

**EXAUSTÃO FUNCIONAL DE LINFÓCITOS TCD4⁺ EM INFECÇÕES CRÔNICAS: UMA
ANÁLISE NA LITERATURA**

**FUNCTIONAL EXHAUSTION OF CD4⁺ T LYMPHOCYTES IN CHRONIC INFECTIONS: A
LITERATURE REVIEW**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.036-010>

Suely da Silva Reis

Bacharel em Enfermagem

Ceulp/Ulbra

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/6169072857568525>

Ana Livia Pontes de Lima

Mestre em Saúde e Ambiente

Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0239087134091876>

Maria Eduarda Garcia Tomaz

Graduanda em Medicina

Fundação UNIRG

E-mail: mariaeduarda.tomaz07@hotmail.com

Milena Neves Barbosa

Graduanda em Enfermagem

Universidade da Amazônia - UNAMA

E-mail: milenanevesbarbosa@yahoo.com.br

Ana Lídia Pontes de Lima Mendes

Graduada em Educação Física

CEUMA

E-mail: analidiamendes@gmail.com

Sara Soares Vieira

Mestranda em Biotecnologia

Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9515252341172933>

Marina Mendonça Martins

Graduanda em Medicina

Universidade de Gurupi - UNIRG

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8820840990220567>

Ingrid Vitória Trindade

Graduanda em Enfermagem

Faculdade Cosmopolita

Lattes: <https://lattes.cnpq.br/2335785645272483>

Rayssa Correa Reis

Graduanda em Enfermagem
Universidade da Amazônia - UNAMA
E-mail: raycorrereis@gmail.com

Rosângela Soares de Souza

Bacharel em Enfermagem
UNINASSAU
E-mail: rosaysouza.souza77@gmail.com

RESUMO

As infecções crônicas representam um desafio ao sistema imunológico devido à estimulação antigênica persistente, que pode resultar na disfunção progressiva das células da imunidade adaptativa. Nesse contexto, a exaustão funcional dos linfócitos T CD4⁺ tem sido reconhecida como um mecanismo central na incapacidade de controle imunológico de patógenos persistentes. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão de literatura, os mecanismos envolvidos na exaustão funcional dos linfócitos T CD4⁺ em infecções crônicas. A metodologia consistiu em uma revisão qualitativa, descritiva e analítica, baseada na busca e análise crítica de artigos científicos em bases de dados reconhecidas. Os achados indicam que a exaustão dos linfócitos T CD4⁺ está associada à expressão sustentada de receptores inibitórios, redução da capacidade proliferativa e diminuição da produção de citocinas efectoras. Conclui-se que esse processo desempenha papel fundamental na manutenção das infecções crônicas, destacando-se como alvo relevante para futuras estratégias terapêuticas.

Palavras-chave: Linfócitos T CD4⁺; Exaustão funcional; Infecções crônicas.

ABSTRACT

Chronic infections pose a challenge to the immune system due to persistent antigenic stimulation, which can result in progressive dysfunction of adaptive immune cells. In this context, functional exhaustion of CD4⁺ T lymphocytes has been recognized as a central mechanism in the immune system's inability to control persistent pathogens. This study aimed to analyze, through a literature review, the mechanisms involved in functional exhaustion of CD4⁺ T lymphocytes in chronic infections. The methodology consists of a qualitative, descriptive, and analytical review, based on the search and critical analysis of scientific articles in recognized databases. The results demonstrate that CD4⁺ T lymphocyte exhaustion is associated with sustained expression of inhibitory receptors, reduced proliferative capacity, and decreased production of effector cytokines. It is concluded that this process plays a fundamental role in the maintenance of chronic infections, standing out as a relevant target for future therapeutic strategies.

Keywords: CD4 T lymphocytes; Functional exhaustion; Chronic infections.

1 INTRODUÇÃO

A resposta imune adaptativa é essencial para o controle de infecções persistentes, sendo os linfócitos T CD4⁺ um componente central dessa defesa, por promoverem a ativação de outras células imunológicas e a produção de citocinas efetoras. Em situações de infecções crônicas, observa-se um estado denominado exaustão funcional de *T cells*, caracterizado pela perda progressiva das funções efetoras celulares, pela expressão elevada de receptores inibitórios de superfície e pela incapacidade de eliminar completamente o agente infeccioso. Em termos moleculares, a exaustão de células T está associada à expressão sustentada de moléculas inibitórias de checkpoint imunológico, como PD-1 (Programmed Death-1) e LAG-3 (Lymphocyte-Activation Gene-3), que são reguladas em populações de T CD4⁺ durante infecções virais crônicas (Dong et al., 2019).

Esse fenômeno de exaustão não se restringe a um tipo de patógeno ou a um único contexto clínico, mas está presente em diferentes cenários de infecção persistente. Por exemplo, na infecção crônica pelo HIV, marcadores como PD-1 e Tim-3 mantêm-se elevados tanto em pacientes tratados quanto em não tratados, influenciando diretamente a dinâmica de recuperação de T CD4⁺ sob terapia antirretroviral. Isso sugere que, apesar da supressão viral, a exposição contínua ao antígeno e à inflamação crônica pode perpetuar um estado de exaustão funcional, com implicações importantes para a eficácia da resposta imune restaurada por meio de terapias (Aksak-Was *et al.*, 2025).

Além de viroses crônicas, modelos experimentais de doenças parasitárias, como a leishmaniose visceral murina, também demonstram que a exposição prolongada a antígenos leva à redução da capacidade proliferativa de células T e à diminuição da produção de citocinas efetoras como IL-2 e IFN- γ , características que são revertidas pelo bloqueio de alguns tipos de receptores, reforçando que o estado de exaustão funcional é um mecanismo imunológico multifacetado que transcende patógenos específicos e destaca a importância de múltiplos reguladores de checkpoint na manutenção dessa disfunção (Mello, 2025).

Compreender os mecanismos celulares e moleculares que levam à exaustão dos linfócitos T CD4⁺ em infecções crônicas é fundamental para orientar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de reverter essa disfunção imunológica e melhorar o controle de infecções persistentes. Pesquisas sobre modulação de vias de sinalização inibitórias oferecem esperança de avanços tanto no tratamento de doenças infecciosas quanto em condições relacionadas à disfunção imunológica prolongada (Dong et al., 2019).

Diante da relevância dessas células na defesa imunológica torna-se fundamental sistematizar o conhecimento disponível sobre os mecanismos envolvidos nesse processo. Assim, esta revisão de literatura

justifica-se pela contribuição para a compreensão dos aspectos imunológicos associados à exaustão de linfócitos T CD4⁺ em infecções crônicas.

O objetivo desta pesquisa é realizar uma revisão de literatura para entender os mecanismos que levam à exaustão funcional dos linfócitos T CD4⁺ em infecções crônicas. E destacar as principais características dessas células, tanto do ponto de vista celular quanto molecular, além de discutir como esses processos afetam a resposta imune do ser humano.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa, com caráter descritivo e analítico, cujo objetivo foi sintetizar e discutir o conhecimento científico disponível acerca da exaustão funcional dos linfócitos T CD4⁺ em infecções crônicas.

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e PubMed Central (PMC), utilizando descritores em inglês combinados por operadores booleanos, incluindo: “CD4 T cell exhaustion”, “chronic infection” e “immune checkpoints”. Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra que abordassem especificamente a exaustão funcional de linfócitos T CD4⁺ em contextos de infecção crônica ou estímulo antigênico persistente. Estudos que não apresentaram relação direta com o tema ou que trataram exclusivamente de linfócitos T CD8⁺ foram excluídos.

2.2 CRITÉRIOS DE ANÁLISE

A amostra da revisão foi composta por artigos científicos selecionados após a leitura de títulos, resumos e textos completos. Foram analisados estudos que abordaram aspectos fenotípicos, funcionais e moleculares da exaustão de linfócitos, com ênfase na expressão de receptores inibitórios, na perda de função efetora e nas implicações clínicas associadas à infecção crônica.

2.3 ANÁLISE E FUNDAMENTAÇÃO DA DISCUSSÃO

A análise dos artigos selecionados foi realizada por meio de leitura crítica e interpretativa, permitindo a comparação dos principais achados descritos na literatura. A discussão foi fundamentada na integração dos resultados apresentados pelos estudos, buscando compreender os mecanismos imunológicos envolvidos na exaustão funcional dos linfócitos T CD4⁺ e suas repercussões na resposta imune em infecções crônicas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos estudos têm mostrado que a exaustão funcional de linfócitos T CD4⁺ em infecções crônicas está associada à expressão aumentada de receptores inibitórios da superfície celular, os quais parecem interferir diretamente na capacidade dessas células de executar respostas efetoras típicas. Por exemplo, em pacientes com hepatite B crônica, observou-se que linfócitos T CD4⁺ apresentam níveis significativamente elevados de PD-1 e LAG-3, moléculas conhecidas por mediar a inibição de sinais ativadores das células T. Esses níveis altos correlacionaram-se com marcadores clínicos de dano hepático, e esses linfócitos com expressão elevada de PD-1 e LAG-3 apresentaram perda de produção de citocinas importantes, como IFN- γ , IL-2 e TNF- α , evidenciando um estado funcionalmente exausto. Bloquear as vias PD-1 e LAG-3 resultou em melhora parcial da proliferação e secreção de citocinas, sugerindo que esses “*checkpoints*” inibitórios contribuem diretamente para a disfunção funcional observada em infecção crônica por HBV (Dong *et al.*, 2019).

A exaustão funcional dos linfócitos T CD4⁺ também foi observada em outras infecções virais crônicas, como a hepatite C (HCV). Pacientes com HCV crônico apresentaram níveis mais altos de linfócitos CD4⁺ que expressam os marcadores PD-1 e Tim-3, além de células que exibem ambos esses marcadores juntos, quando comparados a pessoas não infectadas. Após um tratamento eficaz com antivirais de ação direta, houve uma redução significativa dessas células com marcadores de exaustão e um aumento na quantidade de células sem esses marcadores. Isso sugere que eliminar o vírus pode, pelo menos em parte, ajudar a reverter o estado de exaustão do sistema imunológico. Além disso, essa melhora foi acompanhada por uma diminuição nos níveis de IL-10 no plasma, uma citocina que costuma estar relacionada à supressão da resposta imune (Osuch *et al.*, 2020).

Estudos moleculares mais aprofundados revelaram que a exaustão de linfócitos T CD4⁺ durante infecções crônicas possui um perfil transcricional distinto, diferindo tanto de células efetoras quanto de células de memória não exaustas. A análise de expressão gênica global nesses linfócitos mostrou padrões heterogêneos de moléculas co-inibitórias e co-estimuladoras, além de alterações específicas em fatores de transcrição ligados à função efetora e sobrevivência celular. Isso indica que a exaustão não é simplesmente uma redução geral da função, mas sim um estado celular programado com características próprias que o distingue de outras respostas imunes (Crawford *et al.*, 2014).

Nos contextos clínicos de HIV, ainda que estudiosos muitas vezes se concentrem em CD8⁺ T cells, há evidência de que o marcador PD-1 permanece elevado em linfócitos T CD4⁺ mesmo após terapia antirretroviral eficaz, sugerindo que a imunorreconstituição quantitativa (recuperação do número de CD4⁺) pode não se traduzir integralmente em restauração funcional desses linfócitos. Modelos de resposta imune em infecções crônicas sugerem que essa persistência de PD-1 pode refletir exposição contínua ao antígeno

ou a uma impressão duradoura de exaustão, com implicações para a capacidade dessas células de proliferar e secretar citocinas efetora (Aksak-Was et al., 2025).

Estudos recentes sugerem que, embora a exaustão de linfócitos T tenha sido amplamente caracterizada em células CD8⁺, o mesmo fenômeno também ocorre em linfócitos T CD4⁺ e possui relevância funcional, inclusive em estados de persistência antigênica como infecções crônicas e câncer. No entanto, ao contrário da exaustão de CD8⁺, para a qual há critérios bem estabelecidos, a exaustão de CD4⁺ ainda carece de uma definição amplamente aceita, e grande parte das evidências se baseia na expressão sustentada de múltiplos receptores co-inibitórios, como PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3 e TIGIT, em células CD4⁺ em situações de estímulo antigênico prolongado. Esse perfil fenotípico co-inibitório associado a uma diminuição funcional progressiva sugere que linfócitos T CD4⁺ podem entrar em um estado análogo ao observado em CD8⁺, embora a extensão e os mecanismos completos ainda não tenham sido completamente elucidados (Miguelbrink *et al.*, 2021).

De forma integrada, os achados apresentados reforçam que a exaustão funcional das células T, incluindo os linfócitos T CD4⁺, constitui um estado celular progressivo induzido pela estimulação antigênica persistente e pelo ambiente inflamatório crônico, caracterizado pela perda gradual da capacidade proliferativa, redução da produção de citocinas e aumento sustentado da expressão de receptores inibitórios. O estudo destaca que esse fenótipo exausto não representa apenas uma falha terminal da resposta imune, mas um programa regulatório ativo, associado a alterações transcricionais e epigenéticas estáveis, que impactam diretamente o curso de doenças crônicas (Gao *et al.*, 2020). Nesse contexto, a exaustão de linfócitos T CD4⁺ emerge como um elemento central na modulação da resposta imune em cenários de inflamação prolongada, influenciando tanto a persistência do estímulo antigênico quanto a resposta a intervenções terapêuticas.

4 CONCLUSÃO

Ao analisar os estudos reunidos nesta análise, torna-se evidente que a exaustão funcional dos linfócitos T CD4⁺ é um evento consistente e repetido em diversas situações de estímulo antigênico contínuo, como infecções virais persistentes e patologias inflamatórias de longa data. As pesquisas analisadas mostram que essa condição se manifesta pela expressão constante de diversos receptores inibitórios, menor capacidade de proliferação e declínio gradual na produção de citocinas efetoras, prejudicando consideravelmente a sua função essencial na organização da resposta imune adaptativa.

Adicionalmente, os estudos revelam que essa exaustão não é meramente uma reação passiva à infecção crônica, mas sim um processo celular ativo e controlado, ligado a alterações transcricionais e epigenéticas relativamente estáveis. Esse padrão particular distingue as células esgotadas de outras

condições funcionais, como células de memória ou anérgicas, e auxilia na manutenção da infecção ou da inflamação crônica, mesmo em situações de diminuição da carga antigênica, como notado após tratamentos.

Os achados discutidos indicam que a modulação das vias inibitórias e do microambiente inflamatório pode representar uma abordagem promissora para restaurar, ao menos parcialmente, a funcionalidade dessas células. Assim, esta revisão reforça a relevância da exaustão de linfócitos T CD4⁺ como um elemento chave na fisiopatologia das infecções crônicas e destaca a necessidade de estudos futuros que aprofundem sua caracterização funcional e clínica.

REFERÊNCIAS

- Aksak-Waş B, Skonieczna-Żydecka K, Parczewski M, Hryniewicz R, Lewandowski F, Serwin K, Mielczak K, Majchrzak A, Bruss M, Niedźwiedzka-Rystwej P. Immunorecovered but Exhausted: Persistent PD-1/PD-L1 Expression Despite Virologic Suppression and CD4 Recovery in PLWH. *Biomedicines*. 2025; 13(8):1885. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13081885>
- Crawford, Alison et al. “Molecular and transcriptional basis of CD4⁺ T cell dysfunction during chronic infection.” *Immunity* vol. 40,2 (2014): 289-302. Doi:10.1016/j.immuni.2014.01.005
- Dong, Y., Li, X., Zhang, L. *et al.* CD4⁺ T cell exhaustion revealed by high PD-1 and LAG-3 expression and the loss of helper T cell function in chronic hepatitis B. *BMC Immunol* **20**, 27 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12865-019-0309-9>
- Gao Z, Feng Y, Xu J, Liang J. T-cell exhaustion in immune-mediated inflammatory diseases: New implications for immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:977394. DOI: 10.3389/fimmu.2022.977394
- Osuch, Sylwia et al. “Decrease of T-cells exhaustion markers programmed cell death-1 and T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 and plasma IL-10 levels after successful treatment of chronic hepatitis C.” *Scientific reports* vol. 10,1 16060. 29 Sep. 2020, doi:10.1038/s41598-020-73137-6
- MELLO, Michelle Alves de. Caracterização da exaustão de linfócitos T durante a Leishmaniose Visceral murina causada por *Leishmania infantum*. 2025. Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2025. Doi:10.11606/D.17.2025.tde-14072025-102503
- Miggelbrink AM, Jackson JD, Lorrey SJ, et al. CD4 T-Cell Exhaustion: Does It Exist and What Are Its Roles in Cancer? *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5742–5752. PMCID: PMC8563372.