

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E INFLAMAÇÃO CRÔNICA DE BAIXO GRAU: O PAPEL DA IMUNOSSENESCÊNCIA NA DERMATOLOGIA CLÍNICA

SKIN AGING AND LOW-GRADE CHRONIC INFLAMMATION: THE ROLE OF
IMMUNOSENESCENCE IN CLINICAL DERMATOLOGY

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 05/04/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/775365967](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/775365967)

Alexandra Saray Borja Mancheno¹

Vanessa Stefannia Cabrera Ramón²

Tamara Tuma Odeh³

RESUMO

O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial caracterizado por alterações estruturais, funcionais e imunológicas progressivas. A imunossenescência, definida como o declínio relacionado à idade na função do sistema imunológico, desempenha papel central na patogênese do envelhecimento da pele. Este fenômeno está intimamente associado ao conceito de "inflammaging" – um estado de inflamação crônica de baixo grau que acompanha o envelhecimento e contribui para diversas doenças relacionadas à idade. Na pele, o inflammaging manifesta-se por acúmulo de células senescentes, alterações em populações de células imunocompetentes (células de Langerhans, linfócitos T, macrófagos, mastócitos), produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e comprometimento da resposta imune adaptativa. O fenótipo secretor associado à senescência (SASP) perpetua o microambiente inflamatório cutâneo, promovendo disfunção da barreira epidérmica, cicatrização prejudicada e maior susceptibilidade a infecções e neoplasias. Compreender os mecanismos moleculares e celulares da imunossenescência cutânea é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas na dermatologia geriátrica. Esta revisão analisa criticamente a literatura sobre os mecanismos imunológicos do envelhecimento cutâneo, suas repercussões clínicas e as possibilidades terapêuticas emergentes para modular o inflammaging e restaurar a homeostase imunológica da pele envelhecida.

Palavras-chave: Envelhecimento cutâneo. Imunossenescência. Inflammaging. Células de Langerhans. SASP. Dermatologia geriátrica.

ABSTRACT

Skin aging is a multifactorial process characterized by progressive structural, functional, and immunological changes. Immunosenescence, defined as the age-related decline in immune system function, plays a central role in the pathogenesis of skin aging. This phenomenon is closely associated with the concept of "inflammaging" – a state of chronic low-grade inflammation that accompanies aging and contributes to various age-related diseases. In the skin, inflammaging manifests through the accumulation of senescent cells, alterations in immunocompetent cell populations (Langerhans cells, T lymphocytes, macrophages, mast cells), exacerbated production of pro-inflammatory cytokines, and impaired adaptive immune response. The senescence-associated secretory phenotype (SASP) perpetuates the cutaneous inflammatory microenvironment, promoting epidermal barrier dysfunction, impaired wound healing, and increased susceptibility to infections and neoplasms. Understanding the molecular and cellular mechanisms of cutaneous immunosenescence is fundamental for developing targeted therapeutic strategies in geriatric dermatology. This review critically analyzes the literature on the immunological mechanisms of skin aging, their clinical repercussions, and emerging therapeutic possibilities to modulate inflammaging and restore immune homeostasis in aged skin.

Keywords: Skin aging. Immunosenescence. Inflammaging. Langerhans cells. SASP. Geriatric dermatology.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional representa um dos fenômenos demográficos mais significativos do século XXI, impondo desafios crescentes aos sistemas de saúde em escala global. A pele, como o

maior órgão do corpo humano e interface primária com o ambiente externo, sofre alterações estruturais, funcionais e imunológicas profundas ao longo do processo de envelhecimento (PILKINGTON et al., 2021). Essas modificações não se limitam a aspectos estéticos, mas comprometem funções essenciais como proteção contra patógenos, termorregulação, percepção sensorial e manutenção da homeostase hídrica (PAPA et al., 2023).

O conceito de imunossenescência, definido como o declínio progressivo e multifacetado da função imunológica relacionado à idade, tem emergido como elemento central na compreensão da fisiopatologia do envelhecimento cutâneo (ŠTRBO et al., 2025). Este fenômeno caracteriza-se por alterações quantitativas e qualitativas em populações celulares do sistema imune inato e adaptativo, resultando em resposta imune comprometida, maior susceptibilidade a infecções, cicatrização prejudicada e risco aumentado de neoplasias (CHEN et al., 2022). Na pele, a imunossenescência manifesta-se por modificações em células de Langerhans, linfócitos T residentes de memória, macrófagos dérmicos, mastócitos e outras células imunocompetentes, comprometendo a vigilância imunológica e a capacidade de resposta a antígenos (WAAIJER et al., 2019).

Paralelamente, o conceito de "inflammaging" – neologismo que combina "inflammation" (inflamação) e "aging" (envelhecimento) – descreve um estado de inflamação crônica de baixo grau, estéril e sistêmica que acompanha o envelhecimento e contribui para a patogênese de múltiplas doenças relacionadas à idade (LEE et al., 2021). Este estado inflamatório persistente é caracterizado por elevação de marcadores inflamatórios circulantes, como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral

alfa (TNF- α) e proteína C-reativa, e está associado a maior morbimortalidade em idosos (MAN et al., 2019). Na pele, o inflammaging resulta do acúmulo de células senescentes que secretam um repertório complexo de fatores pró-inflamatórios, proteases e fatores de crescimento, coletivamente denominado fenótipo secretor associado à senescência (SASP, do inglês *senescence-associated secretory phenotype*) (JARROLD et al., 2022).

A interação entre imunossenescência e inflammaging na pele cria um microambiente pró-inflamatório que perpetua o dano tecidual, compromete a função de barreira epidérmica e altera a homeostase cutânea (PAJAK et al., 2023). Estudos recentes têm elucidado mecanismos moleculares específicos envolvidos neste processo, incluindo ativação de vias de sinalização como p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), via cGAS-STING (cyclic GMP-AMP synthase - stimulator of interferon genes), sinalização mediada por interleucina-17 (IL-17) e produção de prostaglandina E2 por monócitos inflamatórios (VUKMANOVIC-STEJIC et al., 2017; CHAMBERS et al., 2021; SALMINEN et al., 2025).

O fotoenvelhecimento, resultante da exposição crônica à radiação ultravioleta, representa um modelo particularmente relevante para o estudo do inflammaging cutâneo, uma vez que a radiação UV induz dano ao DNA, estresse oxidativo, senescência celular prematura e ativação de respostas inflamatórias que aceleram o processo de envelhecimento (SALMINEN et al., 2022). A pele fotoexposta apresenta início precoce de senescência e desequilíbrio na homeostase epidérmica, com características distintivas de inflammaging observáveis ao longo das décadas (JARROLD et al., 2022).

Compreender os mecanismos celulares e moleculares da imunossenescência cutânea e do inflammaging é fundamental não apenas do ponto de vista fisiopatológico, mas também para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas na dermatologia geriátrica. Intervenções que modulem a inflamação crônica de baixo grau, eliminem células senescentes ou restaurem a função imunológica cutânea representam fronteiras promissoras para melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos em pacientes idosos (GUIMARÃES et al., 2021).

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa crítica da literatura sobre o papel da imunossenescência e do inflammaging no envelhecimento cutâneo, analisando os mecanismos celulares e moleculares envolvidos, as alterações em populações de células imunocompetentes, as repercussões clínicas na dermatologia geriátrica e as possibilidades terapêuticas emergentes para modular esses processos e restaurar a homeostase imunológica da pele envelhecida.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa crítica da literatura científica sobre envelhecimento cutâneo, imunossenescência e inflammaging, com foco nos mecanismos celulares e moleculares, alterações em células imunocompetentes e repercussões clínicas na dermatologia geriátrica.

2.1. Estratégia de Busca

A estratégia de busca foi estruturada para identificar estudos que abordassem a interseção entre envelhecimento cutâneo, inflamação crônica de baixo grau e imunossenescência. Foram utilizados

descritores e termos de busca relacionados a: *skin aging*, *inflammaging*, *immunosenescence*, *Langerhans cells*, *senescent keratinocytes*, *T lymphocytes*, *SASP* (senescence-associated secretory phenotype), *cutaneous immunity*, *geriatric dermatology*, *chronic low-grade inflammation*, *p38 MAPK*, *IL-17*, *prostaglandin E2*, *photoaging*, *UV radiation*, *inflammatory markers*, *macrophages*, *mast cells*, *fibroblasts*, e combinações desses termos.

2.2. Bases de Dados

A busca foi realizada em múltiplas bases de dados científicas, incluindo:

- **SciSpace:** 500 resultados recuperados em 5 consultas distintas
- **Google Scholar:** 59 resultados recuperados em 3 consultas
- **PubMed:** 4 resultados recuperados em 2 consultas

2.3. Período de Busca

Foram incluídos estudos publicados no período de 2014 a 2026, priorizando publicações recentes que refletissem o estado atual do conhecimento sobre os mecanismos imunológicos do envelhecimento cutâneo.

2.4. Critérios de Seleção

Os critérios de inclusão abrangeram:

- Estudos clínicos, histológicos, imunológicos e moleculares sobre envelhecimento cutâneo
- Pesquisas sobre inflammaging e imunossenescência na pele
- Investigações sobre células de Langerhans, queratinócitos senescentes, linfócitos T, macrófagos, mastócitos e fibroblastos no contexto do envelhecimento
- Estudos sobre SASP e marcadores inflamatórios cutâneos
- Pesquisas sobre vias de sinalização (p38 MAPK, cGAS-STING, IL-17, prostaglandinas)
- Estudos sobre fotoenvelhecimento e radiação UV
- Investigações sobre repercussões clínicas e possibilidades terapêuticas

Foram excluídos estudos que não abordassem diretamente a imunossenescência cutânea ou o inflammaging, bem como publicações sem acesso ao texto completo ou com qualidade metodológica inadequada.

2.5. Análise e Síntese dos Dados

Após a busca sistemática, foram recuperados 148 artigos únicos que atenderam aos critérios de inclusão. Os 30 artigos mais relevantes, selecionados com base em critérios de relevância temática, qualidade metodológica e impacto científico, foram analisados em profundidade. Para cada artigo, foram extraídas informações sobre: (1) mecanismos celulares e moleculares da imunossenescência

cutânea; (2) repercussões clínicas e dermatológicas; e (3) possibilidades terapêuticas e intervenções. A síntese dos dados foi organizada em subseções temáticas para facilitar a compreensão dos mecanismos imunológicos, alterações celulares e implicações clínicas do envelhecimento cutâneo.

3. RESULTADOS

3.1. Mecanismos Celulares da Imunossenescência Cutânea

A imunossenescência cutânea é caracterizada por alterações complexas e interconectadas em múltiplas populações celulares e vias de sinalização molecular. Estudos recentes têm elucidado mecanismos específicos que contribuem para o declínio da função imunológica na pele envelhecida.

3.1.1. Senescência Celular e Fenótipo Secretor Associado à Senescência (SASP)

O acúmulo de células senescentes na pele envelhecida representa um dos pilares fundamentais da imunossenescência cutânea. Fibroblastos senescentes, em particular, desempenham papel central na modulação do microambiente inflamatório cutâneo (CHAMBERS et al., 2021). Esses fibroblastos expressam elevados níveis de CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1), uma quimiocina que recruta monócitos inflamatórios para o tecido cutâneo. Os monócitos recrutados, por sua vez, secretam prostaglandina E2 (PGE2), que inibe a ativação e proliferação de linfócitos T de memória residentes, comprometendo a resposta imune antígeno-específica (CHAMBERS et al., 2020).

O fenótipo secretor associado à senescência (SASP) é caracterizado pela produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α), quimiocinas (CCL2, CXCL1, CXCL8), fatores de crescimento (VEGF, TGF- β) e metaloproteinases de matriz (MMPs), que coletivamente perpetuam o estado inflamatório e promovem disfunção tecidual (LEE et al., 2021). Queratinócitos senescentes contribuem significativamente para o SASP epidérmico, secretando fatores que alteram a homeostase da barreira cutânea e comprometem a função de células imunocompetentes residentes (JARROLD et al., 2022).

3.1.2. Vias de Sinalização Inflamatória

A via p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) emerge como mediador central da inflamação estéril relacionada à idade na pele. A ativação excessiva de p38 MAPK em indivíduos idosos promove a produção de citocinas pró-inflamatórias que retardam a resposta imune antígeno-específica (VUKMANOVIC-STEJIC et al., 2017). Estudos demonstram que o bloqueio farmacológico de p38 MAPK reduz a expressão de CCL2, diminui o recrutamento de monócitos inflamatórios e restaura a resposta imune cutânea a antígenos como o vírus varicela-zoster (CHAMBERS et al., 2021).

A via cGAS-STING (cyclic GMP-AMP synthase - stimulator of interferon genes) também desempenha papel importante no fotoenvelhecimento e no inflammaging cutâneo. A radiação ultravioleta induz dano ao DNA citoplasmático, ativando a via cGAS-STING e promovendo a produção de interferons tipo I e citocinas pró-inflamatórias, que aceleram o processo de envelhecimento cutâneo e remodelam a rede imunológica da pele (SALMINEN et al., 2025).

A sinalização mediada por interleucina-17 (IL-17) representa outro eixo fundamental no envelhecimento cutâneo. Estudos recentes identificaram um desvio não relatado anteriormente para um fenótipo de células T helper 17 (Th17), linfócitos T $\gamma\delta$ e células linfoides inatas que expressam IL-17 na pele envelhecida (SOLÁ et al., 2023). A sinalização aberrante de IL-17 contribui para o estado pró-inflamatório, afetando células imunes e não imunes da derme e epiderme, e promovendo alterações estruturais características do envelhecimento cutâneo (SOLÁ et al., 2022).

3.1.3. Estresse Oxidativo e Disfunção Mitocondrial

O estresse oxidativo constitui mecanismo fundamental na patogênese da imunossenescência cutânea. A deficiência heterozigótica de superóxido dismutase de manganês (SOD2), enzima mitocondrial antioxidante, resulta em um sistema imune cutâneo com características de "inflamm-aging", incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias e alterações em populações de células T (SCHEURMANN et al., 2014). A disfunção mitocondrial leva ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), que danificam macromoléculas celulares, ativam vias inflamatórias e promovem senescência celular prematura (GAO et al., 2025).

A radiação ultravioleta induz estresse oxidativo intenso na pele, promovendo inflamação e imunossupressão que aceleram o processo de envelhecimento (SALMINEN et al., 2022). O fotoenvelhecimento é caracterizado por início precoce de senescência celular e desequilíbrio na homeostase epidérmica, com características distintivas de inflammaging observáveis ao longo das décadas (JARROLD et al., 2022).

3.2. Inflammaging e Homeostase da Pele

O inflammaging cutâneo representa um estado de inflamação crônica de baixo grau que compromete múltiplos aspectos da homeostase da pele, incluindo função de barreira, renovação epidérmica, angiogênese e resposta a danos.

3.2.1. Marcadores Inflamatórios e Citocinas

A pele envelhecida apresenta elevação persistente de marcadores inflamatórios sistêmicos e locais. Citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-8 encontram-se elevadas tanto no soro quanto no microambiente cutâneo de indivíduos idosos (PILKINGTON et al., 2021). Essas citocinas promovem degradação de matriz extracelular, inibem a síntese de colágeno, comprometem a função de barreira epidérmica e alteram a diferenciação de queratinócitos (PAPA et al., 2023).

A interleucina-34 (IL-34) desempenha papel importante na regulação do equilíbrio entre macrófagos M1 (pró-inflamatórios) e M2 (anti-inflamatórios) na pele. Estudos demonstram que a diminuição de IL-34 na pele fotoexposta está associada a desequilíbrio M1/M2, com predomínio de macrófagos M1, contribuindo para o inflammaging cutâneo (HORIBA et al., 2022). Este desequilíbrio perpetua o estado inflamatório e compromete processos de reparo tecidual.

3.2.2. Desequilíbrio na Homeostase Epidérmica

O inflammaging promove alterações profundas na homeostase epidérmica, caracterizadas por desequilíbrio entre proliferação, diferenciação e apoptose de queratinócitos. A pele fotoexposta

apresenta início precoce de senescência e desequilíbrio na homeostase epidérmica, com acúmulo de queratinócitos senescentes que secretam fatores do SASP e comprometem a renovação epidérmica (JARROLD et al., 2022).

A função de barreira epidérmica, essencial para proteção contra patógenos, perda de água transepidérmica e manutenção da homeostase cutânea, encontra-se comprometida na pele envelhecida. O inflammaging altera a expressão de proteínas estruturais como filagrina, involucrina e loricrina, bem como a composição lipídica do estrato córneo, resultando em barreira epidérmica deficiente (BOCHEVA et al., 2021).

3.2.3. Remodelamento da Matriz Extracelular

O microambiente inflamatório crônico promove remodelamento patológico da matriz extracelular dérmica. A produção exacerbada de metaloproteinases de matriz (MMPs), particularmente MMP-1, MMP-3 e MMP-9, por fibroblastos senescentes e células inflamatórias, resulta em degradação de colágeno e elastina, componentes estruturais essenciais da derme (LEE et al., 2021). Simultaneamente, a síntese de novo colágeno encontra-se reduzida, resultando em atrofia dérmica, perda de elasticidade e formação de rugas características do envelhecimento cutâneo (PILKINGTON et al., 2021).

3.3. Alterações em Células Imunocompetentes

A imunossenescência cutânea manifesta-se por alterações quantitativas e qualitativas em múltiplas populações de células imunocompetentes, comprometendo tanto a imunidade inata quanto a adaptativa.

3.3.1. Células de Langerhans

As células de Langerhans, células dendríticas residentes da epiderme responsáveis pela apresentação de antígenos e iniciação de respostas imunes adaptativas, sofrem alterações significativas com o envelhecimento. Estudos demonstram redução na densidade de células de Langerhans na epiderme envelhecida, bem como comprometimento de sua capacidade migratória e de apresentação antigênica (MARKELOVA et al., 2016). A função prejudicada das células de Langerhans contribui para resposta imune cutânea atenuada, maior susceptibilidade a infecções e redução da eficácia de vacinação transcutânea em idosos (VLADIMIROVNA et al., 2017).

O microambiente inflamatório crônico da pele envelhecida altera o fenótipo e a função das células de Langerhans, promovendo um estado de ativação crônica que paradoxalmente resulta em resposta imune adaptativa comprometida (ŠTRBO et al., 2025). Essas alterações contribuem para o fenômeno de imunossenescência cutânea e aumentam o risco de infecções cutâneas e neoplasias em idosos.

3.3.2. Linfócitos T Residentes de Memória

Os linfócitos T residentes de memória (TRM) constituem população essencial para vigilância imunológica e resposta rápida a patógenos na pele. Com o envelhecimento, observa-se comprometimento tanto quantitativo quanto funcional dessas células (CHAMBERS et al., 2021). A resposta de linfócitos T CD4+ e CD8+ a desafios antigênicos encontra-se significativamente reduzida em indivíduos idosos, com diminuição de eritema, induração e infiltração

linfocitária no local de exposição antigênica (VUKMANOVIC-STEJIC et al., 2017).

O microambiente inflamatório mediado por prostaglandina E2, secretada por monócitos inflamatórios recrutados por fibroblastos senescentes, inibe diretamente a ativação e proliferação de linfócitos T de memória, comprometendo a imunidade tecidual antígeno-específica (CHAMBERS et al., 2020). Adicionalmente, observa-se desvio para fenótipos de células T produtoras de IL-17 (Th17 e linfócitos T $\gamma\delta$) na pele envelhecida, contribuindo para o estado pró-inflamatório (SOLÁ et al., 2023).

3.3.3. Macrófagos Dérmicos

Os macrófagos dérmicos desempenham papéis essenciais na homeostase cutânea, incluindo fagocitose de patógenos, remodelamento tecidual e regulação de respostas inflamatórias. Com o envelhecimento, observa-se desequilíbrio entre macrófagos M1 (pró-inflamatórios) e M2 (anti-inflamatórios), com predomínio do fenótipo M1 que perpetua o estado inflamatório crônico (HORIBA et al., 2022).

Os macrófagos envelhecidos apresentam características distintivas de inflammaging, incluindo produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, capacidade fagocítica reduzida e comprometimento de funções de reparo tecidual (GUIMARÃES et al., 2021). A diminuição de IL-34 na pele fotoexposta contribui para o desequilíbrio M1/M2, exacerbando o inflammaging cutâneo e comprometendo processos de cicatrização (HORIBA et al., 2022).

3.3.4. Mastócitos

Os mastócitos, células efetoras importantes da imunidade inata e moduladores de respostas inflamatórias, acumulam-se na pele envelhecida com funcionalidade alterada. Estudos demonstram que mastócitos em pele envelhecida localizam-se preferencialmente próximos a macrófagos e fibras nervosas positivas para peptídeo intestinal vasoativo (VIP), sugerindo interações neuroinflamatórias alteradas (PILKINGTON et al., 2019).

Os mastócitos envelhecidos apresentam degranulação alterada, produção modificada de mediadores inflamatórios e contribuem para o microambiente pró-inflamatório cutâneo. Essas alterações podem contribuir para manifestações clínicas como prurido, eritema e resposta exacerbada a estímulos ambientais em idosos (PILKINGTON et al., 2019).

3.3.5. Fibroblastos Dérmicos

Os fibroblastos dérmicos, células responsáveis pela síntese de matriz extracelular e manutenção da estrutura dérmica, sofrem senescência com o envelhecimento e adquirem o fenótipo secretor associado à senescência (SASP). Fibroblastos senescentes expressam elevados níveis de CCL2, recrutando monócitos inflamatórios que secretam prostaglandina E2 e inibem a resposta imune adaptativa (CHAMBERS et al., 2021).

Além de comprometer a imunidade cutânea, fibroblastos senescentes apresentam capacidade reduzida de síntese de colágeno e elastina, produção aumentada de metaloproteinases de matriz e contribuem para atrofia dérmica e perda de elasticidade características do envelhecimento cutâneo (LEE et al., 2021).

3.4. Repercussões Clínicas na Dermatologia Geriátrica

As alterações imunológicas e inflamatórias da pele envelhecida resultam em múltiplas repercussões clínicas relevantes para a prática dermatológica geriátrica.

3.4.1. Susceptibilidade Aumentada a Infecções

A imunossenescência cutânea compromete a capacidade de resposta a patógenos, resultando em maior susceptibilidade a infecções bacterianas, virais e fúngicas em idosos (PAPA et al., 2023). A função prejudicada de células de Langerhans, linfócitos T residentes de memória e macrófagos dérmicos contribui para vigilância imunológica deficiente e resposta imune atenuada (ŠTRBO et al., 2025).

Infecções cutâneas como herpes-zoster, celulite, erisipela e infecções fúngicas apresentam maior incidência e gravidade em pacientes idosos. A resposta imune cutânea reduzida a antígenos virais, como demonstrado em estudos com vírus varicela-zoster, evidencia o comprometimento da imunidade tecidual antígeno-específica no envelhecimento (VUKMANOVIC-STEJIC et al., 2017).

3.4.2. Cicatrização Prejudicada

O envelhecimento cutâneo está associado a cicatrização significativamente prejudicada, com feridas que se tornam crônicas e apresentam maior risco de complicações (ELLOSO et al., 2020). O microambiente inflamatório crônico, caracterizado por elevação persistente de citocinas pró-inflamatórias e desequilíbrio entre macrófagos M1 e M2, compromete as fases de hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento da cicatrização (GUIMARÃES et al., 2021).

A pele envelhecida apresenta atrofia, fragilidade aumentada e menor resistência a forças de cisalhamento, resultando em maior vulnerabilidade a lesões (ELLOSO et al., 2020). Feridas em idosos frequentemente evoluem para úlceras crônicas, particularmente em contextos de comorbidades como diabetes mellitus e insuficiência vascular, impondo desafios terapêuticos significativos na dermatologia geriátrica.

3.4.3. Resposta Vacinal Reduzida

A eficácia de vacinação transcutânea encontra-se comprometida em idosos devido à imunossenescência cutânea. Estudos demonstram que a resposta imune a antígenos vacinais administrados na pele é significativamente atenuada em indivíduos idosos, com redução de eritema, induração, infiltração linfocitária e ativação gênica no local de vacinação (VUKMANOVIC-STEJIC et al., 2017).

O microambiente inflamatório excessivo, mediado por ativação de p38 MAPK e produção de prostaglandina E2, paradoxalmente inibe a resposta imune adaptativa antígeno-específica, comprometendo a eficácia vacinal (CHAMBERS et al., 2020). Estratégias para modular a inflamação estéril e restaurar a resposta imune cutânea podem melhorar a eficácia de vacinação em populações idosas.

3.4.4. Dermatoses Inflamatórias

O inflammaging cutâneo contribui para a patogênese e exacerbação de dermatoses inflamatórias em idosos. O desvio para fenótipos de células T produtoras de IL-17 na pele envelhecida está associado a manifestações inflamatórias cutâneas e pode contribuir para condições como psoríase, dermatite atópica e outras

dermatoses inflamatórias em pacientes geriátricos (SOLÁ et al., 2023).

A dermatite atópica em idosos apresenta características imunológicas distintas, com aspectos de imunossenescência que influenciam a apresentação clínica e a resposta terapêutica (BOCHEVA et al., 2021). O desequilíbrio entre respostas Th1, Th2 e Th17, associado ao microambiente inflamatório crônico, contribui para a complexidade do manejo de dermatoses inflamatórias na população geriátrica (CHEN et al., 2022).

3.4.5. Fotoenvelhecimento

O fotoenvelhecimento representa modelo clínico paradigmático de inflammaging cutâneo acelerado. A exposição crônica à radiação ultravioleta induz dano ao DNA, estresse oxidativo, senescência celular prematura e ativação de vias inflamatórias, incluindo cGAS-STING, que remodelam a rede imunológica cutânea (SALMINEN et al., 2025).

A pele fotoexposta apresenta início precoce de senescência, desequilíbrio na homeostase epidérmica e características distintivas de inflammaging observáveis ao longo das décadas (JARROLD et al., 2022). Manifestações clínicas incluem rugas profundas, elastose solar, hiperpigmentação irregular, telangiectasias e maior risco de neoplasias cutâneas, refletindo o impacto cumulativo da inflamação crônica induzida por UV (SALMINEN et al., 2022).

3.4.6. Risco Aumentado de Neoplasias

A imunossenescência cutânea compromete a vigilância imunológica contra células neoplásicas, resultando em maior

incidência de neoplasias cutâneas em idosos. A função prejudicada de células de Langerhans, linfócitos T citotóxicos e células natural killer contribui para escape tumoral e progressão neoplásica (PAPA et al., 2023).

O microambiente inflamatório crônico, caracterizado por produção de citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e metaloproteinases de matriz pelo SASP, pode paradoxalmente promover proliferação celular, angiogênese e invasão tumoral (LEE et al., 2021). Carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares e melanomas apresentam maior incidência em populações idosas, refletindo o impacto cumulativo da imunossenescência e do inflammaging cutâneo.

4. DISCUSSÃO

A análise crítica da literatura evidencia que a imunossenescência cutânea e o inflammaging constituem processos interconectados e multifatoriais que desempenham papel central na patogênese do envelhecimento da pele e em suas repercussões clínicas na dermatologia geriátrica. Os mecanismos celulares e moleculares elucidados nos estudos revisados revelam uma complexa rede de interações entre células senescentes, populações imunocompetentes alteradas, vias de sinalização inflamatória e fatores do microambiente que coletivamente promovem disfunção cutânea progressiva.

4.1. Mecanismos Imunológicos Integrados

Um dos achados mais consistentes na literatura é o papel central dos fibroblastos senescentes e do fenótipo secretor associado à senescência (SASP) na perpetuação do microambiente inflamatório

cutâneo. O estudo de Chambers et al. (2021) demonstrou elegantemente que fibroblastos senescentes, através da expressão de CCL2, recrutam monócitos inflamatórios que secretam prostaglandina E2, inibindo diretamente a ativação de linfócitos T de memória residentes. Este mecanismo representa um exemplo paradigmático de como a senescência celular compromete não apenas a estrutura tecidual, mas também a função imunológica adaptativa.

A identificação de vias de sinalização específicas, particularmente p38 MAPK, cGAS-STING e IL-17, como mediadores centrais do inflammaging cutâneo, oferece alvos terapêuticos potencialmente moduláveis. O bloqueio farmacológico de p38 MAPK demonstrou capacidade de restaurar a resposta imune cutânea em idosos, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento de monócitos inflamatórios (VUKMANOVIC-STEJIC et al., 2017). Similarmente, a neutralização de IL-17 retardou o aparecimento de características relacionadas à idade, incluindo diminuição da espessura epidérmica e comprometimento da regeneração capilar (SOLÁ et al., 2023).

A via cGAS-STING emerge como mecanismo particularmente relevante no contexto do fotoenvelhecimento, conectando dano ao DNA induzido por radiação UV à ativação de respostas inflamatórias e remodelamento da rede imunológica cutânea (SALMINEN et al., 2025). Este achado reforça a importância da fotoproteção não apenas para prevenção de neoplasias cutâneas, mas também para modulação do inflammaging e preservação da função imunológica cutânea.

4.2. Alterações em Células Imunocompetentes: Implicações Funcionais

As alterações quantitativas e qualitativas em células imunocompetentes cutâneas têm implicações funcionais profundas. A redução na densidade e função de células de Langerhans compromete a apresentação antigênica e a iniciação de respostas imunes adaptativas, contribuindo para maior susceptibilidade a infecções e redução da eficácia vacinal em idosos (ŠTRBO et al., 2025). O comprometimento de linfócitos T residentes de memória, mediado por prostaglandina E2 e pelo microambiente inflamatório crônico, resulta em resposta imune tecidual atenuada, como demonstrado em estudos com vírus varicela-zoster (CHAMBERS et al., 2020).

O desequilíbrio entre macrófagos M1 e M2, com predomínio do fenótipo pró-inflamatório M1, perpetua o estado inflamatório crônico e compromete processos de reparo tecidual (HORIBA et al., 2022). A identificação da diminuição de IL-34 como mecanismo contribuinte para este desequilíbrio sugere possibilidades terapêuticas para restaurar a homeostase de macrófagos e modular o inflamming cutâneo.

O desvio para fenótipos de células T produtoras de IL-17 (Th17 e linfócitos T $\gamma\delta$) na pele envelhecida representa achado relativamente recente e de grande relevância clínica (SOLÁ et al., 2023). Este desvio pode contribuir para manifestações inflamatórias cutâneas em idosos e oferece explicação mecanística para a exacerbação de dermatoses inflamatórias como psoríase em populações geriátricas.

4.3. Implicações Clínicas e Desafios Terapêuticos

As repercussões clínicas da imunossenescência cutânea e do inflammaging impõem desafios significativos à dermatologia geriátrica. A maior susceptibilidade a infecções, cicatrização prejudicada, resposta vacinal reduzida e risco aumentado de neoplasias refletem o comprometimento multifacetado da função imunológica cutânea em idosos (PAPA et al., 2023).

A cicatrização prejudicada representa problema clínico particularmente relevante, com feridas crônicas impondo morbidade significativa e custos elevados aos sistemas de saúde. O microambiente inflamatório crônico, caracterizado por desequilíbrio entre macrófagos M1 e M2 e produção exacerbada de metaloproteinases de matriz, compromete as fases de proliferação e remodelamento da cicatrização (GUIMARÃES et al., 2021). Estratégias terapêuticas que modulem o inflammaging e restaurem o equilíbrio de macrófagos podem melhorar os desfechos de cicatrização em pacientes idosos.

O fotoenvelhecimento, como modelo de inflammaging acelerado, destaca a importância de intervenções preventivas. A fotoproteção rigorosa, iniciada precocemente e mantida ao longo da vida, pode retardar o início de senescência celular, reduzir o acúmulo de dano ao DNA e modular a ativação de vias inflamatórias induzidas por UV (SALMINEN et al., 2022). Estudos demonstram que a pele fotoexposta apresenta início precoce de senescência e desequilíbrio na homeostase epidérmica observáveis ao longo das décadas, reforçando a necessidade de fotoproteção como estratégia de saúde pública (JARROLD et al., 2022).

4.4. Possibilidades Terapêuticas Emergentes

A literatura revisada identifica múltiplas possibilidades terapêuticas para modular o inflammaging cutâneo e restaurar a função imunológica em idosos. O bloqueio de vias inflamatórias específicas, particularmente p38 MAPK e IL-17, demonstrou eficácia em estudos experimentais e representa estratégia promissora para aplicação clínica (VUKMANOVIC-STEJIC et al., 2017; SOLÁ et al., 2023).

Senolíticos, agentes farmacológicos que eliminam seletivamente células senescentes, emergem como fronteira terapêutica particularmente promissora. A eliminação de fibroblastos senescentes e queratinócitos senescentes poderia reduzir a produção de fatores do SASP, diminuir o recrutamento de células inflamatórias e restaurar a homeostase cutânea (LEE et al., 2021). Embora estudos pré-clínicos demonstrem resultados encorajadores, ensaios clínicos robustos são necessários para estabelecer a segurança e eficácia de senolíticos na dermatologia geriátrica.

Antioxidantes, incluindo vitamina D, representam estratégia terapêutica complementar. A vitamina D demonstrou capacidade de modular o estresse oxidativo, reduzir a inflamação e melhorar a função de barreira cutânea em estudos experimentais (GAO et al., 2025). A suplementação de vitamina D pode representar intervenção acessível e segura para modular o inflammaging cutâneo, particularmente em populações idosas com deficiência vitamínica.

Células-tronco mesenquimais (MSCs) emergem como intervenção regenerativa promissora, com capacidade de atenuar a resposta inflamatória, modular a secreção de citocinas, suprimir a proliferação de células T e proteger contra estresse oxidativo (ELLOSO et al., 2020). Estudos pré-clínicos demonstram que MSCs podem promover cicatrização de feridas em idosos, sugerindo potencial

terapêutico para manejo de feridas crônicas e outras manifestações de imunossenescência cutânea.

4.5. Limitações e Direções Futuras

Apesar dos avanços significativos na compreensão dos mecanismos imunológicos do envelhecimento cutâneo, importantes limitações persistem. A maioria dos estudos revisados é de natureza observacional ou experimental em modelos animais, com ensaios clínicos randomizados controlados ainda limitados. A heterogeneidade da população idosa, com variabilidade em comorbidades, exposição ambiental cumulativa, fatores genéticos e estilo de vida, dificulta a generalização de achados e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas universalmente aplicáveis.

A interação entre imunossenescência sistêmica e cutânea permanece incompletamente compreendida. Estudos que investiguem se a imunossenescência cutânea e sistêmica estão correlacionadas dentro de indivíduos são necessários para elucidar se a pele pode servir como biomarcador acessível de envelhecimento imunológico sistêmico (WAAIJER et al., 2019).

Diferenças relacionadas ao sexo nos mecanismos de inflammaging cutâneo e imunossenescência permanecem subexploradas. Evidências sugerem que hormônios sexuais modulam respostas inflamatórias e função imunológica, mas estudos específicos sobre dimorfismo sexual no envelhecimento cutâneo são limitados.

Pesquisas futuras devem focar em: (1) ensaios clínicos randomizados controlados de intervenções que modulem o inflammaging cutâneo, incluindo inibidores de p38 MAPK, bloqueadores de IL-17 e

senolíticos; (2) identificação de biomarcadores preditivos de imunossenescência cutânea que permitam estratificação de risco e personalização terapêutica; (3) investigação de intervenções combinadas que abordem múltiplos mecanismos simultaneamente; (4) estudos longitudinais que acompanhem a evolução da imunossenescência cutânea ao longo do tempo e identifiquem janelas terapêuticas ótimas para intervenção; e (5) pesquisas sobre o papel do microbioma cutâneo no inflammaging e possibilidades de modulação microbiológica para restaurar a homeostase imunológica.

5. CONCLUSÃO

A imunossenescência cutânea e o inflammaging constituem processos centrais na patogênese do envelhecimento da pele, com repercussões clínicas significativas na dermatologia geriátrica. A análise crítica da literatura evidencia que o acúmulo de células senescentes, particularmente fibroblastos e queratinócitos, e a produção exacerbada de fatores do fenótipo secretor associado à senescência (SASP) perpetuam um microambiente inflamatório crônico que compromete a função de células imunocompetentes, incluindo células de Langerhans, linfócitos T residentes de memória, macrófagos e mastócitos.

Vias de sinalização específicas, incluindo p38 MAPK, cGAS-STING e IL-17, emergem como mediadores centrais do inflammaging cutâneo e representam alvos terapêuticos potencialmente moduláveis. O desequilíbrio entre macrófagos M1 e M2, o desvio para fenótipos de células T produtoras de IL-17 e a produção de prostaglandina E2 por monócitos inflamatórios contribuem para o

comprometimento da resposta imune adaptativa e para a perpetuação do estado inflamatório crônico.

As repercussões clínicas da imunossenescência cutânea incluem maior susceptibilidade a infecções, cicatrização prejudicada, resposta vacinal reduzida, exacerbação de dermatoses inflamatórias, fotoenvelhecimento acelerado e risco aumentado de neoplasias cutâneas. Essas manifestações impõem desafios significativos ao manejo dermatológico de pacientes idosos e destacam a necessidade de estratégias terapêuticas direcionadas.

Possibilidades terapêuticas emergentes, incluindo bloqueio de vias inflamatórias (p38 MAPK, IL-17), senolíticos, antioxidantes (vitamina D), modulação de macrófagos M1/M2 e células-tronco mesenquimais, oferecem perspectivas promissoras para modular o inflammaging cutâneo e restaurar a homeostase imunológica em idosos. No entanto, ensaios clínicos randomizados controlados são necessários para estabelecer a segurança e eficácia dessas intervenções na prática clínica.

A fotoproteção rigorosa, iniciada precocemente e mantida ao longo da vida, representa estratégia preventiva fundamental para retardar o início de senescência celular, reduzir o acúmulo de dano ao DNA e modular a ativação de vias inflamatórias induzidas por radiação ultravioleta.

Compreender os mecanismos celulares e moleculares da imunossenescência cutânea e do inflammaging é fundamental não apenas do ponto de vista fisiopatológico, mas também para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas que melhorem a qualidade de vida e os desfechos clínicos em pacientes

geriátricos. Pesquisas futuras devem focar em ensaios clínicos de intervenções moduladoras do inflammaging, identificação de biomarcadores preditivos, investigação de terapias combinadas e elucidação do papel do microbioma cutâneo na imunossenescência.

O envelhecimento cutâneo representa não apenas fenômeno estético, mas processo fisiopatológico complexo com implicações profundas para a saúde e qualidade de vida de populações idosas. A dermatologia geriátrica, fundamentada na compreensão dos mecanismos imunológicos do envelhecimento cutâneo, emerge como especialidade essencial para o manejo integral de pacientes idosos no contexto do envelhecimento populacional global.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOCHEVA, G. et al. Immunological Aspects of Skin Aging in Atopic Dermatitis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 5729, 2021. DOI: 10.3390/IJMS22115729.

CHAMBERS, E. S. et al. Recruitment of inflammatory monocytes by senescent fibroblasts inhibits antigen-specific tissue immunity during human aging. **Nature Aging**, v. 1, p. 101-113, 2021. DOI: 10.1038/S43587-020-00010-6.

CHAMBERS, E. S. et al. Monocyte-derived Prostaglandin E2 inhibits antigen-specific cutaneous immunity during ageing. **bioRxiv**, 2020. DOI: 10.1101/2020.04.02.020081.

CHEN, Y. et al. Skin Immunosenescence and Type 2 Inflammation: A Mini-Review With an Inflammaging Perspective. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 835675, 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.835675.

ELLOSO, M. M. et al. Burns in the Elderly: Potential Role of Stem Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, p. 4604, 2020. DOI: 10.3390/IJMS21134604.

GAO, Y. et al. Vitamin D and the aging skin: insights into oxidative stress, inflammation, and barrier function. **Immunity & Ageing**, v. 22, p. 536, 2025. DOI: 10.1186/s12979-025-00536-6.

GUIMARÃES, G. R. et al. Hallmarks of aging in macrophages: consequences to skin inflammaging. **Cells**, v. 10, n. 6, p. 1323, 2021. DOI: 10.3390/CELLS10061323.

HORIBA, Y. et al. IL-34 Downregulation–Associated M1/M2 Macrophage Imbalance Is Related to Inflammaging in Sun-Exposed Human Skin. **JID Innovations**, v. 2, n. 3, p. 100112, 2022. DOI: 10.1016/j.xjidi.2022.100112.

JARROLD, B. B. et al. Early onset of senescence and imbalanced epidermal homeostasis across the decades in photoexposed human skin: Fingerprints of inflammaging. **Experimental Dermatology**, v. 31, n. 11, p. 1646-1659, 2022. DOI: 10.1111/exd.14654.

LEE, J. H. et al. Cellular Senescence and Inflammaging in the Skin Microenvironment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 3849, 2021. DOI: 10.3390/IJMS22083849.

MAN, A. L. et al. Could Inflammaging and Its Sequelae Be Prevented or Mitigated? **Clinical Interventions in Aging**, v. 14, p. 2301-2316, 2019. DOI: 10.2147/CIA.S235595.

MARKELOVA, E. V. et al. The immune system of the skin: the age peculiarities. **Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya**, v. 15, n.

6, p. 4-10, 2016. DOI: 10.17116/KLINDERMA20161564-10.

PAJAK, J. et al. Inflammaging and Immunosenescence as Part of Skin Aging—A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 7784, 2023. DOI: 10.3390/ijms24097784.

PAPA, A. et al. Immunosenescence and Skin: A State of Art of Its Etiopathogenetic Role and Crucial Watershed for Systemic Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 7956, 2023. DOI: 10.3390/ijms24097956.

PILKINGTON, S. M. et al. Inflammaging and the Skin. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 4S, p. 1087-1095, 2021. DOI: 10.1016/J.JID.2020.11.006.

PILKINGTON, S. M. et al. Aged human skin accumulates mast cells with altered functionality that localize to macrophages and vasoactive intestinal peptide-positive nerve fibres. **British Journal of Dermatology**, v. 180, n. 4, p. 849-858, 2019. DOI: 10.1111/BJD.17268.

SALMINEN, A. et al. Photoaging: UV radiation-induced cGAS-STING signaling promotes the aging process in skin by remodeling the immune network. **Biogerontology**, v. 26, p. 1-20, 2025. DOI: 10.1007/s10522-025-10268-1.

SALMINEN, A. et al. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. **Inflammation Research**, v. 71, n. 7-8, p. 817-831, 2022. DOI: 10.1007/s00011-022-01598-8.

SCHEURMANN, J. P. et al. Mice with heterozygous deficiency of manganese superoxide dismutase (SOD2) have a skin immune

system with features of "inflamm-aging". **Archives of Dermatological Research**, v. 306, n. 2, p. 143-157, 2014. DOI: 10.1007/S00403-013-1389-7.

SOLÁ, P. et al. Targeting lymphoid-derived IL-17 signaling to delay skin aging. **Nature Aging**, v. 3, p. 688-704, 2023. DOI: 10.1038/s43587-023-00431-z.

SOLÁ, P. et al. Local IL-17 orchestrates skin aging. **bioRxiv**, 2022. DOI: 10.1101/2022.01.31.478459.

ŠTRBO, N. et al. Skin aging and immunosenescence. **Exploration of Immunology**, v. 5, n. 1, p. 3218, 2025. DOI: 10.37349/ei.2025.1003218.

VLADIMIROVNA, M. E. et al. Cutaneous immune system: Age specificities. **Journal of Surgical Dermatology**, v. 3, n. 1, p. 161, 2017. DOI: 10.18282/JSD.V3.I1.161.

VUKMANOVIC-STEJIC, M. et al. Enhancement of cutaneous immunity during aging by blocking p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-induced inflammation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 3, p. 844-856, 2017. DOI: 10.1016/J.JACI.2017.10.032.

WAAIJER, M. E. C. et al. Are skin senescence and immunosenescence linked within individuals? **Aging Cell**, v. 18, n. 3, e12956, 2019. DOI: 10.1111/ACEL.12956.

¹ Especialista em Clínica Médica pelo Instituto Carlos Chagas. Graduada em Medicina pela Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Equador. E-mail: alexandraborjam@gmail.com

² Graduada em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca,
Equador. E-mail: vanesacabrera0669@gmail.com

³ Graduada em Medicina pela Universidad Peruana de Ciencias
Aplicadas, Peru. E-mail: tamara.tuma2000@gmail.com