

Resposta imunológica vacinal na população geriátrica: duração e efetividade

Vaccine immune response in the geriatric population: duration and effectiveness

Respuesta inmune vacunal en población geriátrica: duración y efectividad

DOI:10.34119/bjhrv7n3-301

Submitted: May 06th, 2024

Approved: May 27th, 2024

Rafael Pereira Camargo

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)

Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil

E-mail: rafael.p.camargo@unirg.edu.br

Tássia Aimê Nascimento

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)

Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil

E-mail: tassia.a.t.nascimento@unirg.edu.br

Marcelo Vicente Munin Ferreira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)

Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil

E-mail: marcelo.v.m.ferreira@unirg.edu.br

Candida Verônica de Andrade Paz

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)

Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil

E-mail: candida.v.a.paz@unirg.edu.br

Lauri Paulo Malacarne Junior

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

Endereço: Cáceres, Mato Grosso, Brasil

E-mail: lauri.junior@unemat.br

Edilson Galeno de Sousa Junior

Especialista em Enfermagem em Cardiologia e Hemodinâmica

Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)

Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil

E-mail: edilson.g.s.junior@unirg.edu.br

Fábio Pegoraro

Doutor em Engenharia de Produção e Sistemas
Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)
Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil
E-mail: fabiopegoraro@unirg.edu.br

Samara Tatielle Monteiro Gomes

Doutorada em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários
Instituição: Universidade de Gurupi (UNIRG)
Endereço: Gurupi, Tocantins, Brasil
E-mail: samaratatielle@unirg.edu.br

RESUMO

Identificar e avaliar estudos sobre eficácia e duração da resposta imunológica na população geriátrica destacando suas possíveis variáveis na população geriátrica. Pesquisa sistemática nas bases de dados MEDLINE, LILACS, PUBMED e COCHRANE. Foram utilizados 11 artigos para extrair dados e incluir nesta revisão. A eficácia das vacinas é mais frequentemente avaliada pela quantificação dos níveis de anticorpos circulantes ou pela avaliação da capacidade opsonofagocítica das imunoglobulinas IgG induzidas ao longo do tempo, os estudos apontam vários mecanismos baseados na adição de adjuvantes às formulações vacinais que possam ser implantados, a fim de induzir uma memória imunológica duradoura relacionada às células T e B e secreção de anticorpos. A resposta vacinal nas diferentes faixas etárias possui diferentes resultados, desta forma, pesquisas que analisem pontualmente a imunidade vacinal na população idosa fornecem informações importantes para o manejo clínico dessa população. O estudo confirma que a imunossenescência é evidente com o envelhecimento e precisa de estudos sobre vacinação que favoreçam a melhor prevenção.

Palavras-chave: imunização, geriatria, imunossenescência, eficácia.

ABSTRACT

Identify and evaluate studies on the effectiveness and duration of the immune response in the geriatric population, highlighting possible variables in the geriatric population. Systematic search in the MEDLINE, LILACS, PUBMED and COCHRANE databases. A total of 11 articles were used to extract data and include them in this review. The effectiveness of vaccines is most often assessed by quantifying the levels of circulating antibodies or by evaluating the opsonophagocytic capacity of IgG immunoglobulins induced over time. Studies point to several mechanisms based on the addition of adjuvants to vaccine formulations that can be implemented in order to induce long-lasting immunological memory related to T and B cells and antibody secretion. In the study of immunosenescence, vaccines can increase the responses of CD4 + and CD8 + T cells. The vaccine response in different age groups has different results, so studies that analyze vaccine immunity in the elderly population provide important information for the clinical management of this population. The study confirms that immunosenescence is evident with aging and needs studies on vaccination that favor better prevention.

Keywords: immunization, geriatrics, immunosenescence, effectiveness.

RESUMEN

Identificar y evaluar estudios sobre la efectividad y duración de la respuesta inmune en la población geriátrica, resaltando sus posibles variables en la población geriátrica. Búsqueda

sistemática en las bases de datos MEDLINE, LILACS, PUBMED y COCHRANE. Se utilizaron 11 artículos para extraer datos e incluirlos en esta revisión. La eficacia de las vacunas se evalúa con mayor frecuencia cuantificando los niveles de anticuerpos circulantes o evaluando la capacidad opsonofagocítica de las inmunoglobulinas IgG inducidas en el tiempo. Los estudios apuntan a varios mecanismos basados en la adición de adyuvantes a las formulaciones de vacunas que pueden implementarse para inducir una memoria inmunológica duradera relacionada con las células T y B y la secreción de anticuerpos. La respuesta vacunal en diferentes grupos de edad tiene resultados diferentes, por lo que las investigaciones que analizan específicamente la inmunidad vacunal en la población de edad avanzada brindan información importante para el manejo clínico de esta población. El estudio confirma que la inmunosenescencia se evidencia con el envejecimiento y requiere estudios sobre vacunación que favorezcan una mejor prevención.

Palabras clave: inmunización, geriatría, inmunosenescencia, eficiencia.

1 INTRODUÇÃO

A pirâmide etária mundial demonstra um envelhecimento bastante significativo da população. Segundo a WHO, a expectativa de vida global aumentou de 66,8 anos em 2000 para 73,3 anos em 2019, e a expectativa de vida saudável de 58,3 anos para 63,7 anos (WHO, 2022). Ambos os indicadores foram mais altos em mulheres do que em homens em 5 e 2,4 anos, respectivamente (Oliveira; Motta, 2007). Esse aumento, entretanto, não é indicativo direto da melhoria da qualidade de vida, mas sim, como o reflexo da queda na taxa de natalidade e de mortalidade, resultantes dos avanços sobre estudos da longevidade dentro da área da saúde (Aiello *et al.*, 2022).

Os indicadores de saúde evidenciam que o grande índice de morbimortalidade que ocorre com o avanço da idade é devido predominantemente, às doenças degenerativas, cardíacas, respiratórias, neoplasias e patologias infecciosas. Com isso, a população geriátrica consome grande parte dos recursos de saúde com maior taxa de hospitalização, quando comparada às demais faixas etárias (Oliveira; Motta, 2007). Igualmente, as inúmeras doenças e complicações relativas à idade podem estar associadas a alterações das respostas imunológicas em decorrência da senescência fisiológica (Allen *et al.*, 2020).

O envelhecimento está associado ao declínio de vários sistemas biológicos e ao desenvolvimento de inúmeras comorbidades. O sistema imunológico sofre igualmente os efeitos, exibindo um declínio progressivo na função. Logo, a vacinação serve como a principal estratégia de manutenção da resposta contra patógenos, sendo a imunoprofilaxia considerada uma prática importante para o controle de doenças transmissíveis. Ademais, campanhas de

vacinação são consideradas intervenções de melhor custo-efetividade e constituem um item obrigatório nos programas de saúde pública, controlando doenças infecciosas de grande impacto (Aiello *et al.*, 2022).

A estimativa é que haja aproximadamente no Brasil 20 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos e que em 2050 haja valor igual ou superior ao de criança, fato marcante em todo o mundo e relevante para o estudo de imunizações futuras. (Matos et al, 2021). Por esse motivo as campanhas de vacinação têm grande importância para fortalecer desde cedo a adesão de jovens tendendo a diminuir a morbimortalidade, especialmente em idosos em que os quadros patológicos tendam a progredir de formas mais agressiva devido a uma queda da resposta imunológica. As unidades básicas de saúde trabalham com a prevenção e medidas de controle, conscientizando a população sobre os riscos ocasionados, caso os idosos não sejam imunizados (Aoyama, et al, 2019).

Esse trabalho tem como objetivo identificar e avaliar estudos sobre eficácia e duração da resposta imunológica na população geriátrica, destacando a propriedade de neutralização imunológica e a longevidade dos anticorpos produzidos contra os vírus, principalmente, quando se constata que a imunossenescência afeta a resposta imune a muitas vacinas.

2 METODOLOGIA

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Pesquisa sistemática nas bases de dados MEDLINE, LILACS, PUBMED e COCHRANE. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: “*vaccine efficacy*” “*immunosenescence*” “*immunity*”. Ademais foram aplicados os filtros “*Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Comparative Study, Humans, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ Years*” para delimitar os trabalhos mais correlatos ao tema.

As buscas compreenderam trabalhos publicados entre 2005 e 2023. As listas de referência dos artigos recuperados foram também examinadas para obter dados adicionais relevantes.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão consistiram em (1) estudos em humanos; (2) dados originais; (3) que abordassem a eficiência vacinal em idosos. Os estudos foram excluídos se (1) não fossem em português ou inglês; (2) não apresentassem dados originais ou incompletos.

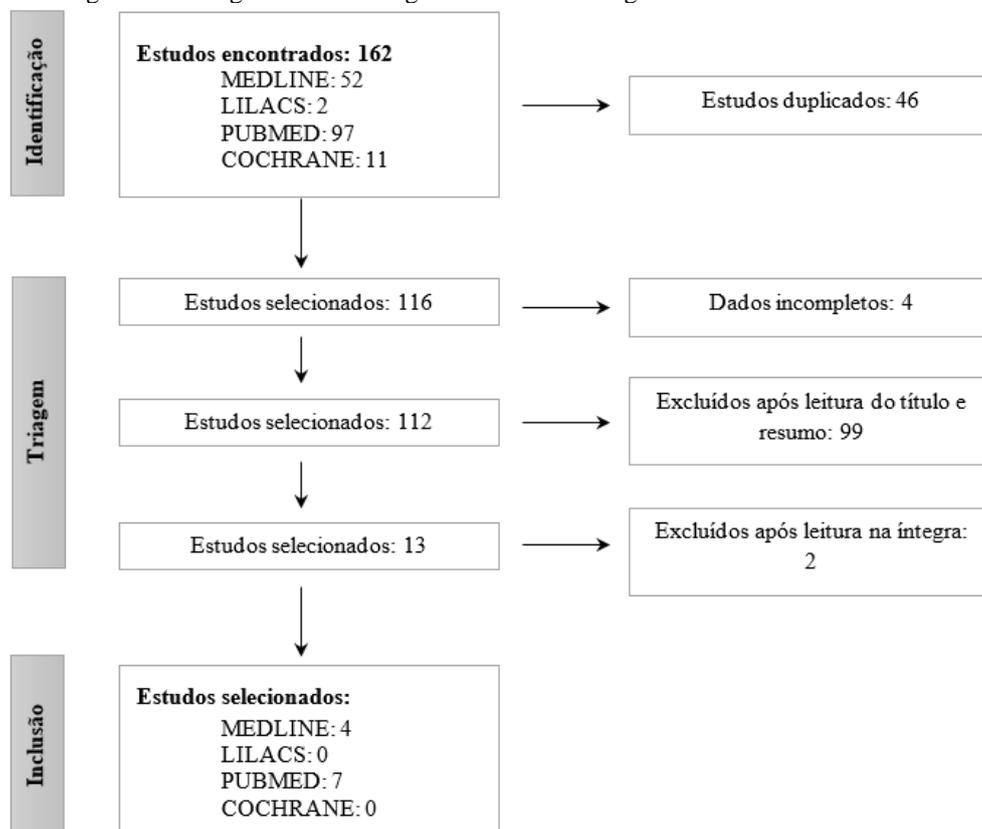
2.3 COLETA DE DADOS E RESULTADOS DA PESQUISA

A pesquisa selecionou 162 estudos, 46 destes estavam duplicados e foram removidos. Assim dos 116 trabalhos, quatro eram estudos não finalizados, sem a apresentação de resultados, com isso, foram excluídos.

Após a leitura do título e resumo, 99 artigos foram excluídos por não se enquadrarem na temática pretendida. Ainda, dois artigos foram excluídos após a leitura completa do artigo.

Finalmente, um total de 11 artigos cumpriram os critérios de inclusão/exclusão e as versões de texto integral foram utilizadas para extrair dados e incluir nesta revisão. A estratégia global de pesquisa está delineada na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de busca dos artigos de acordo com PRISMA.



Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a compilação dos dados, foi elaborado um quadro (quadro 1) o qual possibilitou a delimitação dos artigos, promovendo um refinamento e melhor exposição acerca do conteúdo buscado, destacando as principais informações:

Quadro 1. Detalhamento dos estudos selecionados contendo a identificação dos autores, a vacina utilizada no estudo e os principais resultados encontrados.

Autor/ano	Vacina	Resultados
Laue et al 2021	Influenza inativada.	Não foram observadas alterações notáveis em comparação ao grupo controle.
Wang et al 2021	COVID-19: (1)Vacina recombinante de subunidade proteica; (2)Vírus inativado; (3)Vacina de mRNA; (4)Vetor viral atenuado.	Os valores de GMT de adultos jovens foram maiores do que nos mais velhos. Houve maior incidência de EAs locais e sistêmicos em jovens do que em idosos. O motivo do baixo nível de GMT nos idosos foi relacionado à Imunossenescência.
Ramasamy et al 2020	COVID-19 Vetor viral atenuado.	Houve uma boa resposta imune em todas as faixas etárias analisadas, principalmente após a administração da segunda dose, conferindo maior grau de imunogenicidade em relação ao grupo com vacina única.
Schaefer et al 2018	Vacina DTPa (Tríplice bacteriana acelular).	Ambos os grupos exibiram um aumento nos níveis de anticorpos contra o tétano. Observou-se um aumento nos níveis de anticorpos antitetânicos e na vacina contra difteria e coqueluche para o grupo da proteína láctea tratada com UV-C versus o suplemento de proteína de soja.
Dauner et al 2017	Influenza trivalente sazonal (TIV).	Demonstrou-se um declínio dependente da idade na ligação funcional de anticorpo anti-TIV IgG no sistema MIMIC semelhante aos anticorpos <i>in vivo</i> na mesma coorte.
Sadarangani et al 2016	Influenza trivalente inativada sazonal.	Não houve correlação entre idade e os níveis de 25-(OH) D e os resultados imunológicos humorais. Houve uma fraca correlação entre os níveis de 25-(OH) D e a alteração na resposta granzima-B específica da influenza.
Kennedy et al 2016	Influenza inativada trivalente sazonal.	Os dados sugerem que a expressão de marcadores de ativação (HLA-DR e CD86) têm valor na previsão de respostas imunes à vacinação contra influenza em indivíduos idosos.
Werkhoven et al 2015	Pneumocócica 13-valente conjugada (PCV13).	A eficácia da vacina em questão na prevenção de PAC e a pneumocócica foi maior entre os indivíduos de 65 anos em comparação à vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPSV23), entretanto, sua eficácia vacinal diminuiu conforme a adição de idade.
Haralambieva et al 2015	Influenza A/H1N1 inativada.	A imunidade humoral específica da gripe é influenciada pela idade e os marcadores específicos de imunossenescência estão correlacionados com diferentes respostas humorais em indivíduos mais velhos.
Ranadive et al 2014	Influenza fragmentada inativada.	Não houve impacto efetivo no aumento imunológico dos indivíduos quando comparado ao grupo controle para a Influenza H3N2. Observou-se um resultado positivo na cepa H1N1, tendo melhores resultados em mulheres idosas submetidas a atividade física.
Antrobus et al 2012	Influenza A MVA-NP+M1; MVA.	A resposta imune obteve um acréscimo de células T CD4+ e CD8+, semelhantes entre jovens e idosos, atingindo o objetivo de reduzir a perda da eficácia devido a imunossenescência.

Fonte: Elaborada pelos próprios autores.

Embora muitos estudos abordam a imunidade adaptativa como destaque na eficácia da restauração imunológica no idoso, deve-se primeiro valorizar a imunidade inata. As células inatas possuem uma resposta treinada, explicada pela reprogramação epigenética e metabólica, tornando-se mais eficientes. No entanto, há uma diminuição da resposta com o passar da idade. Assim, a imunidade inata e adaptativa interagem através de interconexões, e o comprometimento de qualquer uma dessas, resulta em uma capacidade imunológica reduzida (Aiello *et al.*, 2022).

Declínios na função imunológica não ocorrem de maneira linear, conforme o indivíduo envelhece. Estudos *in vitro* em modelos animais, acerca da vacina contra influenza trivalente sazonal (TIV) comparando idosos com jovens, observaram respostas diminuídas de anticorpos anti-TIV nos idosos em aspectos quali-quantitativos (Dauner *et al.*, 2017).

Em contrapartida, o desenvolvimento de novas vacinas é desafiado pela imunossenescência. De modo a reforçar esta ideia, as vacinas MVA-NP+M1 contra influenza sazonal isolada, aumentaram as respostas das células T CD4 e CD8, além de aumentos significativos na produção de IFN- γ , IL-2 e TNF pós-vacinação, dessa forma, o acréscimo de células T polifuncionais foram associados à imunidade protetora de infecção nos idosos (Antrobus *et al.*, 2012).

Outro aspecto importante é a análise de marcadores de membrana nas células de defesa, que demonstrou um aumento da expressão de CD86 e HLAII, principalmente nos plasmócitos. Ademais, as células B e monócitos também expressaram altos níveis de HLAII e CD86 contra o influenza A/H1N1 após a vacinação. Entretanto, os resultados indicaram que a vacinação contra influenza não resulta em mudanças globais na distribuição de células imunes, sobretudo por não possuir partículas virais vivas ou inativadas (Kennedy *et al.*, 2016; Haralambieva *et al.*, 2015).

Em uma análise randomizada com 84.496 indivíduos imunocompetentes com idade a partir de 65 anos, os quais receberam a (1) vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente ou (2) vacina pneumocócica conjugada 13-valente, observou-se que a imunogenicidade das vacinas pneumocócicas conjugadas foi maior comparada as vacinas polissacarídicas, embora a atividade fagocítica após 12 meses não apresentou diferenças relevantes entre ambas. O estudo ainda relatou diferença na avidéz de anticorpos de indivíduos acima de 75 anos, além de interações idade-vacina semelhantes em vacinas meningocócicas e contra a hepatite B (Werkhoven *et al.*, 2015).

A eficácia vacinal é qualificada pela quantificação de anticorpos circulantes ou pela capacidade opsonofagocítica das imunoglobulinas IgG. Portanto, desenvolver uma vacina que

seja isoprotetora em todos os receptores é um desafio. Assim, vários mecanismos baseados na adição de adjuvantes às formulações vacinais estão sendo implantados, a fim de induzir uma memória imunológica duradoura relacionada às células T e B e secreção de anticorpos (Dauner *et al.*, 2017).

A nutrição proteica é uma dessas ações e demonstrou estimular e fortalecer o sistema imunológico. Em uma análise de soro numa coorte entre 63 e 94 anos, foram obtidas amostras da semana zero e oito, avaliadas quanto à concentração de anticorpos específicos da vacina antitetânica, através da proteína do leite tratada com UV não aquecida ao invés de aquecida. Como resultado, aponta-se que a proteína láctea não aquecida foi associada ao aumento da resposta imune à vacina antitetânica quando comparada à proteína láctea aquecida (Schaefer *et al.*, 2018).

Sob outra perspectiva, um estudo americano da análise sérica da Vitamina 1,25-(OH)₂D₃, apontou que a administração desta como adjuvante nas vacinas para *Haemophilus influenzae* tipo B oligossacarídeo conjugada demonstrou produção de imunidade de mucosa ao antígeno, bem como respostas imunes sistêmicas aumentadas, contudo, sem correlação significativa para os níveis basais da vitamina e resultados imunológicos, propondo que a vitamina D seja apenas um forte fator influente devido suas ações neurofisiológicas (Sadarangani *et al.*, 2016).

Ainda no contexto nutricional, os polissacarídeos não digeríveis (NPS) vem obtendo notoriedade por propriedades imunoestimulantes e modulação da microbiota intestinal. Um estudo de 239 indivíduos de 50 a 79 anos priorizou diversos polissacarídeos, dentre eles o arabinosilano (farinha de trigo), e um produto controle com um acompanhamento de cinco semanas. Observou-se que os títulos de anticorpos influenza A H1N1 não foram significativos após as cinco semanas, entretanto, o grupo que consumiu arabinosilano teve um aumento da taxa de soroproteção de 48,7% comparado ao grupo controle (25,6%). Sendo assim, esse aumento pode sugerir um efeito adjuvante contra o vírus influenza em idosos (Laue *et al.*, 2021).

As particularidades das diferentes faixas etárias e gênero também devem ser descritas. Tendo como base a pesquisa acerca da vacina para o Covid-19 ChAdOx 1, nas três coortes estabelecidas, 18-55 anos, 56-69 anos e >70 anos, a resposta imunogênica foi semelhante em todos eles, contrariando a expectativa de uma perda ponderal de eficácia na faixa etária mais velha (Ramasamy *et al.*, 2020). Por conseguinte, divergências na resposta imunológica entre gêneros é percebida na vacina contra influenza inativada trivalente sazonal 2010/11, a qual as mulheres demonstraram maior resposta celular com uma dose vacinal menor que em homens em uso de dose plena (Kennedy *et al.*, 2016).

Outrossim, complementando a análise de gênero e idade, outro estudo avaliou um grupo de adultos entre 55 e 75 anos, a fim de analisar a relevância da prática de exercício físico na eficácia vacinal quando comparado a jovens, analisando resultados pré e pós 4 semanas da vacina. Porém, não houve aumento do título de anticorpos contra a cepa influenza H3N2, demonstrando que as mulheres no grupo de exercícios tiveram uma resposta mais significativa em comparação com o sexo masculino para cepa H1N1 (Ranadive *et al.*, 2014).

Por conseguinte, em uma meta-análise que comparou a eficácia da vacina do COVID-19 em diferentes faixas etárias, os valores corroboram que a população mais jovem teve maior imunogenicidade que a população idosa, demonstrando os efeitos da imunossenescência. Todavia, os efeitos adversos como febre, erupção cutânea, fadiga e dor no local da aplicação da vacina foram maiores nos jovens e menores nos idosos (Wang *et al.*, 2021).

4 CONCLUSÃO

Diante de um cenário mundial marcado pelo crescimento populacional de idosos, verifica-se considerável avanço na inovação tecnológica no desenvolvimento de vacinas. Com isso, a produção de diferentes tipos de vacinas, cada qual com suas vantagens e características, são de extrema importância para o desenvolvimento de uma resposta imunológica adequada.

AGRADECIMENTOS

Ao apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e da Universidade de Gurupi – UnirG.

REFERÊNCIAS

- AIELLO A, LIGOTTI ME, GARNICA M, ACCARDI G, CALABRÒ A, PAJERO F, et al. How Can We Improve Vaccination Response in Old People? Part I: Targeting Immunosenescence of Innate Immunity Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23:9880.
- ALLEN JC, TOAPANTA FR, CHEN W, TENNANT SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine* 2020; 38(52):8264-8272.
- ANTROBUS RD, LILLIE PJ, BERTHOUD TK, SPENCER AJ, MCLAREN JE, LADELL K, et al. AT cell-inducing influenza vaccine for the elderly: safety and immunogenicity of MVA-NP+ M1 in adults aged over 50 years. *Plos One* 2012; 7(10):e48322.
- DAUNER A, AGRAWAL P, SALVATICO J, TAPIA T, DHIR V, SHAIK SF, et al. The in vitro MIMIC® platform reflects age-associated changes in immunological responses after influenza vaccination. *Vaccine* 2017; 35(41):5487-5494.
- AOYAMA, E. A; NUNES, E. C. A; OLIVEIRA, M. S; SILVA, S. L; ARAÚJO, J. A. F; FIRMINO, T. A. B. Os benefícios da vacina H1N1em idosos. *Braz. J. Hea. Rev* ISSN 2595-6825., Curitiba, v. 2, n. 1, p. 185-191, jan./feb. 2019.
- HARALAMBIEVA IH, PAINTER SD, KENNEDY RB, OVSYANNIKOVA IG, LAMBERT ND, GOERGEN KM, et al. The impact of immunosenescence on humoral immune response variation after influenza A/H1N1 vaccination in older subjects. *Plos One* 2015; 10(3):e0122282.
- KENNEDY RB, SIMON WL, GIBSON MJ, GOERGEN KM, GRILL DE, OBERG AL, et al. The composition of immune cells serves as a predictor of adaptive immunity in a cohort of 50-to 74-year-old adults. *Immunology* 2016; 148(3):266-275.
- LAUE C, STEVENS Y, VAN ERP M, PAPAZOVA E, SOETH E, PANNENBECKERS A, et al. Adjuvant effect of orally applied preparations containing non-digestible polysaccharides on influenza vaccination in healthy seniors: a double-blind, randomized, controlled pilot trial. *Nutrients* 2021; 13(8):2683.
- MATOS, A. F. F; GARCIA, M; DE CAMPOS, A. L; ARAÚJO, C. C; SILVA, R. B; ROCHA, A. C. A. A; ALMEIDA, D. R; RAMOS, A. R.S. Conhecimento e adesão vacinal dos idosos ao calendário de vacinação específico. Disponível em *Brazilian Journal of Health Review* ISSN: 2525-876 DOI:10.34119/bjhrv4n1-246, publicada em 10/02/2021.
- OLIVEIRA F, MOTTA LD. Vacinação em idosos. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto. UERJ* 2007; 6(1):42-50.
- RAMASAMY MN, MINASSIAN AM, EWER KJ, FLAXMAN AL, FOLEGATTI PM, OWENS DR, VOYSEY M, et al. The Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomized, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2020; 396(10267):1979-1993.

RANADIVE SM, COOK M, KAPPUS RM, YAN H, LANE AD, WOODS, et al. Effect of acute aerobic exercise on vaccine efficacy in older adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2014; 46(3):455-461.

SADARANGANI SP, OVSYANNIKOVA IG, GOERGEN K, GRILL DE, POLAND GA. Vitamin D, leptin and impact on immune response to seasonal influenza A/H1N1 vaccine in older persons. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016; 12(3):691-698.

SCHAEFER S, HETTINGA KA, CULLOR J, GERMAN JB, HENRICK BM. Use of UV treated milk powder to increase vaccine efficacy in the elderly. *Frontiers in immunology* 2018; 9:2254.

WANG J, TONG Y, LI D, LI J, LI Y. The impact of age difference on the efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology* 2021; 12:758294.

WERKHOVEN CHV, HUIJTS SM 2, BOLKENBAAS M, GROBBEE DE, BONTEN MJM. The impact of age on the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 61(12):1835-1838.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2022. ISBN 978-92-4-005114-0 (electronic version).