



Vacinação e exercício: imunologia em ação em tempos de pandemia

Vaccination and exercise: immunology in action in pandemic times

Sérgio Duarte Dortas-Junior¹, Guilherme Gomes Azizi¹, Solange Oliveira Rodrigues Valle¹

RESUMO

A COVID-19 é a enfermidade causada pelo SARS-CoV-2, descrita em 2019, em Wuhan. Desde então, causou a morte de milhões de pessoas. A doença caracteriza-se entre sintomas gripais e gastrointestinais, podendo evoluir com gravidade. A importância de compreender como melhorar a eficácia da vacinação levou à investigação de fatores que podem influenciar a resposta imune. A prática de exercícios foi identificada como um fator que pode melhorar a função imunológica e, portanto, ser um potencial adjuvante para respostas imunes. O treinamento crônico, ou altos níveis de atividade física durante um período prolongado (mês/anos) e, separadamente, o exercício agudo – a realização de uma única sessão de exercício (minutos/horas), são dois segmentos relacionados à resposta imunológica ao exercício físico. O exercício agudo é conhecido por gerar efeitos de curto prazo sobre o sistema imune, mas parecem existir efeitos contrastantes entre sessões de exercícios moderados e exercícios prolongados. Na ausência de uma medicação profilática ou tratamento efetivo, a existência de vacinas e associação com a prática de exercícios, particularmente em populações em risco de disfunção imunológica, como idosos, deve ser estimulada. Assim, nesta revisão os autores buscam dissertar e hipotetizar sobre os efeitos do exercício nas respostas à vacinação. Enfim, a prática de exercícios se apresenta como adjuvante dos efeitos imunológicos sobre a vacinação, todavia, com o andamento da vacinação global para SARS-CoV-2, serão necessários estudos com acompanhamento regular para que possamos avaliar a correlação entre a atividade física e a resposta imunológica a estes imunizantes.

Descritores: Imunologia, exercício físico, vacinação.

A COVID-19, enfermidade causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, foi inicialmente descrita no final de 2019, em Wuhan (China). Desde então, o vírus se espalhou por todo o mundo, causando a infecção e

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2, which was first described in Wuhan in 2019. Since then, it has caused the death of millions of people. COVID-19 is characterized by flu-like and gastrointestinal symptoms and may become severe. The importance of understanding how to improve vaccination effectiveness has led to the investigation of factors that may influence immune response. Exercise has been associated with improved immune function and, therefore, may be a potential adjuvant to vaccine-induced immune responses. Chronic training (high levels of physical activity over a prolonged period [months/years]) or acute exercise alone (engaging in a single exercise session [minutes/hours]) are two segments related to the immune response to physical exercise. Acute exercise is known to have short-term effects on the immune system, but there seems to be contrasting effects between moderate exercise sessions and prolonged exercise. In the absence of prophylactic medication or effective treatment, vaccination plus exercise, particularly in populations at risk for immune dysfunction such as older adults, should be encouraged. Thus, in this review, we aimed to discuss and hypothesize the effects of exercise on vaccination responses. Exercise is presented as an adjuvant to improve the immunological effects of vaccination; however, as the COVID-19 vaccination advances worldwide, studies with regular monitoring will be necessary to evaluate the correlation between physical activity and the immune response to these vaccines.

Keywords: Immunology, exercise, vaccination.

morte de milhões de pessoas¹⁻³. A doença se apresenta por sintomas gripais (febre, calafrios, tosse; 83% dos pacientes), pneumonia (31% dos pacientes), síndrome respiratória aguda grave (17% dos pacien-

1. Hospital Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 06/06/2021, aceito em: 18/02/2022.

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):251-5.

tes), náusea/vômitos (1% dos pacientes), e diarreia (aproximadamente 2% dos pacientes)⁴⁻⁶.

Uma série de drogas está sendo explorada para tratar a doença, entretanto as melhores evidências científicas concluem que nenhuma medicação tem eficácia na prevenção ou no “tratamento precoce” para a COVID-19 até o presente momento⁷. Deste modo, a comunidade científica e a indústria de biotecnologia têm trabalhado incansavelmente para desenvolver vacinas para prevenir infecções por SARS-CoV-2. Uma vacina ideal para SARS-CoV-2, para combater a pandemia, deve ter os seguintes recursos: (1) promover respostas imunes protetoras de longa duração; (2) possibilidade de administração a todos, independentemente de comorbidade ou idade, estado imunológico, gravidez/estado de amamentação; (3) incapaz de potencializar a facilitação dependente de anticorpos (ADE) ou a imunopatologia/inflamação pulmonar; (4) ser termoestável, a fim de permitir o transporte e armazenamento nos países em desenvolvimento com instalações de refrigeração insatisfatórias; (5) ser altamente imunogênica na população em geral, incluindo a população com anticorpos decorrente de infecção prévia⁸.

Nos últimos tempos, a importância de compreender como melhorar a eficácia da vacinação levou à investigação de fatores que podem influenciar a resposta imune. Existem várias características demográficas e comportamentais bem estabelecidas que são conhecidas por estarem associadas às respostas reduzidas à vacinação. A primeira delas é a faixa etária, que leva à imunossenescência; seguida de outras condições clínicas como desnutrição, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, doenças reumatológicas, determinadas doenças oncológicas e osteoporose⁹⁻¹². Além disso, outros fatores comportamentais, como estresse crônico, depressão, consumo excessivo de álcool, restrição alimentar ou perda excessiva de peso e tabagismo são conhecidos por diminuir a eficácia da resposta imune às vacinações e/ou alterar a suscetibilidade a infecções¹³.

A prática de exercícios foi identificada como um fator que pode melhorar a função imunológica em algumas situações e, portanto, servir como um potencial adjuvante para respostas imunes¹⁴. Na verdade, o interesse nas mudanças na função imunológica induzidas por exercícios pode ser visto em dois segmentos: exercício ou treinamento crônico, ou altos níveis de atividade física durante um período prolongado (mês/anos) e, separadamente,

exercício agudo: a realização de uma única sessão de exercício (minutos/horas)¹⁴.

O exercício agudo é conhecido por ter muitos efeitos de curto prazo sobre o sistema imune, mas parecem existir efeitos contrastantes entre sessões de exercícios moderados e sessões de exercícios prolongados/intensos^{14,15}. Uma única sessão de exercício é referida aqui como “exercício agudo”, mas a intensidade e a duração podem apresentar diferentes efeitos sobre o sistema imune. Exercícios intensos prolongados, como completar uma maratona, parece ter como resultado a supressão temporária do sistema imune, descrita como “hipótese de janela aberta”, relacionado a uma maior taxa de sintomas autorrelatados de infecção de vias aéreas superiores quando comparados àqueles que realizam atividades físicas de menor intensidade e duração¹⁴⁻¹⁶. Após exercício intenso e prolongado, a função fagocitária de neutrófilos, o número de células *natural killers* (NK) e a contagem total de linfócitos estão reduzidos durante as 2-24 horas seguintes¹⁷. Por outro lado, exercício moderado estimula o sistema imune, exemplificado pelo influxo repentino tanto de células NK quanto linfócitos CD8+ (aumentando para 10 vezes e 2,5 vezes, respectivamente), o que favorece uma resposta imune de memória efetora. Este efeito é conduzido pelo estímulo de beta-2-receptores adrenérgicos na superfície dos linfócitos (decorrente da adrenalina liberada durante o exercício), levando ao descolamento endotelial e recirculação de linfócitos, a qual também induz a expressão de células B CD4+ e células T reguladoras. Além disso, o exercício ajuda a manter a homeostase imunológica através do homing na medula óssea e aumento da apoptose de células T desgastadas/senescentes, estimulando assim a produção e liberação de novas células progenitoras (isto é, células T CD8+ produtoras de IFN)¹⁶.

A capacidade de o exercício induzir um ambiente pró-inflamatório nos músculos pode resultar no aumento de linfócitos direcionados para o local de administração da vacina, e/ou aumento da captação e processamento de antígeno, tornando a fase inicial da resposta imune mais eficiente. Na verdade, o exercício parece mobilizar leucócitos com potencial de retorno direcionado ao tecido, o que poderia contribuir para o desenvolvimento de um meio pró-inflamatório¹⁸. Outro mecanismo é a bem conhecida leucocitose em resposta ao exercício, a qual é impulsionada por mecanismos neuroendócrinos, e está associada ao aumento no número de monócitos e células dendríticas circulantes, das células apresentadoras de

antígenos (CAA), aumentando a possibilidade de migração destas células para o local de exposição ao antígeno. Finalmente, a drenagem linfática também é conhecida por estar elevada durante as contrações musculares e, portanto, o exercício pode melhorar a resposta imune através do transporte de células do local da administração do antígeno (local da vacinação) para os linfonodos de drenagem¹⁹.

Dada a importância da vacinação na prevenção da morbidade e mortalidade devido a doenças infecciosas, dentre estas inclui-se as infecções virais, e a variabilidade da resposta vacinal particularmente em populações vulneráveis, determina-se o papel do exercício como importante moderador na eficácia das vacinas. Além disso, é possível que os idosos obtenham grandes benefícios para sua saúde imunológica induzidos por exercícios¹⁴.

Nesta revisão narrativa os autores buscam dissertar e hipotetizar sobre os efeitos do exercício nas respostas à vacinação, através de alguns estudos clínicos sobre os efeitos do exercício nas respostas à vacinação.

Edward e cols. realizaram dois estudos onde identificaram que uma sessão moderada de ciclismo ou uma atividade de mesma duração (45 min) são capazes de aumentar significativamente as respostas de anticorpos às vacinações para gripe e meningite meningocócica. Entretanto, as melhorias não foram uniformes, com apenas as mulheres mostrando aumento significativo para a vacina anti-influenza, e apenas homens mostrando aumento significativo à vacina meningocócica^{20,21}.

Em outro estudo foram selecionados 133 participantes sem comorbidades, randomizados para um de quatro grupos que receberam a vacina anti-pneumocócica (anti-Pn). Exercício físico específico ou controle, recebendo uma dose completa ou meia dose de vacina anti-Pn. Antes da vacinação, os grupos selecionados para a prática do exercício realizaram exercícios de braço e ombro por 15 minutos, os grupos controle descansaram em silêncio. Os níveis de anticorpos para as 11 cepas de pneumococo desta vacina foram avaliados no início do estudo e em um mês. Os grupos de exercícios mostraram um aumento significativamente maior nos níveis de anticorpos do que os grupos de controle. Quando as doses foram comparadas, verificou-se que aqueles que se exercitaram tiveram respostas significativamente maiores do que aqueles que descansaram no grupo de meia dose, mas nos grupos de dose completa as respostas foram semelhantes²².

Três estudos transversais com indivíduos adultos praticantes de exercícios regulares encontraram efeitos positivos, estatisticamente significativos, de níveis mais elevados na resposta à vacinação. Usando a vacina anti-influenza, Kohut e cols. relataram maiores concentrações de IgG e IgM em indivíduos que se exercitavam vigorosamente, sugerindo que a prática de exercícios regulares por pelo menos um ano pode contribuir para um maior aumento da resposta imune à imunização contra influenza em idosos²³⁻²⁵.

Quatro ensaios clínicos randomizados avaliaram idosos. Três estudos empregaram intervenções similares por 10 meses com grupos de exercícios aeróbicos de moderada intensidade, três vezes por semana, durante 25-60 min por sessão, e grupos controle participando de treinamento de flexibilidade por períodos semelhantes. Todos os três estudos encontraram efeitos benéficos nas respostas vacinais nos grupos de exercícios²⁶⁻²⁸. O último ensaio clínico randomizado avaliou a resposta vacinal anti-influenza em idosos randomizados para participar de três aulas de 60 min de Taiji e Qigong (uma fusão de artes marciais e meditação) por semana durante 20 semanas ou para manter as atividades habituais. Neste estudo, a vacinação foi administrada na primeira semana de intervenção, e nas semanas 3 e 20 o grupo de exercício apresentou títulos de anticorpos significativamente mais elevados que no início do estudo, enquanto o grupo de controle não apresentou aumento²⁹.

Kapasi e cols. testaram a produção secundária de anticorpos em camundongos com idades mais avançadas *versus* camundongos jovens após sessões de exercício físico. A resposta de anticorpos secundários parecia ser dependente do exercício, porque camundongos de idade avançada que receberam uma sessão de exercícios intensos demonstraram níveis aumentados de anticorpos em comparação com camundongos idosos que não praticaram exercícios. Além disso, os camundongos velhos que receberam doses de reforço de imunizantes após atividade física única e intensa exercício, atingiram níveis de anticorpos comparáveis aos observados em camundongos jovens³⁰.

Recentemente, foi investigado se o treinamento físico regular poderia melhorar a resposta de anticorpos específicos ao vírus da influenza em idosos soropositivos para citomegalovírus (CMV). Oitenta idosos foram distribuídos em dois grupos: não praticantes de atividade física (n = 31; idade = 74,06 ± 6,4 anos) e praticantes de treinamento físico regular combinado por, pelo menos, 12 meses (n = 49; idade = 71,7 ± 5,8

anos). Os grupos de voluntários foram submetidos à vacinação para influenza e as amostras de sangue foram coletadas antes e 30 dias após a vacinação. Em relação à resposta de anticorpos específicos para influenza, níveis mais elevados de imunoglobulina M específica (IgM) foram observados em ambos os grupos pós-vacinação em comparação com os valores pré-vacinação. Os níveis séricos de IgG anti-influenza e anti-CMV, assim como de interleucina 6 (IL-6) e IL-10, foram semelhantes entre os tempos avaliados. No entanto, a razão IL-10/IL-6 pós-vacinação foi maior no grupo praticante de atividade física do que antes da vacinação³¹.

Além disso, foram encontradas correlações negativas entre IL-10 e IgG específico para CMV em todos os grupos de voluntários pré e pós-vacinação, enquanto uma correlação positiva entre IL-10 e IgG específico para influenza pré e pós-vacinação foi observada no grupo praticante de atividade física, assim como mostraram reduções significativas na proporção de células T CD8+ efectoras para naíve e níveis aumentados de IL-10 pós-vacinação. Assim, este estudo demonstrou que a melhora na resposta à vacinação em idosos soropositivos para CMV estava relacionada a um estado anti-inflamatório e ao aumento de células T CD8+ naíve, associado à prática regular de atividade física³¹.

Foi relatado recentemente o caso de um indivíduo do sexo masculino sem histórico de comorbidades, que foi acompanhado com exercícios de bicicleta ergométrica graduais antes e após a infecção por SARS-CoV-2, e novamente após receber vacina para COVID-19 baseada no vetor de adenovírus. Usando a estimulação do peptídeo SARS-CoV-2 de sangue total, ensaios IFN- γ ELISPOT, citometria de fluxo, ensaios de expansão de células T específicas para vírus, foi demonstrado que o exercício mobilizou de forma robusta as células T específicas para SARS-CoV-2 (T CD3+/CD8+ e T CD3+ duplamente negativas [CD4+/CD8+]) para a corrente sanguínea e capazes de reconhecer a proteína *spike*, a proteína de membrana e o antígeno do nucleocapsídeo. Anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 elevaram-se transitoriamente durante o exercício após a infecção e a vacinação. Todavia, são dados apresentados em apenas um indivíduo e dentro de parâmetros controlados³².

Diante de todos estes achados e na ausência de uma medicação profilática ou tratamento efetivo, a existência de vacinas e sua associação com a prática de exercícios, particularmente em populações em

risco de disfunção imunológica, como idosos, deve ser estimulada.

Enfim, quando a pandemia da COVID-19 promoveu mudanças nos hábitos de vida devido à quarentena, reduzindo a prática de atividades ao ar livre, as vacinas anti-SARS-CoV-2 surgem como ferramenta de esperança para o retorno gradual as atividades. A prática de exercícios se apresenta como importante adjuvante dos efeitos imunológicos sobre a vacinação, todavia, com o andamento da vacinação global para SARS-CoV-2, serão necessários estudos com acompanhamento regular para que possamos avaliar a correlação entre a atividade física e a resposta imunológica a estes imunizantes.

Referências

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4.
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264-6.
- Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Disponível em: <https://publichealthupdate.com/jhu/>. Acessado em: 05/06/2021.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
- Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127:104363.
- de Souza WM, Buss LF, Candido DDS, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav.* 2020 Aug;4(8):856-65.
- McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, Lerma E, Tumlin J, Wheelan KR, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med.* 2021 Jan;134(1):16-22.
- Tumban E. Lead SARS-CoV-2 Candidate Vaccines: Expectations from Phase III Trials and Recommendations Post-Vaccine Approval. *Viruses.* 2020;13(1):E54.
- Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing.* 2007;4:9.
- Grubeck-Loebenstien B, Della Bella S, Iorio AM, Michel JP, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21(3):201-9.
- Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health.* 2000;90(2):223-9.
- Nicoll A, Ciancio B, Tsovala S, Blank P, Yilmaz C. The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13(43):19018.
- Powell ND, Allen RG, Hufnagle AR, Sheridan JF, Bailey MT. Stressor-induced alterations of adaptive immunity to vaccination and viral pathogens. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(1):69-79.

14. Azizi GG, Orsini M, Dortas-Júnior SD, Vieira PC, Carvalh RS, Pires CS. COVID-19 e atividade física: qual a relação entre a imunologia do exercício e a atual pandemia? *Rev Bras Fisiol Exerc* 2020;19(2supl):S20-S29.
15. Wadley AJ, Roberts MJ, Creighton J, Thackray AE, Stensel DJ, Bishop NC. Higher levels of physical activity are associated with reduced tethering and migration of pro-inflammatory monocytes in males with central obesity. *Exerc Immunol Rev*. 2021;27:54-66.
16. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, Del Río-Navarro BE, Estrada-Cardona A, et al. Enhancing innate immunity against virus in times of COVID-19: Trying to untangle facts from fictions. *World Allergy Organ J*. 2020;13(11):100476.
17. Kakanis MW, Peake J, Brenu EW, Simmonds M, Gray B, Hooper SL, et al. The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:119-37.
18. Campbell JP, Riddell NE, Burns VE, Turner M, van Zanten JJ, Drayson MT, et al. Acute exercise mobilises CD8+ T lymphocytes exhibiting an effector-memory phenotype. *Brain Behav Immun*. 2009;23(6):767-75.
19. Pascoe AR, Fiatarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans. *Brain Behav Immun*. 2014;39:33-41.
20. Edwards KM, Burns VE, Reynolds T, Carroll D, Drayson M, Ring C. Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain Behav Immun*. 2006;20(2):159-68.
21. Edwards KM, Burns VE, Adkins AE, Carroll D, Drayson M, Ring C. Meningococcal A vaccination response is enhanced by acute stress in men. *Psychosom Med*. 2008;70(2):147-51.
22. Edwards KM, Pung MA, Tomfohr LM, Ziegler MG, Campbell JP, Drayson MT, et al. Acute exercise enhancement of pneumococcal vaccination response: a randomised controlled trial of weaker and stronger immune response. *Vaccine*. 2012;30(45):6389-95.
23. Kohut ML, Cooper MM, Nickolaus MS, Russell DR, Cunnick JE. Exercise and psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(9):M557-62.
24. Keylock KT, Lowder T, Leifheit KA, Cook M, Mariani RA, Ross K, et al. Higher antibody, but not cell-mediated, responses to vaccination in high physically fit elderly. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(3):1090-8.
25. Schuler PB, Leblanc PA, Marzilli TS. Effect of physical activity on the production of specific antibody in response to the 1998-99 influenza virus vaccine in older adults. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43(3):404.
26. Grant RW, Mariani RA, Vieira VJ, Fleschner M, Smith TP, Keylock KT, et al. Cardiovascular exercise intervention improves the primary antibody response to keyhole limpet hemocyanin (KLH) in previously sedentary older adults. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):923-32.
27. Kohut ML, Lee W, Martin A, Arnston B, Russell DW, Ekkekakis P, et al. The exercise-induced enhancement of influenza immunity is mediated in part by improvements in psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*. 2005;19:357-66.
28. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zelkovich W, Dumich S, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(12):2183-91.
29. Yang Y, Verkuilen J, Rosengren KS, Mariani RA, Reed M, Grubisich SA, et al. Effects of a Taiji and Qigong intervention on the antibody response to influenza vaccine in older adults. *Am J Chin Med*. 2007;35(4):597-607.
30. Kapasi ZF, Catlin PA, Joyner DR, Lewis ML, Schwartz AL, Townsend EL. The effects of intense physical exercise on secondary antibody response in young and old mice. *Phys Ther*. 2000;80(11):1076-86.
31. Felismino ES, Santos JMB, Rossi M, Santos CAF, Durigon EL, Oliveira DBL, et al. Better Response to Influenza Virus Vaccination in Physically Trained Older Adults Is Associated With Reductions of Cytomegalovirus-Specific Immunoglobulins as Well as Improvements in the Inflammatory and CD8+ T-Cell Profiles. *Front Immunol*. 2021;12:713763. doi: 10.3389/fimmu.2021.713763.
32. Baker FL, Smith KA, Zúñiga TM, Batatinha H, Niemi GM, Pedlar CR, et al. Acute exercise increases immune responses to SARS CoV-2 in a previously infected man. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100343. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100343.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Sérgio Duarte Dortas-Junior
E-mail: sdortasjr@gmail.com