

## Imunidade e Envelhecimento: A Autoimunidade nos Idosos

20

### Anabela Mota Pinto

Prof. Auxiliar da Faculdade de Medicina de Coimbra  
Regente de Fisiopatologia da Licenciatura em Medicina  
Directora do Instituto de Patologia Geral da Faculdade de Medicina de Coimbra

### Manuel Santos Rosa

Prof. Associado com Agregação da Faculdade de Medicina de Coimbra  
Regente de Imunologia da Licenciatura em Medicina e Medicina Dentária  
Director do Instituto de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra

**A** redução da mortalidade tem resultado num aumento impressionante da expectativa de vida, contribuindo para o crescimento de uma população envelhecida, de uma forma completamente oposta ao que acontecia há alguns anos atrás, em que uma grande fertilidade e uma alta mortalidade mantinham a população jovem.

Em 1960 a população residente em Portugal com 65 e mais anos era cerca de 700.000 pessoas e, dentro desta população, os com 75 e mais anos, perfaziam 33% da população considerada

## RESUMO

A TEORIA DE REMODELAÇÃO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO SUGERE QUE A IMUNOSENESCÊNCIA É O RESULTADO DE UMA CONTÍNUA ADAPTAÇÃO DO ORGANISMO HUMANO. O ESPAÇO IMUNOLÓGICO MODIFICA-SE COM A IDADE, QUER QUANTITATIVAMENTE, QUER QUALITATIVAMENTE. A ÚLTIMA POSSIBILIDADE PODE EXPLICAR NÃO SÓ A PATOLOGIA AUTOIMUNE DO IDOSO, MAS TAMBÉM OUTRAS PATOLOGIAS EM QUE O SISTEMA IMUNITÁRIO DESEMPENE UM PAPEL E, ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO.

## SUMMARY

THE REMODELING THEORY OF AGING SUGGESTS THAT IMMUNOSENESCENCE IS A RESULT OF THE CONTINUOUS ADAPTATION OF THE BODY. THE IMMUNOLOGICAL SPACE CHANGES WITH AGE EITHER QUANTITATIVELY OR QUALITATIVELY. THIS LAST POSSIBILITY CAN EXPLAIN NOT ONLY AUTOIMMUNE DISORDERS BUT ALSO OTHER AGE ASSOCIATED PATHOLOGIES WHERE IMMUNE RESPONSES PLAY A ROLE.

## PALAVRAS CHAVE

AUTOIMUNIDADE; IMUNIDADE; ENVELHECIMENTO; IMUNOSENESCÊNCIA

## KEYWORDS

AUTOIMMUNITY; IMMUNITY; AGING; IMMUNOSENESCENCE.

idosa. Desde essa data e até 1998 (últimos dados disponíveis) o grupo de idosos não deixou de crescer e elevou-se de 8% para 15,2%, tendo a percentagem da população mais envelhecida (população com 75 e mais anos) aumentado de 33% para 40%. Mas, relativamente à população residente, estas modificações devem-se não só à baixa natalidade como também à existência de fortes fluxos migratórios neste período que provocaram profundas alterações na estrutura etária, com o conseqüente acelerar do envelhecimento demográfico<sup>1, 2</sup>.

As modificações observadas na evolução da estrutura etária da população provocarão modificações nos índices de envelhecimento e dependência. Estima-se que o índice de envelhecimento se eleve a 112 no

ano 2020, isto é, por cada 100 jovens existirão 112 idosos (em vez de 84 em 1995)<sup>(1)</sup>.

O aumento do número de idosos e da patologia crónica que lhes é característica justifica a intensificação do estudo do envelhecimento e da forma de envelhecer saudavelmente, tendo em conta que a factura a pagar do aumento da expectativa de vida, para a qual o homem tem progressivamente contribuído, será cada vez maior. Isto é, a fisiopatologia da senescência será um processo que praticamente todos nós iremos testemunhar ou experimentar e a contribuição para um envelhecimento saudável em oposição à senescência, abrindo a perspectiva da auto-suficiência e bem estar do indivíduo idoso, determinará uma diminuição e alteração no investimento económico a fazer com a população idosa, mantendo, ou melhorando, a qualidade de vida deste subgrupo populacional.

O processo natural do envelhecimento conduz a alterações lentas e progressivas do organismo humano e, nas modificações inerentes à idade, encontramos também as do sistema imunitário, ainda não totalmente conhecidas e, eventualmente, afectadas por diferentes protocolos de estudo, ou mesmo pela distorção dos conhecimentos obtidos através de experiências animais, quando transportados para o ser humano. Neste último caso, é mesmo possível uma apreciação em pólos opostos (imunodeficiência no animal *versus* ausência de imunodeficiência no humano) da acção do envelhecimento no sistema imunitário<sup>(6)</sup>.

Contudo, será esta dualidade de conceitos totalmente verdadeira, ou poderá estar influenciada pelas cada vez mais variadas possibilidades laboratoriais e matemáticas de apreciação de um problema? Parece-nos muito importante manter-se a maior atenção para as informações mais recentes, tendo em conta a forma multidisciplinar de alguns trabalhos, por forma a valorizar correctamente os comentários já produzidos pelos defensores de qualquer dos pólos antes enunciados.

O envelhecimento é hoje, curiosamente, muito diferente do que era há alguns anos atrás (ou, se não o é, sentimo-lo diferente): a expectativa de vida

aumentou significativamente, o conhecimento científico aplicado neste campo potenciou-se e a importância social associada ganhou a dimensão exigida por toda esta enorme, mas aparentemente nova, realidade do envelhecimento.

E, apesar da evolução natural de jovem até idoso continuar a orientar-se por valores biológicos imutáveis (pelo menos nas regras mais elementares, como a genética individual e as condições ambientais globais), continua a ser impossível definir um genotipo *ganhador* contra a progressão do envelhecimento, ou as condições ambientais capazes de criar o *meio ideal* para minorar as consequências do envelhecimento.

Estas considerações, embora de índole geral, aplicam-se na íntegra ao sistema imunoinflamatório do idoso, em relação ao qual muitas dúvidas continuam por ser esclarecidas, e particularmente, mesmo que ele seja imunodeficiente, se tal tem repercussões importantes na resistência biológica à agressão.

Tradicionalmente, tem-se afirmado a existência de uma imunodeficiência associada ao envelhecimento, a designada imuno-senescência. Contudo, esta imunodeficiência dependerá do processo natural do envelhecimento, ou especialmente de doenças associadas à idade? O facto de se encontrar uma gravidade aumentada da patologia autoimune, de componentes imunoglobulínicas monoclonais e de tumores, e de se verificarem deficiências a nível linfocitário (quer dos linfócitos B, quer dos T, ou mesmo das células NK - "Natural Killer") em idosos não seleccionados, implica que a acção do envelhecimento possa ser confundida, ou modificada pelas doenças presentes neste idosos.

Efectivamente, se apenas se incluírem no estudo os idosos "saudáveis", grande parte das alterações imunoinflamatórias deixam de se verificar, passando a anteriormente designada imuno-senescência a ter um perfil de imuno-remodelação, ou imuno-modificação.

Por isso, se defende a necessidade da inclusão de um protocolo de admissão nos estudos sobre o envelhecimento, como o proposto por Ligthart et al (protocolo SENIEUR). Neste protocolo são apreciados critérios de exclusão baseados na informação clínica, análises laboratoriais e terapêutica individual (Fig. 1) A presença num indivíduo de doença maligna, função hepática alterada, ou a utilização de imunomoduladores é, por exemplo, causa para a não inclusão no estudo<sup>[6]</sup>.

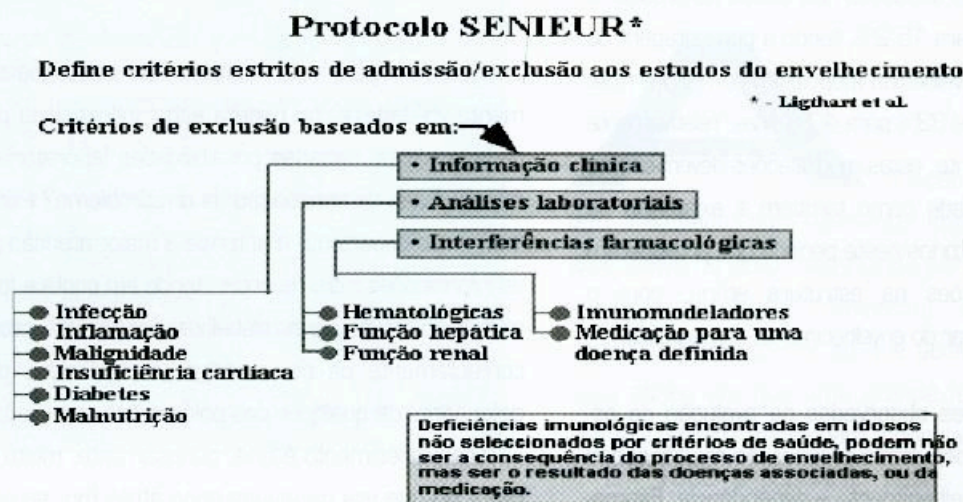


Fig. 1 - O protocolo SENIEUR: principais critérios de exclusão, baseados na informação clínica, nas análises laboratoriais e nas interferências farmacológicas.

Assim, perturbações imunológicas encontradas em idosos não seleccionados por critérios de saúde, podem não ser a consequência do processo de envelhecimento, mas sim o resultado das doenças associadas, ou da respectiva medicação.

Ficaria, portanto, a noção de imuno-remodelação, que parece mais aproximada da realidade biológica (acreditamos mesmo que seja), mas que nos deixa algumas incógnitas, particularmente a do progredir da remodelação imunológica: será que ela acontecerá em particular em alguma das décadas de vida, ou será paulatinamente progressiva, não deixando margem para a sua fácil caracterização pontual ao longo da vida?

A experiência pessoal nesta área baseia-se no estudo de um grupo de idosos (idade média de cerca de 80 anos) comparativamente a grupos jovens incluídos num protocolo analítico em tudo semelhante (Fig.2). Em geral, não se verificaram deficiências importantes da resposta imunitária, nem da componente imunoinflamatória global. Se tal corresponder ao evoluir normal do sistema imunoinflamatório com a idade, palavras como *deterioração*, *declínio*, ou *enfraquecimento* deste sistema deverão ser evitadas, em favor da ideia global de imuno-remodelação.

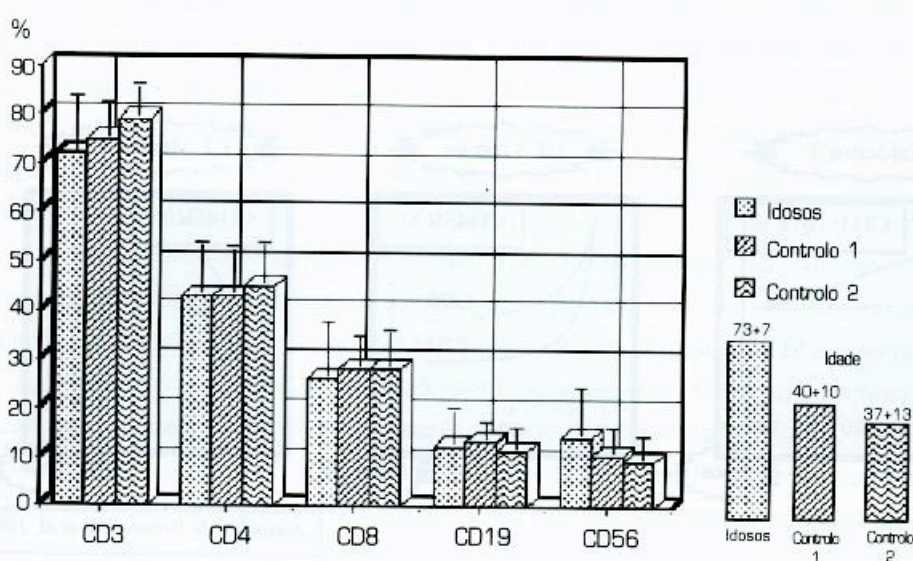


Fig.2 - Estudo das principais populações linfocitárias no sangue periférico de idosos, comparadas com as de grupos jovens.

Mantendo-se a hipótese de um processo de imuno-remodelação, e a dúvida já acima referida de que a acção do envelhecimento possa ser confundida, ou modificada, pelas doenças presentes no idoso, certo é que o idoso apresenta maior número de doenças do aparelho circulatório, do aparelho respiratório, de neoplasias, lesões traumáticas e, quase que poderíamos arriscar dizer, de todos os aparelhos e sistemas. Assim, não seria de estranhar o aumento da incidência da patologia autoimune com o envelhecimento, o que se verifica em algumas doenças autoimunes nomeadamente na Artrite Reumatóide e nas Vasculites, por exemplo. No entanto, a incidência de patologia autoimune *de novo* parece diminuir nas pessoas com mais de 50 anos de idade, e quando é diagnosticada nesta idade apresenta características clínicas mais suaves<sup>(7)</sup>, o que poderá ser explicado pelo "shift" dos linfócitos CD4Th1 para Th2 (com produção aumentada de IL4 e IL10) característico dos idosos<sup>(5,7,8)</sup>.

Este "padrão" de autoimunidade poderá ser explicado pela "teoria de remodelação do envelhecimento" que substituiu cientificamente, em 1995, a "teoria da rede do envelhecimento", que defende que o envelhecimento está indirectamente controlado por uma rede de mecanismos de defesa celulares e moleculares, e que as células continuamente expostas a uma variedade de agentes stressantes, internos e externos, têm um limite de resposta<sup>(3)</sup>.

Na teoria de remodelação, e da imuno-remodelação em particular, a palavra chave é adaptação, em que, num processo dinâmico, os agentes agressores (neste caso imunologicamente stressantes) conduzem nas pessoas saudáveis a uma capacidade de adaptação que lhes permite uma maior longevidade, isto é, os indivíduos centenários serão, provavelmente, os que melhor capacidade de adaptação têm perante os agentes agressores ou stressantes do Sistema Imunitário (SI).

Assim, e em contraste com a ideia de declínio generalizado, os dados presentes na literatura conduzem a um consenso de que os componentes do sistema imunitário, gradualmente, iniciam uma modificação com a idade no que diz respeito aos perfis das populações celulares presentes em cada compartimento, sendo a característica major do envelhecimento do SI a acumulação de

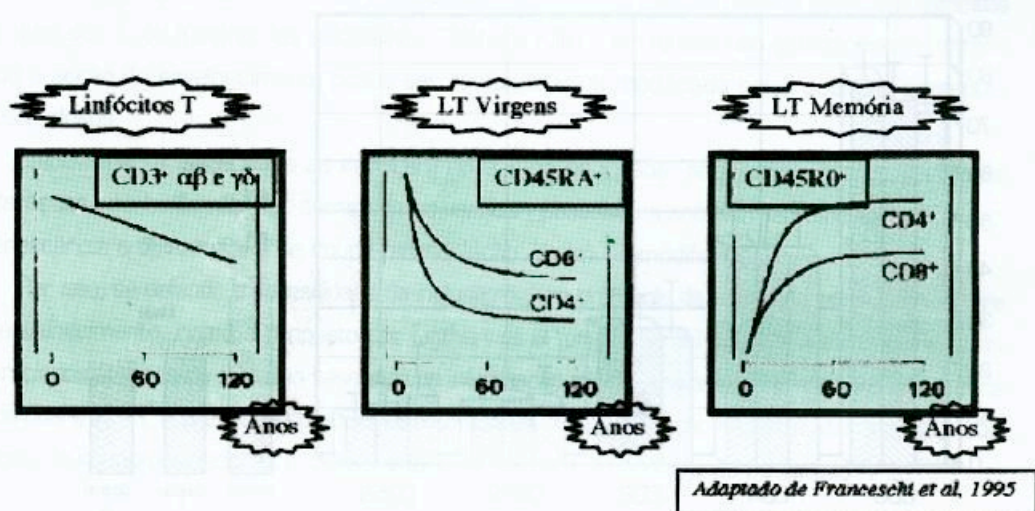


Fig.3 - Linfócitos T: evolução com a idade.

clones de células de memória (CD45RO) efectoras (CD44, CD62 L, CD25), e de memória activadas (CD30), processo este independente de antígeno<sup>(3,4,14)</sup> (Fig.3)

Nos idosos, a hematopoiese basal mantém-se, mas a recuperação de um stress hematológico diminui.

As células T parecem ser as mais sensíveis ao processo de envelhecimento, o seu repertório diminui, como se verifica pelos estudos dos receptores Vb e, concomitantemente com a involução do timo, as células T virgens, ou "naive" sofrem um declínio<sup>(3)</sup>, sem, no entanto, desaparecerem da periferia, como se pode comprovar pela presença de novos TRECs ("T Receptor Excision Circles"), rearranjos do receptor das células T produzidos durante a maturação T<sup>(6)</sup>. Contudo, os Linfócitos T (LT) de memória no idoso, ao perderem a expressão de CD28 (CD3+CD28-), tornam-se mais resistentes ao processo de apoptose, mais reactivos a autoantígenos *in vitro*, mas

diminuem a amplitude e duração da resposta feita por esta molécula de coestimulação<sup>5,10</sup>, o que pode também explicar o padrão de autoimunidade que o idoso apresenta.

O resultado destas modificações é a ocupação do espaço imunológico por células fenotipicamente marcadas com antígenos de memória e que poderão, eventualmente, exercer um efeito de supressão nas células "naive" que se encontram, ainda, nos indivíduos centenários.

A alteração quantitativa e qualitativa das células verifica-se também a nível dos peptídeos "self" presentes no espaço imunológico, que em consequência dos danos cumulativos nas proteínas do organismo humano, assim como pela diminuição da actividade das enzimas proteolíticas, se modificam. Deste modo, os peptídeos "self", que quando se ligam às moléculas da classe I e II do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) são factores importantes de sobrevivência das células T periféricas, podem estar sujeitos a modificações profundas que explicam a patologia autoimune do idoso, assim como as patologias associadas a uma resposta imunitária<sup>3</sup>.

A estimulação crónica por antígenos (devido a infecções crónicas e exposição antigénica contínua por presença em ambientes "não limpos") poderá também contribuir de duas formas distintas para o aparecimento de patologia autoimune: a exaustão precoce das células "naive" (confirmando o limite de capacidade de divisão clonal - fenómeno de Hayflick), com preenchimento do espaço imunológico por células de memória, o que contribui, provavelmente, para um acelerar da mortalidade e diminuição da longevidade do indivíduo, e a activação contínua de células da resposta inflamatória, que serão responsáveis por um estado inflamatório permanente do idoso, expressão HLADR aumentada, e produção de IL1, IL6, IL8 e TNFa pelos monócitos também aumentada<sup>9</sup>.

O envelhecimento está também associado a alterações da imunidade humoral, com uma diminuição da resposta por anticorpos à maioria dos antígenos, e um aumento de imunoglobulinas monoclonais no soro. A expressão de CD23 à superfície dos Linfócitos B (LB) por contacto com LT activados está diminuída, o que condiciona a activação dos LB e a sua diferenciação em plasmócitos, com a possibilidade de síntese alterada de anticorpos<sup>4</sup> - (Fig. 4). Para além da expressão alterada do CD23, a expansão oligoclonal de CD5 nos LB<sup>5</sup> pode ter interferência no aparecimento de autoanticorpos nos indivíduos não seleccionados pelo protocolo SENIEUR.

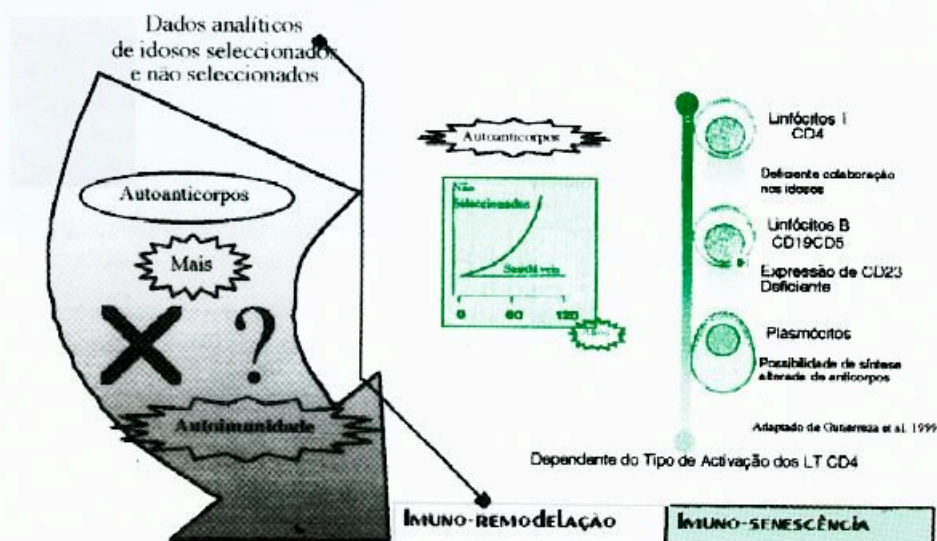


Fig. 4 - Influência das doenças associadas à idade. Os autoanticorpos em indivíduos seleccionados e não seleccionados pelo Protocolo SENIEUR.

A percentagem das células NK aumenta com a idade, contudo, a sua actividade lítica não. Estudos em centenários demonstraram ainda que estas células são muito influenciadas pelos parâmetros hormonais e de nutrição do indivíduo, sendo que, indivíduos com número alto de células NK e actividade citolítica também aumentada têm valores elevados de vitamina D e uma melhor capacidade de desenvolver uma vida normal (Fig.5).

Mas à imunoremodelação contrapõe-se a imuno-senescência, em que o que se verifica é uma deterioração do sistema imunitário com uma resposta celular e humoral diminuída. Com a

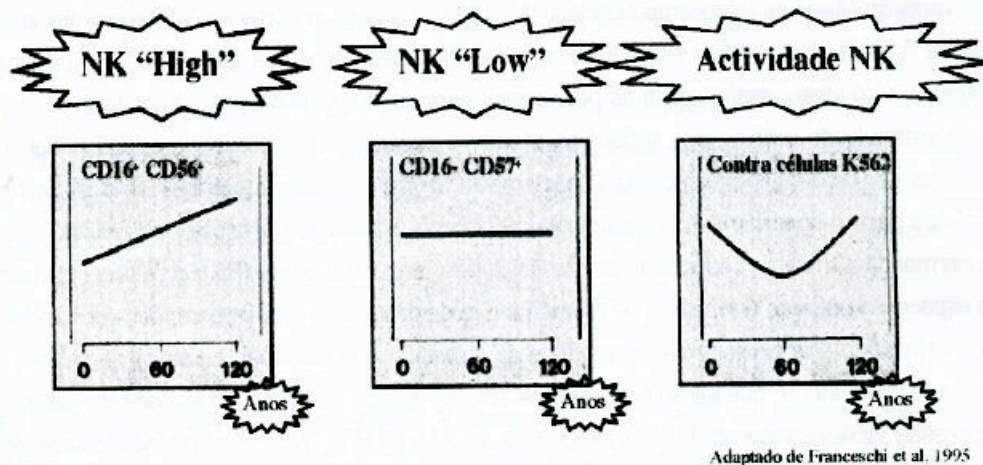


Fig.5 - Actividade NK: Evolução com a Idade

deterioração surge a desregulação em que as células de memória e as células activadas se vão expandindo e podem levar a uma exaustão clonal. A imuno-senescência contribui para a mortalidade e morbilidade do idoso, havendo cada vez mais estudos que comprovam o conceito de que uma "função óptima" do sistema imunitário é clinicamente relevante para a sobrevivência, protegendo o idoso de doenças infecciosas, da autoimunidade e do cancro<sup>(4)</sup>.

## Bibliografia

- 1 - As Gerações mais Idosas: Série de Estudos nº 83. Instituto Nacional de Estatística, 1999.
- 2 - Envelhecer Vivendo. Editora Quarteto, 2001.
- 3 - The Network and the Remodeling Theories of Aging: historical background and new perspectives: Franceschi C, Velensin S, Bonafè M, Paolisso G, Yashin AI, Monti D, de Benedictis G. *Experimental Gerontology*. 2000;35:879-896.
- 4 - Molecular and Cellular Basis of Immunosenescence. Solana R, Pawelec G. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1998;102:115-129.
- 5 - Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the aged. Globerson A, Effros RB. *Immunol Today*. 2000;21(10):515-521.
- 6 - Necessity of the assessment of health status in human immuno-gerontological studies: evaluation of the SENIEUR protocol. Ligthart GJ, Corberand JX, Geertzen HG, Meinders AE, Knook DL, Hijmans W. *Mech Ageing Dev*. 1990 Jul;55(1):89-105.
- 7 - Experimental systemic lupus erythematosus: from a pathogenic autoantibody to immunomodulating peptides. Mozes E. *In The decade of autoimmunity*, Shoenfeld Y ed., 1999 Elsevier Science BV.
- 8 - T cell senescence. Linton P-J, Thoman ML. *Frontiers in Bioscience* 2001 Feb 1;6:d248-261.
- 9 - Unregulated inflammation shortens human functional longevity. Brod SA. *Inflamm Res* 2000 Nov;49(11):561-570.
- 10 - Function properties of CD4+ CD28- T cells in the aging immune system. Weyand CM, Brandes JC, Schmidt D, Fulbright JW, Goronzy JJ. *Mech Ageing Dev* 1998 May 15;102(2-3):131-147.
- 12 - Systemic lupus erythematosus in the elderly. Kammer GM, Mishra N. *Rheum Dis Clin North Am* 2000 Aug;26(3):475-492.
- 13 - The effect of age on the B-cell repertoire. Weksler ME, Szabo P. *J Clin Immunol* 2000 Jul;20(4):240-249.
- 14 - Role of CD30+ T Cells in Rheumatoid Arthritis: a counter-regulatory paradigm for Th1-driven diseases. Gerli R, Lunardi C, Vinante F, Bistoni D, Pizzolo G, Pizzalis C. *Trends in Immunol*. 2001;22(2):72-77.