imunosenescência.

REFERÊNCIAS

BRODIN, Petter. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. **Nature Medicine**, v. 27, n. 1, p. 28-33, 2021.

BUDAMAGUNTA, Vivekananda; FOSTER, Thomas C.; ZHOU, Daohong. Cellular senescence in lymphoid organs and immunosenescence. **Ageing (Albany NY)**, v. 13, n. 15, p. 19920-19941, 2021.

CHAN, J. F.; YUAN, S.; KOK, K. H.; TO, K. K.; CHU, H.; YANG, J.; XING, F.; LIU, J.; YIP, C. C.; POON, R. W.; TSOI, H. W.; LO, S. K.; CHAN, K. H.; POON, V. K.; CHAN, W. M.; IP, J. D.; CAI, J. P.; CHENG, V. C.; CHEN, H.; HUI, C. K.; YUEN, K. Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 514-523, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

CHEN, G.; WU, D.; GUO, W. *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620-2629, 2020.

CHEN, Nanshan *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Coronavirus emergentes: estrutura do genoma, replicação e patogênese. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020.

CODO, A. C.; DAVANZO, G. G.; MONTEIRO, L. B. de; SOUZA, G. F. *et al.* Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis. **Cell metabolism**, v. 32, n. 3, p. 437-446, e5, 2020.

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

DELGADO-ROCHE, Livan; MESTA, Fernando. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. **Archives of medical research**, v. 51, n. 5, p. 384-387, 2020.

DESHMUKH, V.; TRIPATHI, S. C.; PANDEY, A.; DESHMUKH, V.; VYKOUKAL, J.; PATIL, A.; SONTAKKE, B. COVID-19: a conundrum to decipher. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, v. 24, n. 10, p. 58305841, may. 2020. doi:10.26355/eurev_202005_21378. PMID: 32495923.

DUTTA, Sourav; DAS, Nilanjana; MUKHERJEE, Piyali. Picking up a fight: Fine tuning mitochondrial innate immune defenses against RNA viruses. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 1990, 2020.

FROIDURE, A.; MAHIEU, M.; HOTON, D.; *et al.* Short telomeres increase the risk of severe COVID-19. **Aging (Albany NY)**, v. 12, n. 20, p. 19911, 2020.

GEISS, B. **Older People Are at More Risk from COVID-19 Because of How the immune System Ages.** [S. l.]: The Conversation, 2020. Disponível em <https://theconversation.com/older-people-are-at-more-risk-from-covid-19-because-of-how-the-immune-system-ages-133899> Acesso em: 30 out. 2021.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRÜGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T. S.; HERRLER, G.; WU, N. H.; NITSCHKE, A.; MÜLLER, M. A.; DROSTEN, C.; PÖHLMANN, S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, e8, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

HOLSHUE, M. L.; DEBOLT, C.; LINDQUIST, S.; LOFY, K. H.; WIESMAN, J.; BRUCE, H.; SPITTERS, C.; ERICSON, K.; WILKERSON, S.; TURAL, A.; DIAZ, G.; COHN, A.; FOX, L.; PATEL, A.; GERBER, S. I.; KIM, L.; TONG, S.; LU, X.; LINDSTROM, S.; PALLANSCH, M. A.; WELDON, W. C.; BIGGS, H. M.; UYEKI, T. M.; PILLAI, S. K.; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 929-936, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEI, Y.; WU, W.; XIE, X.; YIN, W.; LI, H.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GUO, L.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

KHAN, M.; ADIL, S. F.; ALKHATHLAN, H. Z.; TAHIR, M. N.; SAIF, S. KHAN, M.; KHAN, S. T. COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 39, 2021. doi: 10.3390/molecules26010039.

KISS, Tamas *et al.* Single-cell RNA sequencing identifies senescent cerebrovascular endothelial cells in the aged mouse brain. **Geroscience**, v. 42, n. 2, p. 429-444, 2020.

LAGUNAS-RANGEL, Francisco Alejandro; CHÁVEZ-VALENCIA, Venice. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, 2020. doi: 10.1002/jmv.25900. Apr 16.

LI, B.; FENG, F.; YANG, G.; LIU, A.; YANG, N.; JIANG, Q. *et al.* Immunoglobulin G/M and Cytokines Detections in Continuous Sera from Patients with Novel Coronaviruses (2019-nCoV) **Infection**, 2020. 10.2139/ssrn.3543609.

LI, H.; XIANG, X.; REN, H.; XU, L.; ZHAO, L.; CHEN, X. *et al.* Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 646-655, 2020.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

LI, S.; WANG, Y.; XUE, J.; ZHAO, N.; ZHU, T. The Impact of COVID-19 Epidemic Declaration on Psychological Consequences: A Study on Active Weibo Users. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 6, p. 2032, 2020. doi: 10.3390/ijerph17062032.

LIAN, J, YUE, Y.; YU, W.; ZHANG, Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, n. 1, p. 1-18, 2020.

LIN, L.; LU, L.; CAO, W.; LI, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 727-732, 2020.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1131-1134, 2020.

MEFTAHI, G. H.; JANGRAVI, Z.; SAHRAEI, H.; BAHARI, Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. **Inflammation Research**, v. 69, n. 9, p. 825-839, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. **Covid-19: diretrizes para diagnóstico e tratamento de pacientes** [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf> Acesso em: 30 out. 2021.

MORENO FERNÁNDEZ-AYALA, D. J.; NAVAS, P.; LÓPEZ-LLUCH, G. Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. **Experimental gerontology**, v. 142, p. 111147, 2020. doi: 10.1016/j.exger.2020.111147.

MUÑOZ-ESPÍN, Daniel; SERRANO, Manuel. Cellular senescence: from physiology to pathology. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 15, n. 7, p. 482-496, 2014.

NATARAJAN, Venkateswaran et al. Mitochondrial Dysfunction in Age-Related Metabolic Disorders. **Proteomics**, v. 20, n. 5-6, p. 1800404, 2020.

PIETROBON, Anna Julia; TEIXEIRA, Franciane Mouradian Emidio; SATO, Maria Notomi. I immunosenescence and inflammaging: risk factors of severe COVID-19 in older people. **Frontiers in immunology**, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.579220.

QU, R.; LING, Y.; ZHANG, Y. H.; WEI, L. Y.; CHEN, X.; LI, X. M.; LIU, X. Y.; LIU, H. M.; GUO, Z.; REN, H.; WANG, Q. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1533-1541, 2020.

RABAAN, A. A.; AL-AHMED, S. H.; HAQUE, S.; SAH, R.; TIWARI, R.; MALIK, Y. S.; DHAMA, K.; YATOO, M. I.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. **Infez Med**, v. 28, n. 2, p. 174-184, 2020.

RIVELLESE, F.; PREDILETTO, E.; RIVELLESE, F.; PREDILETTO, E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. **Autoimmunity reviews**, v. 19, n. 6, p. 102536, 2020.

SANZ, J. Monserrat; LAHOZ, A. M Gómez; MARTÍN, R. Oliva. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 13, n. 33, p. 1917-1931, 2021.

SHARMA, A.; AHMAD FAROUK, I.; LAL, S. K. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 202, 2021.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

ENVELHECIMENTO IMUNOLÓGICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS GRAVES EM IDOSOS NA COVID-19
Eduardo Lopes Barbosa, Estêphany Miranda Dias, Leticia Lorem Vilhena de Castro, Maysa de Vasconcelos Brito

SHEMIAKOVA, T. Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of pathogenesis of atherosclerosis. **Biomedicines**, v. 8, n. 6, p. 166, 2020. doi: 10.3390/biomedicines8060166.

STEFAN, N.; BIRKENFELD, A. L.; SCHULZE, M. B.; LUDWIG, D. S. Obesidade e saúde metabólica prejudicada em pacientes com COVID-19. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 7, p. 341-342, 2020.

TAY, M. Z.; POH, C. M.; RÉNIA, L.; MACARY, P. A.; NG, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol**, v. 20 n. 6, p. 363-374, 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

UYAR, Bora et al. Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. **Ageing research reviews**, p. 101156, 2020. doi: 10.1016/j.arr.2020.101156.

XU, W.; WONG, G.; HWANG, Y.; LARBI, A. The untwining of immunosenescence and aging. **Seminars in Immunopathology**, Springer Berlin Heidelberg, v. 42, p. 1-14, 2020.

YANG, Y.; SHEN, C.; LI, J. *et al.* Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 119-127, e4, 2020.

ZARBAFIAN, Misha; DAYAN, Steven; FABI, Sabrina G. Teachings from COVID-19 and aging-An oxidative process. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 12, p. 3171-3176, 2020.

ZHAO, C.; ZHAO, W. NLRP3 inflammasome-a key player in antiviral responses. **Front. Immunol.**, v. 11 p. 211, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00211.

ZHAO, Yangjing; SHAO, Qixiang; PENG, Guangyong. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment. **Cellular & molecular immunology**, v. 17, n. 1, p. 27-35, 2020.

ZHOU, Y.; FU, B.; ZHENG, X.; WANG, D.; ZHAO, C. Y.; QI, R. *et al.* Aberrant pathogenic GM-CSF + T cells and inflammatory CD14 + CD16 + monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. **Biorxiv**, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G. F.; TAN, W.; A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.