

**Imunossenescência precoce na infecção por HIV: efeito da persistência viral crônica ou da terapia antirretroviral?**

**Precocious immunosenescence in HIV infection: effect of chronic viral persistence or antirretroviral therapy?**

**Inmunosenescencia precoz en la infección por VIH: ¿efecto de la persistência viral crónica o de la terapia antirretroviral?**

Recebido: 09/08/2020 | Revisado: 24/08/2020 | Aceito: 28/08/2020 | Publicado: 30/08/2020

**João Victor Cruz Meireles**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7883-1603>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: [joaovictorcruzmeireles@gmail.com](mailto:joaovictorcruzmeireles@gmail.com)

**Maysa de Vasconcelos Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6078-9996>

Faculdade Estácio de Macapá, Brasil

E-mail: [maysavb@yahoo.com.br](mailto:maysavb@yahoo.com.br)

**Resumo**

As terapias antirretrovirais proporcionaram aumento da expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV, entretanto uma grande preocupação é o aumento de comorbidades, como doenças cardiovasculares, metabólicas, ósseas e neurodegenerativas, as quais são resultantes de um fenômeno de imunossensibilidade associado ao envelhecimento celular do sistema imunológico, denominado imunossenescência. Este artigo tem como objetivo analisar os principais fatores promotores desse evento na infecção por HIV, discutindo se é resultado de persistência viral crônica ou de terapia antirretroviral. Trata-se de uma revisão da literatura desenvolvida a partir de consulta a Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os bancos de dados MEDLINE e LILACS. Os resultados mostraram que o vírus HIV tem o potencial de influenciar na senescência das células do sistema imunológico pela redução no número de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, aumento de células T CD8<sup>+</sup>, encurtamento dos telômeros e baixa taxa de renovação pela deficiência na produção de seus precursores. Além disso, o tratamento com antirretrovirais também tem capacidade de acelerar a senescência das células do sistema imune, seja pela ação dos NRTIs sobre a enzima telomerase ou sobre a polimerase das mitocôndrias ou ainda produzindo estresse oxidativo. Portanto, as evidências sugerem que

ambos os processos podem contribuir para o estabelecimento acelerado de um fenótipo inflamatório crônico de baixo grau resultando em uma remodelação imune precoce significativa na infecção por HIV.

**Palavras-chave:** Imunossenescência; HIV; Envelhecimento; Terapia antirretroviral de alta atividade.

### **Abstract**

Antiretroviral therapies have increased the life expectancy of people living with HIV, however a major concern is the increase in comorbidities, such as cardiovascular, metabolic bone and neurodegenerative diseases, which are the result of an immunosensitivity phenomenon associated with the cellular aging of the system immunological, called immunosenescence. This article aims to analyze the main factors promoting this event in HIV infection, discussing whether it is the result of chronic viral persistence or antiretroviral therapy. This is a review of the literature developed from consultation with the Virtual Health Library, using the MEDLINE and LILACS databases. The results showed that the HIV virus has the potential to influence the senescence of immune cells by reducing the number of CD4+ T lymphocytes, increasing CD8+ T lymphocytes, with shorter telomeres, and with a low rate of renewal due to deficiency in the production of its precursors. In addition, treatment with antiretrovirals also has the ability to accelerate the senescence of immune cells, either by the action of NRTIs on the enzyme telomerase or on the polymerase of mitochondria or by producing oxidative stress. Therefore, the evidence suggests that both processes can contribute to the accelerated establishment of a low-grade chronic inflammatory phenotype resulting in significant early immune remodeling in HIV infection.

**Keywords:** Immunosenescence; HIV; Aging; Antiretroviral therapy highly.

### **Resumen**

Las terapias antirretrovirales han aumentado la esperanza de vida de las personas que viven con el VIH, sin embargo una gran preocupación es el aumento de comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas, óseas y neurodegenerativas, que son el resultado de un fenómeno de inmunosensibilidad asociado al envejecimiento celular del sistema inmunológico, llamado inmunosenescencia. Este artículo tiene como objetivo analizar los principales factores que promueven este evento en la infección por VIH, discutiendo si es consecuencia de la persistencia viral crónica o de la terapia antirretroviral. Esta es una revisión de la literatura desarrollada a partir de la consulta con la Biblioteca Virtual en Salud,

utilizando las bases de datos MEDLINE y LILACS. Los resultados mostraron que el virus VIH tiene el potencial de influir en la senescencia de las células inmunes al reducir el número de linfocitos T CD4 +, aumentar los linfocitos T CD8 +, con telómeros más cortos y con una baja tasa de renovación debido a la deficiencia en la producción de sus precursores. Además, el tratamiento con antirretrovirales también tiene la capacidad de acelerar la senescencia de las células inmunes, ya sea por la acción de los INTI sobre la enzima telomerasa o sobre la polimerasa de las mitocondrias o produciendo estrés oxidativo. Por lo tanto, la evidencia sugiere que ambos procesos pueden contribuir al establecimiento acelerado de un fenotipo inflamatorio crónico de bajo grado que resulta en una remodelación inmune temprana significativa en la infección por VIH.

**Palabras clave:** Inmunosenescencia; VIH; Envejecimiento; Terapia antirretroviral altamente activa.

## 1. Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), em inglês *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) nas primeiras três décadas de sua descoberta alcançou incríveis números de pelo menos 60 milhões de pessoas infectadas e pelo menos 25 milhões de mortes, representando um importante problema de saúde pública mundial. Somente no Brasil, no período de 2009 a 2019, foram notificados 283.188 casos de AIDS (Sharp & Hahn, 2011; Figueirêdo Júnior et al, 2020).

O agente causador da AIDS é o HIV, um retrovírus que age invadindo células de defesa do corpo humano, em especial os linfócitos T CD4+, mas também estão entre seus alvos monócitos, macrófagos e células dendríticas, tornando a resposta imunológica bastante comprometida (Law, Satija, Esposito & Chen, 2016).

Da infecção ao desenvolvimento da AIDS, o vírus permanece incubado por um período de 8 a 11 anos, sendo nesta etapa fonte de contágio para outras pessoas. A transmissão se dá por via sexual, por compartilhamento de seringas ou equipamentos cirúrgicos não esterilizados corretamente, por transfusão sanguínea e transversal (Deeks, Overbaugh, Phillips & Buchbinder, 2015).

Um grande salto científico na história do HIV foi a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARVc) que reduz bastante o risco do indivíduo desenvolver AIDS, possibilitando uma vida mais prolongada (Maeda, Das, Kobayakawa, Tamamura & Takeuchi, 2019; Yoshimura, 2017).

Este tratamento determinou extraordinária mudança com relação ao prognóstico da infecção pelo HIV, tornando-a uma doença crônica passível de controle (van Marle, Church,, van der Meer & Gill, 2018). Por outro lado, chama a atenção que mesmo com potente tratamento à base de antirretrovirais, nota-se nos pacientes um processo de aceleração do envelhecimento e alto risco de desenvolver doenças degenerativas, disfuncionais ou malignas que não definem a AIDS (Kaplan, Aberg & Lee, 2017).

Evidências consideram a imunossenescência um dos principais elementos que cooperam para o envelhecimento prematuro observado em pacientes HIV<sup>+</sup>. O termo imunossenescência, especificamente, refere-se ao declínio do sistema imune relacionado à idade, resultando em aumento da suscetibilidade a infecções, efetividade reduzida de vacinação e maior incidência de doenças como osteoporose e câncer em idosos. Além disso, está associado a aumento da incidência de reações autoimunes e a uma inflamação crônica de baixo grau (*inflammaging*), contribuindo para a patogênese de doenças cardiovasculares, distúrbios neurodegenerativos e fragilidade associada à idade (Franzese, Barbaccia, Bonmassar & Graziani, 2018).

Considerando que o envelhecimento biológico é um processo caracterizado pelo declínio funcional gradual heterogêneo entre os órgãos e que a senescência é uma resposta celular que limita a proliferação de células velhas e danificadas, muitos questionamentos são levantados sobre suas causas (Mchugh & Gil, 2018).

Muito se especula sobre as bases do envelhecimento de um organismo. Algumas teorias afirmam ser o envelhecimento um processo determinado e controlado de certa forma pelo código genético do indivíduo, uma espécie de relógio biológico. Outras por outro lado, defendem que o envelhecimento é uma questão que envolve não apenas o organismo vivo, mas também todo ambiente a sua volta, os agentes químicos, físicos e biológicos com os quais o indivíduo tem contato, e que esses de forma acumulada podem trazer danos, o que levaria a uma exacerbação do processo de envelhecer (Johnson, Shokhirev & Shoshitaishvili, 2019).

Interessantemente, vem emergindo um novo paradigma em que o envelhecimento leva a mudanças na modulação das respostas do sistema imunológico, tornando-o mais adaptado para lidar com os desafios, como uma infecção por HIV, em um determinado ambiente e não apenas a uma deterioração eventualmente terminal do sistema imunológico. Por conseguinte, muitas ou a maioria das alterações relacionadas à idade no sistema imunológico, seriam uma otimização simples dos recursos do organismo, ainda que acabe levando a patologias e morte (Fülöp et al., 2017).

Nesse contexto, um dos fatores que podem contribuir para um estado de senescência precoce, são infecções virais, mais exatamente nas crônicas, o que têm sido alvo de profunda reflexão dos estudiosos. Há evidências de que infecções virais crônicas, como por citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana do tipo 1, ocasionam uma estimulação do sistema imune de maneira que células T CD4+ e CD8+ ficam comprometidas de suas funções, pois têm a capacidade de ativar continuamente o sistema de defesa do organismo até o ponto em que este se exaure da disputa, levando assim a imunossenescência ou ao momento em que o sistema imune deixa de ser competente o suficiente para realizar sua função (Bellon & Nicot, 2017).

O processo de imunossenescência precoce nas pessoas vivendo com HIV insurge questionamentos importantes: a infecção pelo vírus é a única responsável pela precocidade do envelhecimento? Pode a administração da terapia antirretroviral contribuir de alguma forma para o envelhecimento precoce?

É neste sentido que o presente estudo objetiva reunir o aporte de conhecimento atual sobre os fatores que desencadeiam a imunossenescência precoce observada durante infecção pelo vírus HIV possibilitando maior compreensão sobre o efeito da interferência da persistência viral crônica e/ou da terapia antirretroviral nesse processo.

## **2. Metodologia**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de caráter descritivo e exploratório. Esse estilo de revisão permite formar um corpo de conhecimento sobre um determinado objeto de estudo estabelecendo relações com diversas produções, solidificando o saber sobre determinada área e abrindo novas visões e perspectivas (Vosgerau & Romanowski, 2014).

A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de abril a julho de 2020, sendo conduzida na Biblioteca Virtual em Saúde por meio de consulta ao site <https://bvsalud.org/>. Foram utilizadas as bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Foram empregados descritores catalogados no Descritor em Ciências da Saúde – DeCS e no Medical Subject Headings – MeSH, em português e em inglês contidos no título ou nos resumos dos estudos. Utilizou-se o operador booleano “AND” e “OR”, além da utilização das aspas a fim de facilitar a busca aos manuscritos. A combinação dos descritores utilizados juntos ou separados nas bases de dados foram: “HIV (HIV)”; “Imunossenescência

(Immunosenescence)”; “HAART (HAART)”; “Aging (envelhecimento)”; “Terapia antirretroviral (Antiretroviral Therapy)”; “Inflammaging (Inflammaging)”.

Para a seleção dos materiais acessados nas bases de dados eletrônicas, foi realizada uma triagem inicial a partir da leitura do título e resumo com posterior leitura completa dos artigos selecionados, sendo então aplicada a estratégia de fichamento, colhendo-se as seguintes informações: autor, título, ano de publicação, desenho do estudo, descritor utilizado para localizar a publicação, objetivo e principais resultados.

Utilizaram-se como critérios de inclusão, artigos científicos, publicados em periódicos internacionais ou nacionais, nos idiomas inglês ou português, publicados entre 2008 a 2020, indexados em uma das bases anteriormente citadas e que se enquadrem na temática do estudo. Como critérios de exclusão foram considerados: estudos publicados fora do período de 2008 a 2020, em outros idiomas que não sejam português ou inglês e que estejam fora dos objetivos da pesquisa. Também foram excluídas teses e dissertações.

Após levantamento bibliográfico e triagens dos estudos a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 37 artigos, dos quais 9 abordam sobre informações gerais da imunossenescência, 13 abordam imunossenescência precoce em indivíduos com HIV e 15 que tratam especificamente dos fatores associados a esse processo, em que 6 demonstraram envolvimento da terapia antirretroviral e 9 atribuíram à persistência viral crônica do HIV.

Para melhor compreensão e embasamento, organizou-se as informações em três eixos sequenciais. Primeiramente apresentou-se o que é a imunossenescência celular, suas características e o caminho que leva ao envelhecimento precoce, em seguida tratou-se das evidências da ocorrência da imunossenescência precoce na infecção por HIV e por fim discute-se os fatores que levam a esse processo.

### **3. Resultados e Discussão**

#### **3.1 A Imunossenescência Celular e o Envelhecimento Precoce**

A imunossenescência é um processo natural do sistema imunológico produzido pelo envelhecimento celular em que observa a combinação de um estado pró-inflamatório crônico com a capacidade reduzida de montar uma defesa efetiva. Esse processo é resultado de um desequilíbrio entre mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios, levando a um estado chamado “inflammaging” que decorre de uma estimulação antigênica crônica durante a vida e

de dano oxidativo (Franzese, Barbaccia, Bonmassar & Graziani, 2018; Ventura, Casciaro, Gangemi & Buquicchio, 2017).

Dessa forma, é evidente que “Inflammaging” é uma condição marcante para o processo de envelhecimento o qual decursa acompanhada por aumento sérico crônico de baixo grau de biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa, interleucina (IL)-18, TNF- $\gamma$  e IL-6 (Ventura, Casciaro, Gangemi & Buquicchio, 2017).

Consistentes evidências indicam que este estado de inflamação crônica representa, independente da idade, um fator de risco importante para ocorrência, progressão e complicações de diversas doenças crônicas, como cardiovasculares, neurodegenerativas e obesidade. Apesar da imunossenescência ser mais frequente e de menor controle, a atuação do sistema imunológico comporta-se de forma dinâmica, em estado de “sempre alerta”, como uma forma de compensar a falta de células aptas a desenvolver uma atividade biológica pró-inflamatória de forma conseguinte e competente (Bektas, Schurman, Sen, & Ferrucci, 2017).

Um fator que auxilia no controle da imunossenescência, é a autofagia destes elementos mediadores das respostas imunológicas, como por exemplo, a perda da compatibilidade e do repertório bioquímico dos ligantes das células T (TCR) e dos receptores das células B (BCR), no qual a incompatibilidade acaba prejudicando as respostas efetoras dos macrófagos e outros elementos de controle infeccioso contra novos antígenos, não permitindo a elaboração de memória e auxiliando na formação de células e proteínas incapazes ou com pouca competência para elaborar uma resposta suficiente na eliminação de um microrganismo (Zhang, Puleston & Simon, 2016).

São vastos os fatores que interferem na qualidade do sistema imune, podendo ser classificados como fatores internos e externos, dentre estes as condições nutricionais inadequadas ou de baixa qualidade, estresse contínuo e recorrente, doenças crônicas e outros, os quais sucessivamente alteram o ritmo e a cronologia do envelhecimento celular programado e que por muitas vezes comprometem a funcionalidade das células de forma irreversível (Tonet & Tolêdo Nóbrega, 2008).

Uma característica bem evidente de imunossenescência decorre de erros ou manifestações equivocadas do sistema hematopoiético, cuja principal função é a formação, desenvolvimento e maturação dos elementos figurados do sangue, estes advindos de um precursor celular comum e indiferenciado conhecido como célula hematopoiética pluripotente. Como consequência desse envelhecimento ocorre uma quebra que catalisa o envelhecimento celular precoce e a ruptura da via de sinalização da Interleucina-7,

responsável pelo crescimento e maturação dos linfócitos B e ativação dos Linfócitos T (Nguyen, Mendelsohn & Larrick, 2017).

Nas infecções virais, ou mesmo através de qualquer outro agente infeccioso, o sistema imune precisa agir de forma rápida e coordenada para eliminar tal ameaça, considerando que essas infecções variam entre agudas e crônicas, primárias e secundárias, e ainda em outras subdivisões. Nas infecções primárias por vírus na fase aguda a resposta precisa ser dada da maneira mais rápida possível e o sucesso da resposta consiste em eliminar o agente viral e produzir memória, que será importante em caso de novas infecções pelo mesmo patógeno (Nasi et al., 2017).

Em se tratando de infecções que passam para a fase crônica, elas são classificadas de três formas: latente, quando não há uma produção viral substancial entre os estágios inicial e final da infecção; produtiva, nos casos em que a produção viral entre o início e o fim da infecção é persistente; lenta, quando a produção viral começa pequena nos estágios iniciais e vai aumentando até os estágios finais. Essas fases ocorrem de acordo com a facilidade do vírus em se propagar ou não e de acordo com o código genético do vírus (Bellon & Nicot, 2017).

Eis o perigo do envelhecimento acelerado relacionado aos vírus presentes nessas fases crônicas, pois há estimulação intensa do sistema imune para que produza uma resposta contra o vírus e isso pode ocorrer por meses ou anos. Nos casos crônicos, junto à adaptação viral, o sistema imunológico também tem que reagir para que não ocorra uma inflamação crônica de forma excessiva, que cause efeitos deletérios aos tecidos corporais (Bellon & Nicot, 2017).

Durante uma infecção viral crônica, mesmo em níveis não detectáveis de antígenos, as células T tem importante papel, elas estão substancialmente presentes durante uma infecção e morrem logo após a depuração do antígeno. Porém, para que o corpo crie uma memória, algumas células T são selecionadas e escapam da apoptose. Essas células têm poder para realizar sucessivos ciclos proliferativos para combater o agente patogênico em um novo contato, essas células selecionadas para iniciarem os ciclos proliferativos só necessitam da presença do antígeno. A exaustão dessas células T em uma infecção crônica ocorre principalmente pela perda do receptor de IL-2, que faz com que não seja possível a produção de novas células T específicas para tal antígeno, e as células T existentes são exauridas pelas seguidas proliferações que resultam em células T com telômero cada vez mais curto. No entanto, sobre essa questão há de se observar que durante a fase aguda da infecção, as células B e T antígeno-específicas tem o potencial de regular a enzima telomerase garantindo dessa

forma uma vida extensa a essas células em caso de um encontro subsequente, mas esse controle cessa logo após a fase aguda (Bauer, Wieck, Petersen & Baptista, 2015).

O encurtamento excessivo dos telômeros induz a proliferação de células em fase de senescência e células T não funcionais, o que explicaria uma falha no processo de combate ao agente e também ao processo de vigilância imunológica, pois uma vez que células não funcionais estão presentes elas ocupam o lugar do que poderia ser uma célula funcional, inclusive essa tem sido relatada como uma das causas de metástase de certos tipos de câncer, pois perdem-se certos processos regulatórios. E essa é uma das causas apontadas no processo de envelhecimento por infecções virais, já que não havendo o controle e vigilância de tais processos, esses podem facilitar o aparecimento de comorbidades e também focos de inflamação crônica excessiva, deixando assim efeitos deletérios bastante pronunciados (Effros, 2016).

### **3.2 A Imunossenescência Precoce na Infecção por HIV**

Existe um corpo de evidências de que a infecção por HIV evidencia um paradoxo entre a deficiência imunológica, fortemente demonstrada pela AIDS e a hiperativação imunológica. Altos níveis de ativação imune sistêmica e inflamação não apenas promovem a replicação viral e a apoptose das células T CD4<sup>+</sup>, mas também desencadeiam um declínio mais rápido da função e competência imune, resultando em um fenômeno de imunossensibilidade associado ao envelhecimento celular, imunossenescência (Lori, 2008; Sokoya, Steel, Nieuwoudt & Rossouw, 2017).

Já foi explanado que a imunossenescência está diretamente relacionada ao equilíbrio o qual o organismo estabelece para com o controle de infecções e/ou invasão por microrganismos. Desta feita, em primeiro plano, a imunossenescência causa uma maior frequência de células de memória (T CD28<sup>+</sup>), as quais são responsáveis pelos potenciais de memória para com constituintes exógenos, por outro lado evidencia uma presença reduzida e dificultada pela capacidade proliferativa de células hematopoiéticas, necessárias para a manutenção do ciclo homeostático da proficiência do sistema imunológico (Deeks, 2011).

A resposta biológica das células T inicia-se no momento em que ocorre uma interação entre um antígeno e um receptor de qualquer afinidade para com este antígeno apresentado, sendo então elaborado e modulado uma resposta biológica a uma possível invasão que foi detectada, essa resposta é proposta pela molécula coestimulatória CD28, encaminhando a resposta para diferenciação de células efetoras (Desai & Landay, 2010).

Neste ponto reside a peça chave do controle da imunossenescência na infecção pela síndrome da imunodeficiência adquirida, os constituintes da proteína CD28 possuem telômeros curtos, o que de imediato infere-se na sua baixa capacidade proliferativa ou de possível especificação por parte de células diferenciadas. A baixa capacidade do organismo de gerar novas células para suprir a necessidade de correção fisiológica causada pelo HIV desperta o interesse de diversos pesquisadores (Erlandson et al., 2013).

A síndrome da imunodeficiência adquirida possui um mecanismo de elucidação muito semelhante à infecção por citomegalovírus, no qual é associada com expansão dramática dos constituintes das proteínas CD8 + e do CD28- T, com essa remodelação do sistema imunológico, o exercício da atividade produtora de informação gênica pela proteína CD28 é afetada, sendo impossível de ser executada pela nova configuração que as células T se apresentam. Esta é a principal característica que se refere à falta de responsividade da vacina, à doença e a possível ou posterior mortalidade dos indivíduos acometidos pelo HIV (Tsoukas, 2014).

Há indícios de que as morbidades são decorrentes da perda do estímulo imunológico à invasão de microrganismos patogênicos, culminando em uma incapacidade e na exaustão do sistema imunológico em realizar um controle positivo na produção de memória fisiológica pelo que o organismo que está sendo afligido (Fülöp et al., 2017).

As células CD8+ possuem uma variedade de clones que são reativos para os antígenos do HIV, após o início da infecção viral algumas subpopulações de clones são formadas, e isso é crucial para o controle da infecção, pois, esses clones específicos para antígenos de HIV emergentes conseguem criar uma situação de não progressão da infecção. Observou-se que a imunossenescência atinge também células T não totalmente diferenciadas, resultando em células defeituosas com uma curta cadeia telomérica, logo com número bem limitado de replicações comprometendo a eficiência da imunidade celular (Buggert, Japp & Betts, 2019; Ganesin et al., 2016).

Pode ocorrer ainda uma redução na maturação de células T no timo, que é uma glândula linfóide primária, responsável pelo desenvolvimento e seleção de linfócitos T, o que na anatomia humana, refere-se a glândula endócrina linfática que está localizada na porção superior do mediastino e posterior ao osso esterno, que faz parte do sistema imunológico, esse órgão é responsável por produzir células naïve, precursoras de células T, que sofrem atrofia/involução em pessoas infectadas pelo HIV, diminuindo assim a renovação dessas células. Em razão disso ocorre ainda a desregulação da hematopoiese, visto que a população

de linfócitos no indivíduo infectado é senescente, com baixo repertório e uma cadeia telomérica curta (Guaraldi et al., 2019; Ventura, Casciaro, Gangemi & Buquicchio, 2017).

Um importante marcador que denota imunossenescência e exaustão clonal de células T CD8<sup>+</sup> em infecção crônica por HIV é a proteína CD57, uma vez que as células ativadas e já exauridas perdem a expressão de CD28. A CD28 é uma molécula co-estimulatória expressa em linfócitos T, que após ligação com moléculas B7-1 ou B7-2 presentes em células apresentadoras de antígeno, promove a sobrevivência e a proliferação celular induzindo a expressão da IL-2 e seu receptor, estabilizando variados RNAs de citocinas, ativando a telomerase, entre outros (Kared, Martelli, Ng, Pender & Larbi, 2016; Nagai & Azuma, 2019).

É observado em indivíduos com HIV que os níveis de CD57 vão aumentando e os níveis de CD28 vão diminuindo, causando danos à atividade, manutenção e sobrevivência das células T. Lee et al. (2014) mostraram que na infecção por HIV há uma proporção baixa de células T CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> que expressam CD57 refletindo em uma capacidade prejudicada da diferenciação terminal e proliferativa em resposta a antígenos resultando em déficit imunológico funcional.

Entretanto, é importante destacar que apesar de CD57 em linfócitos humanos indicar células senescentes diferenciadas terminalmente com capacidade proliferativa reduzida e propriedades funcionais alteradas, essas células que expressam esse antígeno também apresentam alto potencial citotóxico (Kared, Martelli, Ng, Pender & Larbi, 2016). Phetsouphanh et al. (2019), estudando fenótipo e função dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> citotóxicos CD57<sup>+</sup> durante as infecções primária e crônica pelo HIV, mostraram que essas células atuam de forma semelhante as células T CD8<sup>+</sup> e são CCR5<sup>-</sup> não atuando como reservatório de HIV, além disso foram mantidas em controladores de elite (pacientes HIV<sup>+</sup> com terapia antirretroviral eficiente e carga viral indetectável) diferentemente de pacientes virêmicos, ou seja com carga viral detectável.

### **3.3 Fatores Promotores da Imunossenescência Precoce na Infecção por HIV**

A imunossenescência resulta em comprometimentos funcionais da imunidade e uma menor capacidade de se adaptar ao estresse metabólico. A compreensão dos fatores que impulsionam o desenvolvimento acelerado da imunossenescência na infecção por HIV é fundamental para o desenvolvimento de estratégias para prevenir o envelhecimento precoce, bem como impedir o desenvolvimento de doenças crônicas não infecciosas.

Nesta revisão destacou-se dois importantes fatores associados a aceleração do processo de indução da imunossenescência na infecção por HIV. Entre eles, estão os efeitos da terapia antirretroviral. Leeansyah et al. (2013) em ensaios *in vitro* e *ex vivo* com cultura células sanguíneas mononucleares periféricas, mensuraram a atividade da enzima telomerase e o tamanho da cadeia telomérica do código genético de tais células. Concluíram que os medicamentos lamivudina, abacavir, zidovudina, entricitabina inibiram de forma significativa a enzima telomerase de tais células. O tenofovir foi o inibidor mais potente e consequentemente o que permitiu maior encurtamento da cadeia telomérica, e isso ocorreu em sua concentração terapêutica de 0,3  $\mu\text{M}$ . Ao fim do estudo, os autores afirmaram que a relação entre o encurtamento da cadeia telomérica e a queda da atividade da enzima telomerase se devem ao uso de inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa (NRTIs) em concentrações terapêuticas.

Em complemento Smith et al. (2013) apresentaram que NRTIs mostraram que inibem o DNA polimerase mitocondrial, causando uma diminuição na qualidade e número de DNA mitocondrial (DNAMt), essa diminuição acarreta mal funcionamento de algumas funções da mitocôndria, sendo assim o uso de HAART (*highly active antiretroviral therapy*) envelhece a célula pela alteração do DNA mitocondrial. Esses autores atribuem que perturbações nas funções das mitocôndrias podem ocasionar o envelhecimento acelerado, como a acumulação de DNAMt, aumento do estresse oxidativo mitocondrial e diminuição da energia do metabolismo da mitocôndria.

Ademais Erlandson et al. (2013) utilizando desenho caso-controle, demonstraram associações independentes significativas de comprometimento funcional com IL-6 e ativação de células T CD8 + em pacientes que receberam terapia antirretroviral combinada efetiva. Comparados a isso e reforçando a ideia de repetitivas estimulações ao sistema imune, induzindo inflamação crônica, a estimulação antigênica levam à remodelação imunológica, manifestada por um nível reduzido de linfócitos T CD4 +, aumento do nível de linfócitos T CD8 + e expansão de linfócitos T CD28 + com telômeros encurtados.

Payne et al. (2011) descreveram que pacientes com infecção por HIV que foram tratados com sucesso, foi identificada senescência acelerada. O fato deve-se por NRTIs usadas no tratamento do HIV que inibem a função de polimerase  $\gamma$  elevando a possibilidade de que o tratamento com fármacos contribua para o fenótipo de envelhecimento acelerado através de danos no mtDNA. As mitocôndrias, assim como as demais organelas, exercem algumas funções essenciais à célula e ao sofrerem perturbações podem ocasionar o envelhecimento acelerado desta.

Mais recentemente, Singh et al. (2019) mostraram que a terapia antiretroviral favorece o desenvolvimento da aterosclerose por induzir estresse oxidativo em monócitos/macrófago promovendo um fenótipo senescente por meio do encurtamento de telômeros e aumento do estado inflamatório.

Por outro lado, Solomon et al. (2014), realizando ensaio clínico longitudinal, não conseguiram observar diferença no declínio anual de telômeros ou de telomerase em pacientes infectados por HIV que receberam terapia antirretroviral com base em inibidores da transcriptase reversa e depois pararam. Esse estudo evidencia a complexa relação entre HIV, telômeros in vivo e inibidores da transcriptase reversa.

Nem todos atribuem a imunossenescência precoce observada em indivíduos infectados por HIV a ação de drogas antirretrovirais. Há uma corrente de pesquisadores que argumenta que a senescência das células do sistema imune é provavelmente atribuída a sua constante ativação pelo vírus HIV, que leva a uma proliferação constante de células T e isso por sua vez levaria ao encurtamento da cadeia telomérica. Aliado à isso, também é atribuído a involução tímica, o porquê de não haver a renovação das células T do sistema imune, já que esse órgão é o responsável pela produção e secreção de células precursoras dos linfócitos T (Deeks, 2011; Nasi et al, 2017).

No tocante aos estudos sobre os efeitos da persistência viral das pessoas vivendo com HIV, há evidências de que a infecção crônica em si provoca um perfil celular imune associado ao envelhecimento. É observado um estado caracterizado por diminuição da produção de células T naive e aumento na proporção de células T de memória com expansão oligoclonal, bem como aumento da expressão de CD57 combinado a redução da expressão de CD28 (Sokoya, Steel, Nieuwoudt & Rossouw, 2017).

Desai & Landay (2010) associam outros aspectos da imunidade com o envelhecimento do organismo. Os autores descrevem que o vírus ataca os linfócitos CD4+, levando a depleção na sua contagem, que por conseguinte provoca supressão e limitação da ativação celular das células T. Esses eventos estimulam uma maior demanda dos órgãos linfoides primários para sua equilibrar sua disponibilidade em número e desregulação dessa resposta, a qual se torna intensa e exaustiva, o que culmina na lesão de tecidos orgânicos. Esses efeitos deletérios seriam consequência da secreção excessiva de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e a IL-6.

Outro importante fato paralelo a esse, é a descrição em pacientes infectados por HIV que o encurtamento dos telômeros é consistente nas células T CD8 + e células B com

encurtamento mínimo ou nulo nas células T CD4 +, consistente com a hiper-ativação observada durante a infecção pelo HIV (Appay & Sauce, 2017).

A medição do comprimento dos telômeros tem sido aplicada para estudo clínico da imunossenescência precoce tanto em adultos quanto em crianças, auxiliando com a coleta de informações sobre a contribuição do vírus HIV nesse processo.

Pathai et al. (2013), em um estudo do tipo caso-controle envolvendo adultos sul africanos, identificaram que o comprimento telomérico foi significativamente menor em infectados com HIV do que os indivíduos soronegativos. Concluiu-se que os marcadores biológicos encontrados foram consistentes com o aumento do envelhecimento biológico nos infectados com HIV comparados ao controle soronegativo para HIV.

Cotê et al. (2012) mostraram, em uma coorte transversal envolvendo crianças infectadas por HIV e não infectadas expostas perinatalmente ao HIV, que a viremia não controlada ao HIV parece estar associada à perturbações precoces dos telômeros de leucócitos, o que não foi observado durante exposição a terapia antirretroviral.

Esse fato também foi mais recentemente evidenciado, em um estudo transversal envolvendo um grupo adulto de 201 participantes com HIV não tratados mostrou que a carga viral impacta em encurtamento dos telômeros e conseqüentemente em envelhecimento do sistema imunológico (Alejos et al., 2019).

Uma peça chave importante para auxiliar na compreensão dos fatores envolvidos na imunossenescência precoce, envolve o grupo de jovens infectados perinatais pelo HIV que gradualmente estão se tornando adultos. Foi relatado que esse grupo na condição de replicação descontrolada do HIV resultando em um perfil imune senescente precoce com havendo exaustão da linfopoiese com redução da contagem de células progenitoras CD34+, células T naive CD4+ e CD8+, células B, bem como aumento da proporção de células T de memória senescentes (Fastenackels et al., 2019).

Interessantemente, Paghera et al. (2019) em um estudo transversal, comparando indivíduos jovens com média de idade de 27 anos com terapia antirretroviral efetiva infectados por HIV perinatais e não perinatais, mostrou que ambos os grupos não exibiram diferenças entre o tamanho dos telômeros, entretanto apresentaram-se mais curtos em relação ao grupo não infectado. Além disso, ambos os grupos infectados apresentaram débito tímico normal e diversidade reduzida de células T. Em complemento a essa pesquisa, Quiros-Roldan et al. (2020), utilizando a mesma coorte, detectaram que em pacientes infectados perinatais e não, as alterações encontradas no repertório de células T e no tamanho dos telômeros, correlacionaram-se apenas com células T CD4+.

Estudos com esse grupo clínico peculiar reforçam indícios de que possivelmente o vírus HIV promove desregulação imune sistêmica que com a cronicidade da infecção pode repercutir na AIDS e no estabelecimento de um fenótipo imune senescente precoce. Da mesma forma, é possível que efeitos adversos da terapia antirretroviral possam contribuir para estado imunosenescente precoce. Com a introdução e estabelecimento terapêutico eficiente, reduz-se os impactos na imunidade, entretanto por cronicidade da infecção por HIV nem todas as características de imunosenescência são revogadas.

Após a reunião detida de pontos de vistas, argumentos, contrapontos e fatos, observa-se que a imunossenescência precoce que ocorre na infecção por HIV não tem apenas uma causa, sejam os efeitos da terapia antirretroviral, sejam os efeitos da persistência viral crônica. Por outro lado, há a necessidade de um melhor aprimoramento dos marcadores de senescência celular e o desenvolvimento de ensaios clínicos mais robustos para aprofundamento científico das conclusões.

#### **4. Considerações Finais**

Ao que se pôde observar no decorrer desta pesquisa, quanto ao envelhecimento precoce e prematuro observado a partir da infecção por HIV, conclui-se que, de fato, o vírus tem o poder de influenciar na senescência das células do sistema imunológico pela queda no número de linfócitos T CD4+, aumento no número de linfócitos T CD8+, com telômeros mais curtos, e com pouca taxa de renovação pela deficiência na produção de seus precursores.

Além disso, conclui-se igualmente que o tratamento com antirretrovirais, que é preconizado para o HIV, comprovadamente por testes *in vitro*, também tem capacidade de acelerar a senescência das células do sistema imune, seja pela ação dos NRTIs sobre a enzima telomerase ou sobre a polimerase das mitocôndrias ou ainda produzindo estresse oxidativo. É plausível pensar desse modo, já que em outras pesquisas o uso de HAART foi associado a doenças cardiovasculares, osteoporose, diabetes e desordem metabólica.

À vista disso, as evidências científicas aqui levantadas e explanadas sugerem que ambos os processos, os efeitos da terapia antirretroviral e os efeitos da persistência viral crônica, podem contribuir para a imunossenescência precoce em pessoas com HIV. Acredita-se, então, que essa reflexão poderá nortear os próximos passos na diligência pela melhor terapia contra o vírus, com o fim de auxiliar em um envelhecimento saudável e expandir a expectativa de vida das pessoas infectadas.

Muitas das abordagens clínicas, que vem sendo direcionadas, exploram o alcance de controle de longo prazo de reservatório de replicação baseado em estudos com controladores de elite. Entretanto, com a emergência desse novo panorama da doença, é necessário lançar um olhar mais molecular na tentativa de se alcançar estados mais duráveis e menos inflamatórios. Investimentos em novas pesquisas necessitam ser direcionados para melhor compreensão da imunoregulação inflamatória na infecção por HIV, bem como do interessante papel das células T citotóxicas CD4<sup>+</sup> CD57<sup>+</sup>. Além disso, é imprescindível o aprimoramento do tratamento com o desenvolvimento de medicamentos menos agressivos e que não promovam o encurtamento de telômeros garantindo assim melhor qualidade de vida aos pacientes e possibilitando novos rumos para o controle da doença.

## Referências

- Alejos, B., Stella-Ascariz, N., Montejano, R., Rodriguez-Centeno, J., Schwimmer, C., Bernardino, J. I., Rodes, B., Esser, S., Goujard, C., Sarmiento-Castro, R., De Miguel, R., Esteban-Cantos, A., Wallet, C., Raffi, F., Arribas, J. R., & NEAT 001/ANRS 143 Study Group (2019). Determinants of blood telomere length in antiretroviral treatment-naïve HIV-positive participants enrolled in the NEAT 001/ANRS 143 clinical trial. *HIV medicine*, 20(10), 691–698. <https://doi.org/10.1111/hiv.12791>
- Appay, V., & Sauce, D. (2017). Assessing immune aging in HIV-infected patients. *Virulence*, 8(5), 529–538. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1195536>
- Bauer, M. E., Wieck, A., Petersen, L. E., & Baptista, T. S. (2015). Neuroendocrine and viral correlates of premature immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1351, 11–21. <https://doi.org/10.1111/nyas.12786>
- Bektas, A., Schurman, S. H., Sen, R., & Ferrucci, L. (2017). Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *Journal of leukocyte biology*, 102(4), 977–988. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RI0716-335>
- Bellon, M., & Nicot, C. (2017). Telomere Dynamics in Immune Senescence and Exhaustion Triggered by Chronic Viral Infection. *Viruses*, 9(10), 289. <https://doi.org/10.3390/v9100289>

Buggert, M., Japp, A. S., & Betts, M. R. (2019). Everything in its right place: resident memory CD8+ T cell immunosurveillance of HIV infection. *Current opinion in HIV and AIDS*, 14(2), 93–99. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000523>

Côté, H. C., Soudeyns, H., Thorne, A., Alimenti, A., Lamarre, V., Maan, E. J., Sattha, B., Singer, J., Lapointe, N., Money, D. M., Forbes, J., CIHR Emerging Team in HIV therapy, aging (CARMA), Wong, J., Bitnun, A., Samson, L., Brophy, J., Burdge, D., Pick, N., van Schalkwyk, J., Montaner, J., & Janssen, P. (2012). Leukocyte telomere length in HIV-infected and HIV-exposed uninfected children: shorter telomeres with uncontrolled HIV viremia. *PLoS one*, 7(7), e39266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039266>

Deeks S. G. (2011). HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annual review of medicine*, 62, 141–155. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042909-093756>

Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>

Desai, S., & Landay, A. (2010). Early immune senescence in HIV disease. *Current HIV/AIDS reports*, 7(1), 4–10. <https://doi.org/10.1007/s11904-009-0038-4>

Effros R. B. (2016). The silent war of CMV in aging and HIV infection. *Mechanisms of ageing and development*, 158, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.09.003>

Erlandson, K. M., Allshouse, A. A., Jankowski, C. M., Lee, E. J., Rufner, K. M., Palmer, B. E., Wilson, C. C., MaWhinney, S., Kohrt, W. M., & Campbell, T. B. (2013). Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*, 208(2), 249–259. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit147>

Fastenackels, S., Sauce, D., Vigouroux, C., Avettand-Fènoël, V., Bastard, J. P., Fellahi, S., Nailler, L., Arezes, E., Rouzioux, C., Warszawski, J., Viard, J. P., Appay, V., & ANRS Co19 COVERTE Study Group (2019). HIV-mediated immune aging in young adults infected perinatally or during childhood. *AIDS (London, England)*, 33(11), 1705–1710. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002275>

Figueirêdo Júnior, E. C., Ribeiro, A. D., Cruz, J. H. de A., Marques, M. H. V. P., Marinho, S. A., & Pereira, J. V. (2020). Epidemiological profile of Aids cases reported in Brazil from 2009 to 2019. *Research, Society and Development*, 9(9), e302997233. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7233>

Franzese, O., Barbaccia, M. L., Bonmassar, E., & Graziani, G. (2018). Beneficial and Detrimental Effects of Antiretroviral Therapy on HIV-Associated Immunosenescence. *Chemotherapy*, 63(2), 64–75. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000487534>

Fülöp, T., Herbein, G., Cossarizza, A., Witkowski, J. M., Frost, E., Dupuis, G., Pawelec, G., & Larbi, A. (2017). Cellular Senescence, Immunosenescence and HIV. *Interdisciplinary topics in gerontology and geriatrics*, 42, 28–46. <https://doi.org/10.1159/000448542>

Gianesin, K., Noguera-Julian, A., Zanchetta, M., Del Bianco, P., Petrara, M. R., Freguja, R., Rampon, O., Fortuny, C., Camós, M., Mozzo, E., Giaquinto, C., & De Rossi, A. (2016). Premature aging and immune senescence in HIV-infected children. *AIDS (London, England)*, 30(9), 1363–1373. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001093>

Guaraldi, G., Franconi, I., Milic, J., Besutti, G., Pintassilgo, I., Scaglioni, R., Ligabue, G., Riva, N., Raimondi, A., Menozzi, M., Carli, F., Zona, S., Santoro, A., Malagoli, A., Borghi, V., Torricelli, P., Cossarizza, A., & Mussini, C. (2019). Thymus Imaging Detection and Size Is Inversely Associated With Metabolic Syndrome and Frailty in People With HIV. *Open forum infectious diseases*, 6(10), ofz435. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz435>

Johnson, A. A., Shokhirev, M. N., & Shoshitaishvili, B. (2019). Revamping the evolutionary theories of aging. *Ageing research reviews*, 55, 100947. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100947>

Kaplan-Lewis, E., Aberg, J. A., & Lee, M. (2017). Aging with HIV in the ART era. *Seminars in diagnostic pathology*, 34(4), 384–397. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.04.002>

Law, K. M., Satija, N., Esposito, A. M., & Chen, B. K. (2016). Cell-to-Cell Spread of HIV and Viral Pathogenesis. *Advances in virus research*, 95, 43–85. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.03.001>

Lee, S. A., Sinclair, E., Hatano, H., Hsue, P. Y., Epling, L., Hecht, F. M., Bangsberg, D. R., Martin, J. N., McCune, J. M., Deeks, S. G., & Hunt, P. W. (2014). Impact of HIV on CD8+ T cell CD57 expression is distinct from that of CMV and aging. *PLoS one*, 9(2), e89444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089444>

Leeansyah, E., Cameron, P. U., Solomon, A., Tennakoon, S., Velayudham, P., Gouillou, M., Spelman, T., Hearps, A., Fairley, C., Smit, d., Pierce, A. B., Armishaw, J., Crowe, S. M., Cooper, D. A., Koelsch, K. K., Liu, J. P., Chuah, J., & Lewin, S. R. (2013). Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *The Journal of infectious diseases*, 207(7), 1157–1165. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit006>

Lori, F. (2008). Treating HIV/AIDS by reducing immune system activation: the paradox of immune deficiency and immune hyperactivation. *Current opinion in HIV and AIDS*, 3(2), 99–103. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e3282f525cf>

Maeda, K., Das, D., Kobayakawa, T., Tamamura, H., & Takeuchi, H. (2019). Descoberta e desenvolvimento de agentes terapêuticos anti-HIV: progresso em direção a medicamentos para HIV aprimorados. *Tópicos atuais em química medicinal*, 19(18), 1621-1649. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190712204603>

McHugh, D., & Gil, J. (2018). Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *The Journal of cell biology*, 217(1), 65–77. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708092>

Nagai, S., & Azuma, M. (2019). The CD28-B7 Family of Co-signaling Molecules. *Advances in experimental medicine and biology*, 1189, 25–51. [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9717-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9717-3_2)

Nasi, M., De Biasi, S., Gibellini, L., Bianchini, E., Pecorini, S., Bacca, V., Guaraldi, G., Mussini, C., Pinti, M., & Cossarizza, A. (2017). Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical and experimental immunology*, 187(1), 44–52. <https://doi.org/10.1111/cei.12814>

Nguyen, V., Mendelsohn, A., & Larrick, J. W. (2017). Interleukin-7 and Immunosenescence. *Journal of immunology research*, 2017, 4807853. <https://doi.org/10.1155/2017/4807853>

Paghera, S., Quiros-Roldan, E., Sottini, A., Properzi, M., Castelli, F., & Imberti, L. (2019). Lymphocyte homeostasis is maintained in perinatally HIV-infected patients after three decades of life. *Immunity & ageing: I & A*, 16, 26. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0166-7>

Pathai, S., Lawn, S. D., Gilbert, C. E., McGuinness, D., McGlynn, L., Weiss, H. A., Port, J., Christ, T., Barclay, K., Wood, R., Bekker, L. G., & Shiels, P. G. (2013). Accelerated biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: a case-control study. *AIDS (London, England)*, 27(15), 2375–2384. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328363bf7f>

Payne, B. A., Wilson, I. J., Hateley, C. A., Horvath, R., Santibanez-Koref, M., Samuels, D. C., Price, D. A., & Chinnery, P. F. (2011). Mitochondrial aging is accelerated by anti-retroviral therapy through the clonal expansion of mtDNA mutations. *Nature genetics*, 43(8), 806–810. <https://doi.org/10.1038/ng.863>

Phetsouphanh, C., Aldridge, D., Marchi, E., Munier, C., Meyerowitz, J., Murray, L., Van Vuuren, C., Goedhals, D., Fidler, S., Kelleher, A., Klenerman, P., & Frater, J. (2019). Maintenance of Functional CD57+ Cytolytic CD4+ T Cells in HIV+ Elite Controllers. *Frontiers in immunology*, 10, 1844. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01844>

Quiros-Roldan, E., Properzi, M., Paghera, S., Raffetti, E., Castelli, F., & Imberti, L. (2020). Factors associated with immunosenescence during early adulthood in HIV-infected patients after durable efficient combination antiretroviral therapy. *Scientific reports*, 10(1), 10057. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67100-8>

Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>

Singh, M. V., Kotla, S., Le, N. T., Ae Ko, K., Heo, K. S., Wang, Y., Fujii, Y., Thi Vu, H., McBeath, E., Thomas, T. N., Jin Gi, Y., Tao, Y., Medina, J. L., Taunton, J., Carson, N., Dogra, V., Doyley, M. M., Tyrell, A., Lu, W., Qiu, X., ... Abe, J. I. (2019). Senescent Phenotype Induced by p90RSK-NRF2 Signaling Sensitizes Monocytes and Macrophages to Oxidative Stress in HIV-Positive Individuals. *Circulation*, *139*(9), 1199–1216. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036232>

Smith, R. L., de Boer, R., Brul, S., Budovskaya, Y., & van Spek, H. (2013). Premature and accelerated aging: HIV or HAART?. *Frontiers in genetics*, *3*, 328. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00328>

Sokoya, T., Steel, H. C., Nieuwoudt, M., & Rossouw, T. M. (2017). HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators of inflammation*, *2017*, 6825493. <https://doi.org/10.1155/2017/6825493>

Solomon, A., Tennakoon, S., Leeansyah, E., Arribas, J., Hill, A., Van Delft, Y., Moecklinghoff, C., & Lewin, S. R. (2014). No difference in the rate of change in telomere length or telomerase activity in HIV-infected patients after three years of darunavir/ritonavir with and without nucleoside analogues in the MONET trial. *PloS one*, *9*(11), e109718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109718>

Tonet, A. C., & de Tolêdo Nóbrega, O. (2008). Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, *11*(2), 259-273.

Tsoukas C. (2014). Immunosenescence and aging in HIV. *Current opinion in HIV and AIDS*, *9*(4), 398–404. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000077>

van Marle, G., Church, D. L., van der Meer, F., & Gill, M. J. (2018). Combating the HIV reservoirs. *Biotechnology & genetic engineering reviews*, *34*(1), 76–89. <https://doi.org/10.1080/02648725.2018.1471641>

Ventura, M. T., Casciaro, M., Gangemi, S., & Buquicchio, R. (2017). Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. *Clinical and molecular allergy : CMA*, 15, 21. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0077-0>

Vosgerau, D. S. A. R., & Romanowski, J. P. (2014). Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Revista diálogo educacional*, 14(41), 165-189.

Yoshimura K. (2017). Current status of HIV/AIDS in the ART era. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 23(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.10.002>

Zhang, H., Puleston, D. J., & Simon, A. K. (2016). Autophagy and Immune Senescence. *Trends in molecular medicine*, 22(8), 671–686. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.06.001>

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

João Victor Cruz Meireles – 50%

Maysa de Vasconcelos Brito – 50%