Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 39

ENVELHECIMENTO PRECOCE E INFLAMAÇÃO CRÔNICA EM PESSOAS VIVENDO COM HIV







KAREN FERREIRA GOMES[1]
MONIZE LAUREN IGNACIO RAMOS[1]
ISABEL MONTAGNER PINTO RICARDO[1]
FLÁVIA FRUGOLI RAMOS[1]
CAROLINA ANNICCHINO[1]
JÚLIA BASSOLI CARNEIRO[1]
MARIANA BALDRESCA ROMANO MENDES[1]
PHILLIP MIKAEL SLIEPEN[1]
RAFAEL BESSEGATO RODRIGUES[1]
MARCELO NEUBAUER DE PAULA[2]

1. Discente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Docente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: *Inflamação Crônica; Imunossenescência; Envelhecimento.*

DOI 10.59290/2263029280

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV ainda se apresenta como um importante problema de saúde pública em razão de sua complexa interação entre mecanismos virais, imunológicos e inflamatórios, cujas repercussões podem persistir ao longo da vida. Com o avanço da terapia antirretroviral (TARV), a infecção pelo HIV tornou-se uma condição crônica, acompanhada de aumento significativo da expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Entretanto, apesar da eficácia da TARV na supressão da replicação viral, a reconstituição do sistema imune não ocorre de forma adequada em todos os indivíduos. A persistência da ativação imunológica e da inflamação crônica durante o tratamento pode contribuir para alterações imunológicas e celulares relacionadas ao envelhecimento biológico acelerado e ao desenvolvimento de comorbidades associadas à idade.

Os mecanismos envolvidos nesse processo são múltiplos e ainda não são completamente compreendidos. A imunossenescência, caracterizada, entre outros aspectos, pela redução de células T virgens, pelo aumento de células T terminalmente diferenciadas e pela expressão de marcadores de senescência celular, tem sido relacionada à infecção pelo HIV e à recuperação imunológica incompleta após o início da TARV. Estudos recentes demonstram que indivíduos com maior grau de senescência imunológica antes do tratamento apresentam maior probabilidade de apresentar reconstituição imunológica inadequada, sugerindo que a idade imunológica pode exercer influência sobre a resposta à TARV (QIAN *et al.*, 2026).

Além disso, fatores como a coinfecção por citomegalovírus (CMV), a disfunção mitocondrial e a persistência de reservatórios virais podem contribuir para a manutenção de um estado inflamatório crônico e para o envelhecimento biológico acelerado (CABELLO ÚBEDA *et al.*, 2026; MA *et al.*, 2026).

Diante desse contexto, compreender os mecanismos envolvidos no envelhecimento de PVHIV torna-se relevante para o acompanhamento clínico e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas não apenas à supressão viral, mas também à preservação da função imunológica e à redução de comorbidades. Assim, este capítulo teve como objetivo compreender a associação entre inflamação crônica persistente e envelhecimento biológico acelerado em pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada com o objetivo de analisar a relação entre inflamação crônica persistente e envelhecimento biológico acelerado em pessoas vivendo com HIV submetidas à terapia antirretroviral.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, considerando publicações relacionadas aos mecanismos imunológicos, inflamatórios, metabólicos e celulares associados ao envelhecimento em pessoas vivendo com HIV. A pergunta norteadora foi estruturada segundo a estratégia PICO, considerando como população as pessoas vivendo com HIV, como fenômeno de interesse a inflamação crônica e a ativação imunológica persistente, como comparação indivíduos sem infecção pelo HIV e, como desfecho, o envelhecimento biológico acelerado e o desenvolvimento de comorbidades relacionadas à idade.

Foram utilizados descritores relacionados aos termos HIV, inflamação crônica, imunossenescência, envelhecimento, terapia antirretroviral e comorbidades, combinados por meio dos

operadores booleanos AND e OR. A busca inicial identificou 18 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram incluídos estudos que abordavam diretamente a relação entre HIV, inflamação persistente, alterações imunológicas e envelhecimento biológico, com disponibilidade de informações pertinentes ao objetivo proposto. Foram excluídos estudos que não apresentavam relação direta com a temática investigada, artigos duplicados e publicações cujo conteúdo não permitia responder à pergunta norteadora. Após a aplicação dos critérios de seleção, seis artigos foram incluídos na revisão.

Os estudos selecionados foram analisados qualitativamente, considerando seus principais achados e organizados em categorias temáticas relacionadas à ativação imunológica residual, imunossenescência, influência do CMV, dano mitocondrial, neuroinflamação e preservação da função tímica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapia antirretroviral (TARV) foi um marco importante no tratamento da infecção pelo HIV, permitindo que a doença passasse a ser acompanhada como uma condição crônica e proporcionando aumento significativo da expectativa de vida. Entretanto, a supressão da replicação viral não significa que o sistema imunológico retorne completamente ao seu estado de normalidade. Mesmo com carga viral indetectável, pode permanecer uma ativação imunológica persistente, acompanhada de inflamação crônica. Esse processo está relacionado à presença de reservatórios virais, alterações da barreira intestinal, coinfecções virais e alterações no funcionamento das células imunológicas. Dessa forma, a inflamação pode permanecer ativa por longos períodos e contribuir para alterações associadas ao envelhecimento.

A qualidade da recuperação imunológica após o início da TARV também varia entre as pessoas vivendo com HIV (PVHIV). Qian *et al.* (2026) avaliaram 510 pacientes e observaram que aqueles que apresentaram reconstituição imunológica inadequada já apresentavam, antes do tratamento, alterações relacionadas à senescência das células T. Esses indivíduos apresentavam menor proporção de células T virgens, maior quantidade de células terminalmente diferenciadas e níveis mais elevados de marcadores de senescência, como p16, p21 e p53. A idade também foi identificada como fator de risco independente para uma recuperação imunológica inadequada. Esses resultados sugerem que a condição imunológica existente antes do início da TARV pode influenciar diretamente a capacidade de recuperação do sistema imune durante o tratamento.

A imunossenescência, portanto, parece ter papel importante na evolução das PVHIV. A redução das células T virgens e o aumento de células mais diferenciadas refletem uma perda progressiva da capacidade de resposta imunológica. Quando esse processo já está presente antes do início da TARV, a recuperação após a supressão viral pode ser limitada. Isso ajuda a explicar por que alguns pacientes continuam apresentando alterações imunológicas mesmo após anos de tratamento adequado.

Outro fator que pode contribuir para a manutenção da inflamação é a infecção pelo citomegalovírus (CMV). Segundo Cabello Úbeda *et al.* (2026), o CMV pode estimular uma expansão persistente de células T específicas contra o vírus, favorecendo um perfil imunológico mais diferenciado e com maior atividade inflamatória. Como a infecção pelo CMV permanece no organismo mesmo durante a TARV, sua presença pode contribuir para a manutenção da ativação imunológica ao longo do tempo. Esse processo também pode estar relacionado

ao desenvolvimento de fragilidade e de outras condições associadas ao envelhecimento em PVHIV.

A influência do CMV torna-se ainda mais relevante quando se considera que a inflamação persistente pode atingir diferentes sistemas do organismo. A ativação contínua de células imunológicas e a produção de mediadores inflamatórios podem contribuir para alterações cardiovasculares, metabólicas e neurológicas. Dessa forma, o CMV pode atuar como um dos fatores que mantêm o estado inflamatório mesmo quando a infecção pelo HIV está virologicamente controlada. Os resultados iniciais de estudos com estratégias direcionadas ao CMV também levantam a possibilidade de que o controle dessa infecção possa futuramente contribuir para reduzir parte das alterações associadas ao envelhecimento em PVHIV (CABELLO ÚBEDA *et al.*, 2026).

Além da imunossenescência e da presença de coinfecções, as alterações mitocondriais também parecem participar desse processo. Ma *et al.* (2026) descrevem que tanto a infecção pelo HIV quanto determinados efeitos relacionados à terapia podem comprometer a integridade do DNA mitocondrial. Esse dano pode aumentar o estresse oxidativo e prejudicar a produção de energia pelas células. Como as células do sistema imunológico dependem do metabolismo mitocondrial para manter suas funções, alterações nesse sistema podem contribuir para a perda de eficiência da resposta imune.

O dano mitocondrial também pode estimular mecanismos inflamatórios. A liberação de componentes das mitocôndrias danificadas para o citoplasma pode ativar vias relacionadas à resposta inflamatória, mantendo um estado de ativação celular mesmo na ausência de replicação viral significativa. Dessa maneira, estabelece-se uma relação entre dano celular e inflamação, na qual a disfunção mitocondrial pode favorecer a inflamação e, ao mesmo tempo, a própria inflamação pode aumentar o estresse celular. Esse ciclo pode contribuir para a manutenção das alterações imunometabólicas observadas em algumas PVHIV (MA *et al.*, 2026).

Esses mecanismos também apresentam repercussões no sistema nervoso central. Mesmo com a supressão da carga viral no sangue, o HIV pode permanecer em compartimentos do sistema nervoso central e contribuir para a manutenção de processos inflamatórios. Tyagi *et al.* (2026) destacam que a ativação persistente de células do sistema nervoso, especialmente micróglia e macrófagos, pode favorecer a produção contínua de mediadores inflamatórios e contribuir para alterações neuronais. A combinação entre inflamação, alterações metabólicas e persistência viral pode estar relacionada ao envelhecimento cerebral acelerado e aos transtornos neurocognitivos associados ao HIV.

As alterações neurocognitivas são particularmente importantes no contexto do envelhecimento com HIV, pois podem comprometer a autonomia e a qualidade de vida. Mesmo em indivíduos com tratamento adequado, a presença de inflamação persistente pode contribuir para alterações na função cerebral ao longo do tempo. Assim, o envelhecimento associado ao HIV não deve ser considerado apenas sob a perspectiva imunológica, mas também levando em conta possíveis repercussões neurológicas decorrentes da ativação inflamatória persistente (TYAGI *et al.*, 2026).

Por outro lado, a preservação da função imunológica parece exercer efeito protetor. Na coorte AGEhIV, Vanbellinghen *et al.* (2025) identificaram diferentes perfis de biomarcadores relacionados à produção tímica e à inflamação. Entre as PVHIV, aquelas que apresentavam maior atividade tímica associada a menores níveis de inflamação tiveram menor número médio de comorbidades durante o período de

acompanhamento. Esse resultado sugere que a capacidade do timo de manter a produção de células T pode estar relacionada a um envelhecimento mais saudável nessa população.

A função tímica é importante para a manutenção de células T virgens e para a diversidade do repertório imunológico. Sua preservação pode favorecer uma resposta imunológica mais equilibrada e limitar parte da ativação imune persistente. Dessa forma, enquanto a imunossenescência, o CMV e a disfunção mitocondrial contribuem para a manutenção de um estado inflamatório, uma melhor preservação da função tímica pode representar um fator de proteção contra o desenvolvimento de comorbidades relacionadas ao envelhecimento (VANBELLINGHEN *et al.*, 2025).

Em conjunto, os estudos analisados mostram que o envelhecimento biológico em pessoas vivendo com HIV resulta da interação de diferentes mecanismos. A TARV é fundamental para o controle da infecção, mas não elimina completamente os processos imunológicos e inflamatórios desencadeados ou mantidos pela doença. A senescência imunológica, a infecção pelo CMV, o dano mitocondrial e a inflamação no sistema nervoso central podem atuar de maneira complementar, contribuindo para o desenvolvimento de alterações relacionadas ao envelhecimento. Ao mesmo tempo, a preservação da função tímica parece estar associada a melhores desfechos clínicos. Esses achados reforçam a importância de compreender o envelhecimento com HIV de maneira ampla, considerando não apenas a carga viral e a contagem de linfócitos, mas também os mecanismos inflamatórios e imunológicos que permanecem ativos ao longo do tratamento.

CONCLUSÃO

Este estudo indica que o envelhecimento biológico em pessoas vivendo com HIV apresenta caráter multifatorial e está relacionado à inflamação crônica, à ativação imunológica e à imunossenescência, mesmo diante da supressão viral eficaz proporcionada pela terapia antirretroviral. A análise dos estudos mostrou que a senescência imunológica, a coinfecção por citomegalovírus, a disfunção mitocondrial e a persistência de reservatórios virais podem contribuir para a manutenção desses processos e para o desenvolvimento de comorbidades relacionadas ao envelhecimento. Em contrapartida, a preservação da função tímica e a menor atividade inflamatória parecem estar associadas a melhores condições de saúde e a uma menor ocorrência de comorbidades.

Por conseguinte, embora a TARV tenha transformado a história natural da infecção pelo HIV e aumentado a expectativa de vida dessa população, o controle da carga viral não elimina completamente os mecanismos envolvidos no envelhecimento precoce. Dessa forma, o acompanhamento das pessoas vivendo com HIV deve considerar não apenas a supressão viral, mas também a inflamação persistente e as alterações imunológicas que podem permanecer durante o tratamento. A compreensão desses mecanismos pode contribuir para a identificação de fatores de risco e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e cuidado mais individualizadas. Novos estudos são necessários para avaliar melhor essas alterações e esclarecer quais intervenções podem reduzir seus efeitos, favorecendo um envelhecimento mais saudável e com melhor qualidade de vida nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CABELLO ÚBEDA, A. *et al.* Cytomegalovirus in HIV: a modifiable driver of inflammation, frailty, and aging. Current HIV/AIDS Reports, v. 23, p. 8, 2026. doi: 10.1007/s11904-026-00775-2.

MA, L. *et al*. Mitochondrial DNA damage in HIV infection: a mechanistic driver of immunometabolic dysfunction and chronic inflammation. Frontiers in Immunology, v. 16, 2026. doi: 10.3389/fimmu.2025.1722463.

OKADA, S. *et al*. Current state of AIDS-related malignant lymphoma. Viruses, v. 17, 2025. doi: 10.3390/v17070904.

QIAN, Z. *et al.* Associations between immune senescence and immune reconstitution among people living with HIV undergoing antiretroviral therapy. Journal of Immunology Research, v. 2026, 2026. doi: 10.1155/jimr/8683624.

TYAGI, M. *et al.* HIV infection, neurotoxicity, inflammation, premature aging, and therapeutic challenges to PLWH: an overview. International Journal of Molecular Sciences, v. 27, p. 2192, 2026. doi: 10.3390/ijms27052192.

VANBELLINGHEN, M.C. *et al.* A biomarker profile reflective of preserved thymic function is associated with reduced comorbidities in aging people with HIV: an AGEhIV cohort analysis. The Journal of Infectious Diseases, v. 231, p. 622, 2025. doi: 10.1093/infdis/jiae603