

IMUNOSSENESCÊNCIA E AS VACINAS CONTRA A COVID-19

Péricles Dourado (BM, Msc) e Alessandra Lima (CD, MBA, Msc, PhD)

24 de junho de 2021

Em resposta à pandemia desencadeada pela disseminação do novo Coronavírus, foram empregados esforços para o rápido desenvolvimento de vacinas para prevenir a COVID-19 (TEO 2021). Atualmente, há diferentes vacinas sendo administradas em diversos países mundo afora, enquanto outras tramitam processos de aprovação regulamentar. No entanto, embora os idosos constituam o grupo prioritário a ser imunizado, este grupo de pacientes é, geralmente, excluído dos ensaios clínicos e não há dados sobre a segurança e a eficácia dos imunizantes nesta população (SOIZA et al, 2021).

Como o restante do organismo, o sistema imunológico também sofre os efeitos do processo de envelhecimento e, de forma progressiva, perde sua regulação manifestando declínio de sua função em um processo denominado **imunossenescência** (figura 01). Este é o processo, comumente, associado a uma maior susceptibilidade a agentes infecciosos (vírus influenza, vírus sincicial respiratório, doença pneumocócica, herpes-zoster) e respostas menos eficientes a vacinas com o avançar da idade (CROOKE et al, 2019). Questões relacionadas ao quadro geral do paciente idoso podem acelerar as mudanças associadas à senescência imunológica, tais como: doenças, problemas de saúde mental e psicossocial, fragilidade e dependência funcional (TEO 2021).

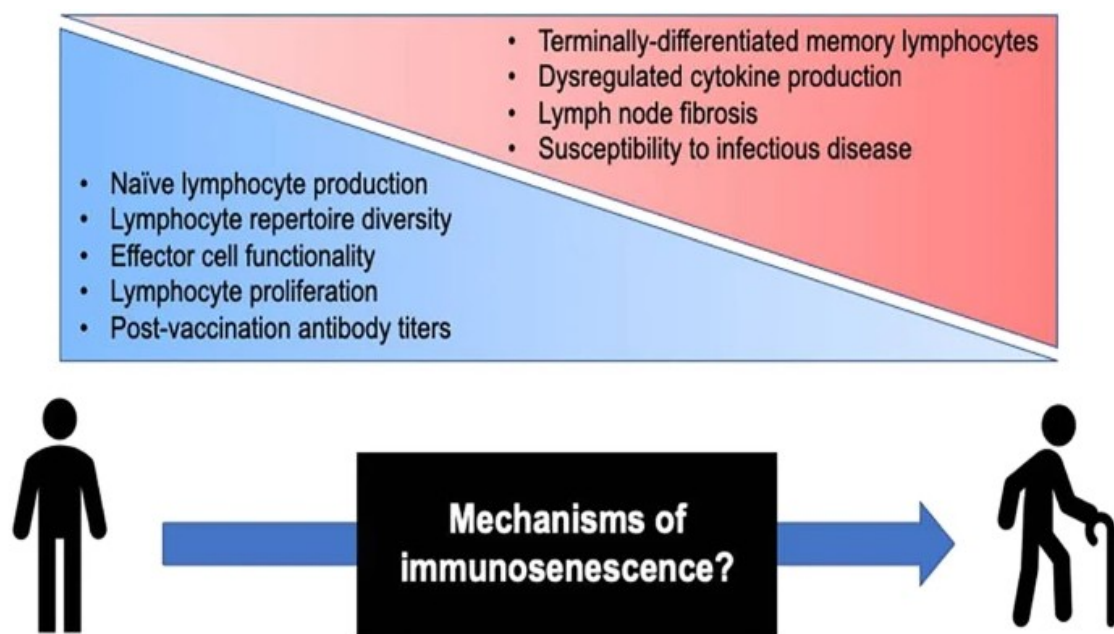


Figura 1 – Alterações imunológicas associadas ao envelhecimento e imunossenescência adaptativa (CROOKE et al, 2019).

Resultados promissores têm surgido após o início da comercialização/utilização dos novos imunizantes. Em um trabalho conduzido nos Estados Unidos, foram avaliados 417 pacientes (187 pacientes-caso e 230 controles) com idade igual ou superior a 65 anos de idade, internados em 24 hospitais distribuídos por 14 estados, no período de janeiro a março de 2021. Os indivíduos com diagnóstico laboratorial confirmado para COVID-19 (PCR ou teste antígeno) foram considerados “caso”, e aqueles com resultado negativo em tais exames foram considerados “controle”. A condição vacinal foi obtida a partir do cartão de vacinação e dados secundários do sistema de registro de vacinação (número de dose, data, local de vacinação). Considerou-se “parcialmente vacinados” duas semanas após a primeira dose da vacina de RNA mensageiro e “totalmente vacinados” duas semanas após a segunda dose. Os modelos foram ajustados para confundidores (região do censo dos EUA, mês do calendário, idade como uma variável contínua, sexo e raça/etnia). Os resultados indicaram que indivíduos, com 65 anos ou mais, totalmente vacinados, tiveram 94% menos probabilidade de serem hospitalizados com COVID-19 do que pessoas da mesma idade que não foram vacinadas. Indivíduos da mesma faixa etária, parcialmente vacinados, tiveram 64% menos probabilidade de serem hospitalizados com COVID-19 do que pessoas não vacinadas. Não foi detectada nenhuma eficácia significativa da primeira dose da vacina, em um período inferior a 14 dias após a administração. Os autores concluíram que as duas vacinas de RNA mensageiro (Pfizer-BioNTech e Moderna) protegem contra a hospitalização relacionada à COVID-19 entre os pacientes dessa faixa etária (CDC, 2021b; TENFORDE et al, 2021).

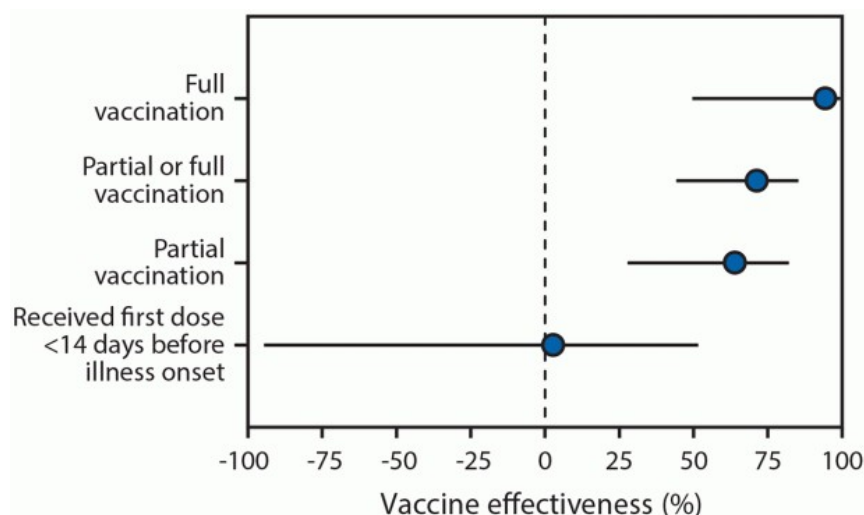


Figura 2 – Eficácia ajustada das vacinas Pfizer-BioNTech e Moderna (com intervalos de confiança de 95%) contra COVID-19 entre adultos hospitalizados com idade ≥65 anos (TENFORDE et al, 2021).

Trabalhos anteriormente publicados já atestavam a eficácia da vacina da Pfizer-BioNTech no mundo real, inclusive entre os idosos em Israel (DAGAN et al, 2021; RINOTT et al, 2021; MALLAPATY, 2021). No entanto, enquanto estes trabalhos pós-comercialização

representavam apenas a vacina da Pfizer-BioNTech, a pesquisa conduzida nos EUA representou igualmente os imunizantes da Pfizer-BioNTech e Moderna, sendo que, aproximadamente metade dos pacientes tinha idade igual ou superior a 75 anos, fornecendo evidências da eficácia no mundo real de ambas as vacinas contra a forma grave da COVID-19 em idosos (CDC, 2021b; TENFORDE et al, 2021).

Em um estudo transversal de melhoria da qualidade, conduzido de 15 de março a 1º de abril de 2021, com 70 idosos residentes em instituições de longa permanência (Pittsburgh/EUA) e que receberam duas doses das vacinas de RNA mensageiro contra a COVID-19, os pesquisadores identificaram a presença de anticorpos neutralizantes em títulos suficientes para garantir proteção nos indivíduos mais ativos e saudáveis; o que sugere que a vacinação é imunogênica e apropriada nesta população. Contudo, os autores afirmam que os efeitos protetores ainda precisam ser determinados em estudos maiores, pois a proteção clínica é proporcionada pela imunidade adaptativa contínua, a qual está diminuída na faixa etária em questão (NACE et al, 2021).

A figura 3 resume o estudo observacional de caso-controle conduzido na Inglaterra por Bernal e colaboradores (2021), no período de 08 de dezembro de 2020 a 19 de fevereiro de 2021, em que foram avaliados: o efeito da imunização com as vacinas BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca) em adultos com 70 anos ou mais de idade que receberam uma e duas doses dos imunizantes e que desenvolveram a forma sintomática da COVID-19 (confirmada por PCR); a eficácia estimada da vacina contra a variante B.1.1.7 (alfa); internações hospitalares e taxas de letalidade por COVID-19 entre as pessoas vacinadas e não vacinadas (BERNAL et al, 2021).

Ao término do trabalho, os autores apresentaram as seguintes conclusões (BERNAL et al, 2021):

- Ambas as vacinas mostraram efeitos semelhantes;
- Apenas uma dose de ambas as vacinas foi associada a uma redução significativa da forma sintomática da COVID-19 em adultos mais velhos e com proteção adicional contra quadros graves da doença;
- A proteção foi mantida durante o acompanhamento (> 6 semanas);
- Uma segunda dose da vacina da Pfizer-BioNTech foi associada a uma proteção adicional contra a forma sintomática da doença;
- Um claro efeito das vacinas contra a variante alfa foi encontrado.

Para a vacina produzida pela Oxford-AstraZeneca, uma única dose foi cerca de 60-75% eficaz contra doenças sintomáticas e forneceu um efeito protetor adicional contra a internação hospitalar. O acompanhamento foi insuficiente para avaliar o efeito do imunizante na mortalidade (BERNAL et al, 2021).

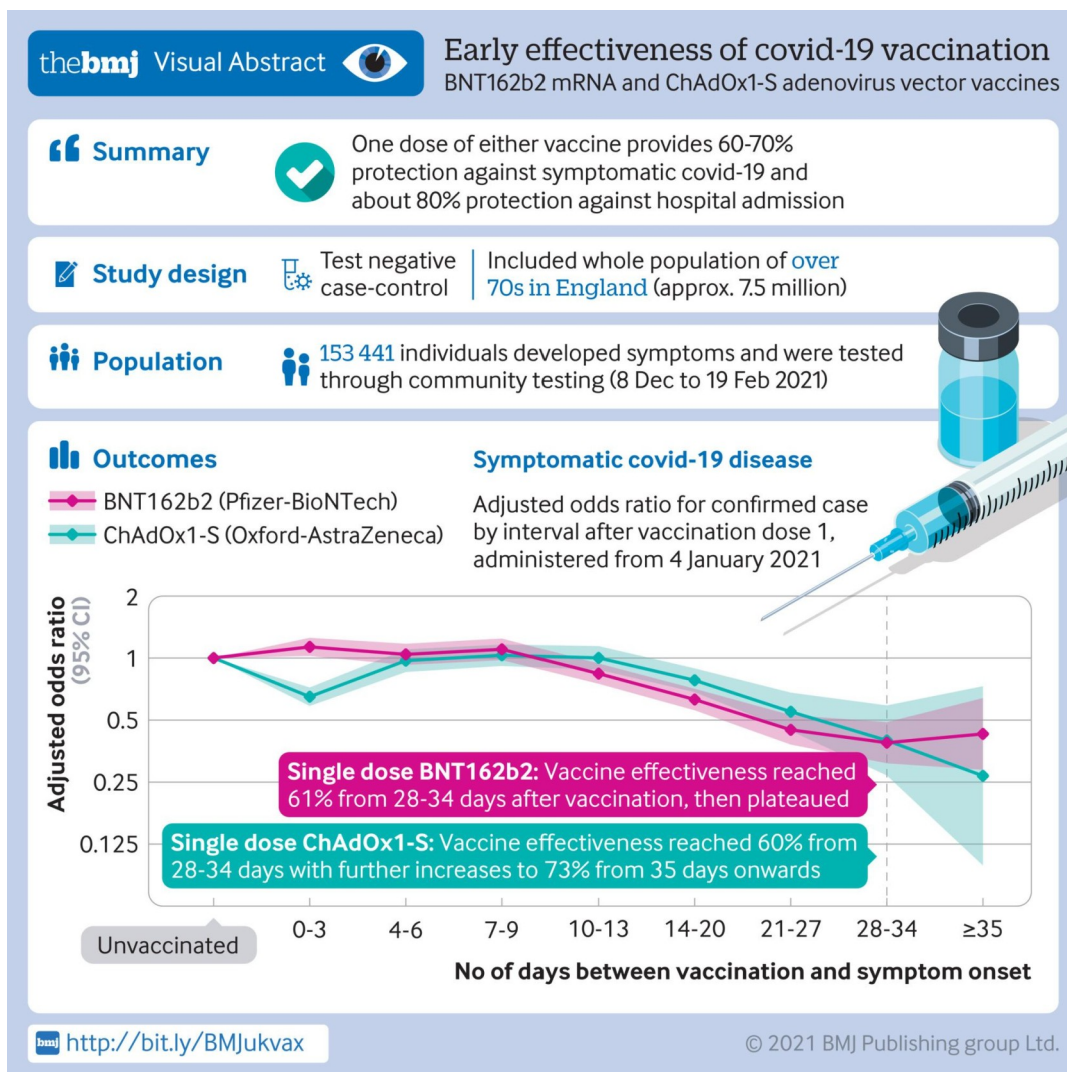


Figura 3 – Resumo do artigo publicado por Bernal e colaboradores (2021).

Até a presente data, há poucas evidências publicadas na literatura especializada a respeito da eficácia e segurança na população idosa dos imunizantes contra a COVID-19 produzidos pelas empresas Sinovac e Janssen/Johnson&Johnson. Em março de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) autorizou o uso emergencial da vacina da Janssen/Johnson&Johnson em todos os países para implementação do consórcio “COVAX Facility”. Segundo a OMS, os dados de grandes ensaios clínicos compartilhados pela empresa fabricante mostram que a vacina é eficaz em populações mais velhas (WHO, 2021a).

Quanto à vacina CoronaVac (Sinovac), a OMS autorizou o seu uso emergencial em junho de 2021 e informa que poucos adultos mais velhos (com mais de 60 anos) foram incluídos em ensaios clínicos, portanto a eficácia não pode ser estimada neste grupo etário. No entanto, a OMS não estabelece um limite máximo de idade para a vacina, porque os dados coletados durante o uso subsequente em vários países e os dados de imunogenicidade de suporte sugerem que a vacina provavelmente tem um efeito protetor em pessoas idosas. Acrescenta

não haver razão para acreditar que a vacina tenha um perfil de segurança diferente em populações mais velhas e mais jovens. A OMS recomenda que os países que usam a vacina em grupos de idade avançada realizem monitoramento de segurança e eficácia para verificar o impacto esperado e contribuir para tornar a recomendação mais robusta para todos os países (WHO, 2021b).

O “Projeto S”, estudo conduzido no município paulista de Serrana, objetivou vacinar com a CoronaVac toda a população adulta local para avaliar a efetividade deste imunizante no controle da pandemia causada pelo novo Coronavírus. Com base nos resultados divulgados, os pesquisadores do Instituto Butantan sugerem que a pandemia de COVID-19 poderá ser controlada no país quando aproximadamente 75% da população estiver imunizada. A vacinação de 95,7% da população-alvo deste estudo possibilitou reduzir em 95% as mortes, em 86% as hospitalizações e em 80% dos casos sintomáticos da doença, mesmo com a introdução da variante P.1 (gama) durante o período da imunização em massa, o que sugere efetividade contra a nova variante (INSTITUTO BUTANTAN, 2021; AGÊNCIA FAPESP, 2021).

Segundo o governo do estado de São Paulo (2021), a próxima etapa do “Projeto S” se estenderá por, pelo menos, mais um ano, para que os pesquisadores possam avaliar quanto tempo dura a imunização após a segunda dose da CoronaVac e se a vacinação precisará ser feita anualmente, assim como já ocorre com a vacina contra a influenza (SÃO PAULO, 2021). Até o momento, não foram divulgados dados do “Projeto S” acerca da eficácia e segurança da CoronaVac exclusivamente na população idosa, somente os dados gerais obtidos pela pesquisa coordenada pelo Instituto Butantan.

Para Incalzi e colaboradores (2021), a indústria farmacêutica e as agências reguladoras devem apoiar e buscar uma validação das vacinas contra COVID-19 na população de maior risco; monitorando a eficácia, segurança e imunogenicidade das vacinas COVID-19 nas categorias prioritárias, incluindo pacientes mais vulneráveis, como: pacientes com câncer, imunodepressão, doenças crônico-degenerativas ou deficiências de desenvolvimento.

A despeito das evidências acerca da imunossenescência e da menor ênfase dos ensaios clínicos quanto à segurança e efetividade das novas vacinas contra o SARS-CoV-2 na população idosa, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) reforça que os riscos para desenvolver a forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2 aumentam com o passar da idade e recomenda que adultos com 65 anos ou mais de idade devem ser vacinados contra a COVID-19 (CDC, 2021a). Além disso, é preciso alertar que um número importante de pessoas vacinadas ainda desenvolve COVID-19 indicando a necessidade de que indivíduos vacinados mantenham as medidas de precauções, particularmente nas primeiras duas a três semanas após a vacinação (BERNAL et al, 2021).

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA FAPESP. Estudo em Serrana sugere que pandemia de COVID-19 poderá ser controlada com 75% da população vacinada. 2021. Acesso em 23/06/2021.
- BERNAL, J.L. et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021. Acesso 23/06/2021.
- CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. COVID-19 Vaccines for older adults. 2021a. Acesso em 22/06/2021.
- CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Fully vaccinated adults 65 and older are 94% less likely to be hospitalized with COVID-19 – Press Release. 2021b. Acesso em 22/06/2021.
- CROOKE, S.N. et al. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019. Acesso em 22/06/2021.
- DAGAN, N. et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021. Acesso em 22/06/2021.
- INCALZI, R.A. et al. Are vaccines against COVID-19 tailored to the most vulnerable people? *Vaccine*. 2021. Acesso em 22/06/2021.
- INSTITUTO BUTANTAN. Projeto S: imunização em Serrana faz casos de COVID-19 despencarem 80% e mortes, 95%. 2021. Acesso em 23/06/2021.
- MALLAPATY, S. Vaccines are curbing COVID: Data from Israel show drop in infections. *Nature*. 2021. Acesso em 23/06/2021.
- NACE, D.A. et al. Antibody responses after mRNA-based COVID-19 vaccination in residential older adults: implications for reopening. *J Am Med Dir Assoc*. 2021. Acesso em 23/06/2021.
- RINOTT, E. et al. Reduction in COVID-19 Patients Requiring Mechanical Ventilation Following Implementation of a National COVID-19 Vaccination Program — Israel, December 2020–February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021. Acesso em 22/06/2021.
- SÃO PAULO. Próxima etapa do Projeto S vai esclarecer tempo de duração de anticorpos. 2021. Acesso em 23/06/2021.
- SOIZA, R.L. et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age and Ageing*. 2021. Acesso em 22/06/2021.
- TENFORDE, M.W. et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines against COVID-19 among hospitalized adults aged ≥ 65 Years – United States, January–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021. Acesso em 22/06/2021.
- TEO, S.P. Review of COVID-19 vaccines and their evidence in older adults. *Ann Geriatr Med Res*. 2021. Acesso em 22/06/2021.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO adds Janssen vaccine to list of safe and effective emergency tools against COVID-19. 2021a. Acesso em 23/06/2021.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO validates Sinovac COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations. 2021b. Acesso em 23/06/2021.