



Impacto da vacinação contra COVID-19 na resposta imunológica: análise de linfócitos e citocinas em profissionais de saúde

Impact of COVID-19 vaccination on immune response: analysis of lymphocytes and cytokines in healthcare professionals

Impacto de la vacunación contra el COVID-19 em la respuesta inmunológica: análisis de linfocitos y citocinas em profesionales de la salud

João Alves Gonçalves Neto^{1,2}, Eduardo Davi Lima da Silva^{1,2}, Heloísa Isabela Leão^{1,2}, Rômulo Pessoa e Silva^{1,2}, Bárbara de Oliveira Silva^{1,2}, Erika da Silva Bezerra de Menezes^{1,2}, Michelle Melgarejo da Rosa^{1,2}, Moacyr Jesus Barreto de Melo Rêgo^{1,2}, Maíra Galdino da Rocha Pitta^{1,2}, Michelly Cristiny Pereira^{1,2}.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil imunológico de linfócitos T e B e citocinas em profissionais de saúde antes e após a vacinação contra a COVID-19. **Métodos:** Vinte indivíduos saudáveis, que trabalhavam na testagem de COVID-19, foram avaliados com coletas de sangue em seis momentos (T0 a T5). Os níveis de IgG contra SARS-CoV-2 e das interleucinas IL-6, IFN- γ e IL-10 foram medidos por ELISA. A imunofenotipagem de linfócitos foi realizada com anticorpos anti-CD3, anti-CD4 e anti-CD19 via citometria de fluxo ($p \leq 0,05$). **Resultados:** Todos os participantes foram infectados por COVID-19 durante o estudo, e a maioria foi vacinada com CoronaVac e Pfizer. Em T0, 25% apresentavam IgG positivo, atingindo 100% em T3 e T5. As citocinas não variaram significativamente, mas os linfócitos TCD3+ reduziram entre T0 e T3 e T2 e T3. Observou-se diferença em TCD4+ entre T4 e T5 e variação em linfócitos B entre T0 e T5. **Conclusão:** A presença de IgG em T0 sugeriu exposição prévia ao vírus. Embora as citocinas não tenham mostrado variação significativa, a análise dos linfócitos T e B evidenciou mudanças imunológicas ao longo da vacinação, indicando um efeito modulador no sistema imunológico.

Palavras-chave: COVID-19, Vacina, Resposta imunológica, Citocinas, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Objective: To assess the immunological profile of T and B lymphocytes and cytokines in healthcare workers before and after COVID-19 vaccination. **Methods:** Twenty healthy individuals involved in COVID-19 testing were evaluated with blood samples collected at six time points (T0 to T5). Levels of anti-SARS-CoV-2 IgG and cytokines IL-6, IFN- γ , and IL-10 were measured using ELISA. Lymphocyte immunophenotyping was performed with anti-CD3, anti-CD4, and anti-CD19 antibodies via flow cytometry ($p \leq 0.05$). **Results:** All participants contracted COVID-19 during the study, and most received CoronaVac and Pfizer vaccines. At T0, 25% were IgG positive, reaching 100% in T3 and T5. Cytokine levels showed no significant variations, but TCD3+ lymphocytes decreased significantly between T0 and T3 and between T2 and T3. TCD4+ lymphocytes showed differences between T4 and T5, while B lymphocytes varied between T0 and T5.

¹ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE.

² Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino (NUPIT-SG), Recife - PE.

Conclusion: IgG detection at T0 suggested prior exposure to the virus. Although cytokine levels did not show significant changes, T and B lymphocyte analysis revealed immunological changes throughout vaccination, suggesting a modulatory effect on the immune system.

Keywords: COVID-19, Vaccine, Immune response, Cytokines, SARS-CoV-2.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el perfil inmunológico de los linfocitos T y B y de las citocinas en profesionales de salud antes y después de la vacunación contra la COVID-19. **Métodos:** Se evaluaron veinte individuos sanos, que trabajaban en pruebas de COVID-19, con muestras de sangre tomadas en seis momentos (T0 a T5). Los niveles de IgG contra SARS-CoV-2 y las interleucinas IL-6, IFN- γ e IL-10 se midieron mediante ELISA. La inmunofenotipificación de linfocitos se realizó con anticuerpos anti-CD3, anti-CD4 y anti-CD19 mediante citometría de flujo ($p \leq 0,05$). **Resultados:** Todos los participantes contrajeron COVID-19 durante el estudio, y la mayoría recibió las vacunas CoronaVac y Pfizer. En T0, el 25 % fue positivo para IgG, alcanzando el 100 % en T3 y T5. Los niveles de citocinas no mostraron variaciones significativas, pero los linfocitos TCD3+ disminuyeron significativamente entre T0 y T3 y entre T2 y T3. Los linfocitos TCD4+ mostraron diferencias entre T4 y T5, y los linfocitos B variaron entre T0 y T5. **Conclusión:** La detección de IgG en T0 sugirió una exposición previa al virus. Aunque los niveles de citocinas no mostraron cambios significativos, el análisis de los linfocitos T y B reveló cambios inmunológicos durante la vacunación, sugiriendo un efecto modulador en el sistema inmunológico.

Palabras clave: COVID-19, Vacuna, Respuesta inmunológica, Citocinas, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, após os primeiros casos terem sido registrados na China (MOLLARASOULI F, et al., 2022). Desde então, a doença se espalhou globalmente, causando um impacto sem precedentes na saúde pública e nos sistemas de saúde, com mais de 770 milhões de casos e quase 7 milhões de mortes relatadas até janeiro de 2024. Entre os grupos mais acometidos estão os profissionais de saúde, que devido a sua contínua exposição ao vírus enfrentaram altas taxas de infecção e complicações associadas à doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

O SARS-Cov-2 é um beta-coronavírus com genoma de RNA de fita simples positiva (RNA+) que infecta as células humanas através da ligação da proteína Spike (S) à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) presente na superfície das células hospedeiras. Essa interação facilita a entrada do vírus e sua replicação (DEB B, et al., 2021), provocando uma resposta imunológica complexa, envolvendo tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Na infecção, células como linfócitos T e B desempenham papel fundamental na defesa do organismo e na produção de citocinas inflamatórias que regulam a resposta antiviral. Entretanto, em casos onde essa resposta encontra-se desregulada, denominada tempestade de citocinas, quadros mais graves da doença, como a síndrome respiratória aguda grave podem ser desencadeados (SHEHATA AA, et al., 2022).

Diversas vacinas foram desenvolvidas, utilizando tecnologias inovadoras como mRNA, adenovírus e vírus inativados para combater a COVID-19. Essas vacinas desempenharam papel chave na contenção da pandemia, reduzindo a disseminação do vírus e consequentemente o número de casos graves, hospitalizações e mortes associadas à doença (BAROUCH DH, 2022). Devido à alta exposição ao vírus, os profissionais de saúde representam uma população de alto risco para o SARS-CoV-2. Portanto, compreender como a resposta imunológica induzida pelas vacinas neste grupo foi essencial para otimizar as estratégias de vacinação.

Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da vacinação contra a COVID-19 na resposta imunológica de profissionais de saúde do Estado de Pernambuco, focando nas mudanças dos perfis de

linfócitos T e B, e nas citocinas pró- e anti-inflamatórias antes e após a vacinação. Nossa hipótese central é que a vacinação influencia a quantidade e a dinâmica dos linfócitos e citocinas. Essa análise pode contribuir para o melhor entendimento da proteção oferecida pelas vacinas, especialmente em um grupo tão importante para o enfrentamento da pandemia, além de preencher lacunas sobre a eficácia imunológica em populações expostas de forma contínua ao vírus.

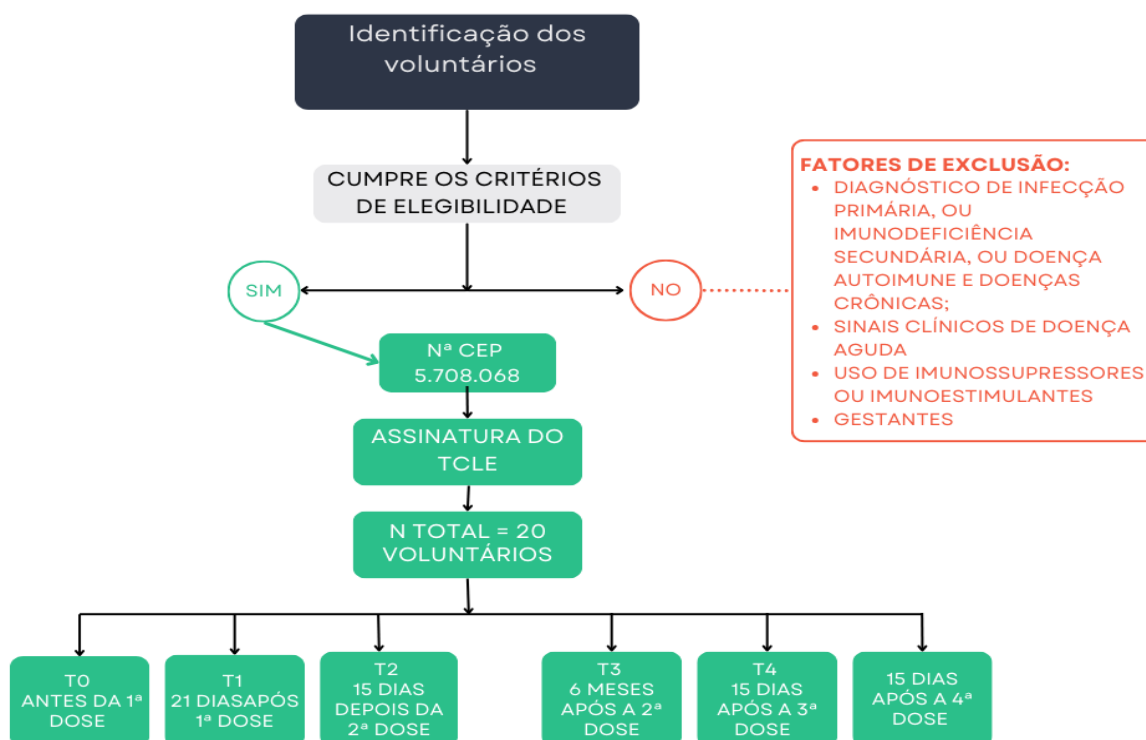
MÉTODOS

Este estudo exploratório longitudinal prospectivo adotou uma amostragem não probabilística por conveniência, abrangendo todos os indivíduos que atenderam aos critérios de elegibilidade e concordaram em participar durante o período de coleta de dados. A pesquisa foi realizada no Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino (NUPIT-SG), na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), entre março de 2021 e setembro de 2023, período em que também foram realizados os exames laboratoriais.

Foram incluídos indivíduos saudáveis, com idade entre 18 e 65 anos, indicados para a vacinação contra SARS-CoV-2 e que atuaram diretamente na testagem da COVID-19, nos setores de coleta, processamento de amostras ou diagnóstico molecular. Participantes com sinais de doença aguda no momento da coleta de sangue, diagnóstico de imunodeficiência primária ou secundária, doenças autoimunes ou crônicas, aqueles em terapias imunossupressoras ou imunoestimuladoras, além de gestantes, foram excluídos do estudo.

Os participantes foram identificados e convidados a participar após verificação dos critérios de elegibilidade e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As coletas de sangue ocorreram em seis momentos: antes da primeira dose (T0), 21 dias após a primeira dose (T1), 15 dias após a segunda dose (T2), seis meses após a segunda dose (T3), 15 dias após a terceira dose (T4) e 15 dias após a quarta dose (T5). As informações sociodemográficas foram obtidas por meio de um questionário virtual.

Figura 1 - Fluxograma para recrutamento, acompanhamento dos participantes e coletas de acordo com o período pós-vacinação.



Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

A coleta de sangue periférico foi realizada por profissionais especializados, utilizando volumes de 4 mL (em tubo com anticoagulante EDTA) para imunofenotipagem e separação de plasma, e 9 mL (em tubo com heparina) para cultura de células. O plasma foi obtido por centrifugação a 400 x g durante cinco minutos, transferido para criotubos e armazenado a -80°C.

A detecção qualitativa de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 foi realizada utilizando o método ELISA (Anti-SARS-CoV-2 IgG ELISA, Euroimmun, Alemanha), conforme as instruções do fabricante, com um limite de detecção de 0,15 (razão logarítmica).

A imunofenotipagem das células do sangue periférico foi realizada por citometria de fluxo. Para isso 100 µL de amostras de sangue foram preparadas utilizando tampão de lise de hemácias (FACS® Lysing Buffer, Becton Dickinson, EUA), lavadas e incubadas com anticorpos monoclonais conjugados a fluorocromos (**Quadro 1**). A aquisição de dados ocorreu no citômetro de fluxo FACS Aria (BD Biosciences, EUA), seguida de análise software FlowJo. Os resultados referentes aos linfócitos T e B foram expressos em porcentagens.

Quadro 1 - Painel de anticorpos utilizados na citometria de fluxo.

Anticorpo	Fluorocromo	Clone dos Anticorpos	Fabricante
anti-CD3	PerCP-Cy5.5	RPA-T4	BD Biosciences
anti-CD4	FITC	HIB19	BD Biosciences
anti-CD19	PE	UCHT1	BD Biosciences

Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

A quantificação das citocinas e moléculas inflamatórias no plasma foi realizada por ELISA (BD OptEIA™ Human ELISA Set ou Human Duo Set® ELISA, R&D). As interleucinas IL-6 (faixa de detecção: 4.7-300 pg/mL), IFN-γ (4.7-300 pg/mL), e IL-10 (7.8-500 pg/mL) foram dosadas.

O teste de normalidade de D'Agostino & Pearson confirmou que os dados de todos os grupos seguiam uma distribuição normal ($P > 0,05$). Em seguida, ANOVA de uma via foi aplicada, mostrando diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($P = 0,0061$, $F = 3,591$, $R^2 = 0,2089$). O teste de Bartlett indicou homogeneidade das variâncias ($P = 0,2196$). As comparações múltiplas de Tukey revelaram diferenças significativas entre T1 e T3, T2 e T3, e T3 e T4 ($P < 0,05$), sem diferenças significativas entre os demais tempos. Todas as análises foram realizadas no GraphPad Prism v8.0, considerando $p \leq 0,05$ como nível de significância.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE, registro CAAE de número 50725521.5.0000.5208, sob o número 5.708.068, conforme as normas da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Caracterização da Amostra

Conforme demonstrado na **Tabela 1**, a amostra foi composta predominantemente por mulheres (65%), com a faixa etária principal entre 20 e 39 anos, e uma média de 29 anos. Todos os participantes tiveram pelo menos uma infecção por COVID-19 durante o estudo, sendo que 97% contraíram a doença duas vezes. Em relação à vacinação, a maioria recebeu a CoronaVac nas duas primeiras doses, seguidas principalmente pela Comirnaty (Pfizer/Wyeth) nas doses subsequentes. As reações adversas mais comuns foram dor local, relatada por 80% dos voluntários, além de sintomas como febre e dor no corpo.

Tabela 1- Descrição dos dados sociodemográficos e caracterização vacinal dos participantes.

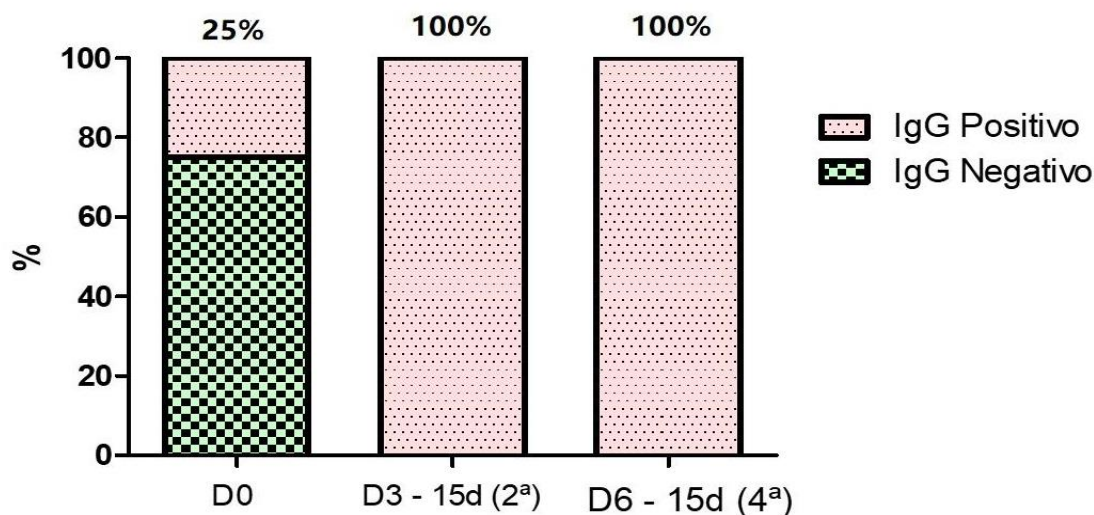
Características	Voluntários	
Idade	Média 29,26	DP = 4,93
Gênero	N - %	
Feminino	70% (14/20)	
Masculino	30% (6/20)	
Sintomas		
Febre	20% (4/20)	
Dor local na região	80% (16/20)	
Dor de cabeça	20% (4/20)	
Dor no corpo	30% (6/20)	
Não informado	10% (2/20)	
Vacinação (Doses aplicadas)	% - Vacinas - N	
1ª Dose	100% - Coronavac (Butantan) (20/20)	
2ª Dose	100% - Coronavac (Butantan) (20/20)	
3ª Dose	10% - Astrazeneca/Oxford (2/20)	
	50% - Comirnaty (Pfizer/Wyeth) (10/20)	
	30% - Coronav (Butantan) (6/20)	
	10% - Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) (2/20)	
4ª Dose	75% - Comirnaty (Pfizer/Wyeth) (15/20)	
	25% - Astrazeneca/Oxford (2/20)	

Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

Resposta Humoral ao SARS-CoV-2

Os testes sorológicos anti-IgG mostraram que, no tempo inicial (T0), 25% dos voluntários já haviam sido infectados pelo SARS-CoV-2. Nas coletas subsequentes (T3 e T5), 100% dos voluntários apresentaram positividade para anticorpos IgG, indicando o desenvolvimento de uma resposta humoral contra o vírus, seja pela vacinação ou pela infecção natural.

Figura 2- Proporção de participantes positivos para sorologia IgG anti-SARS-CoV-2 em diferentes tempos de coleta.



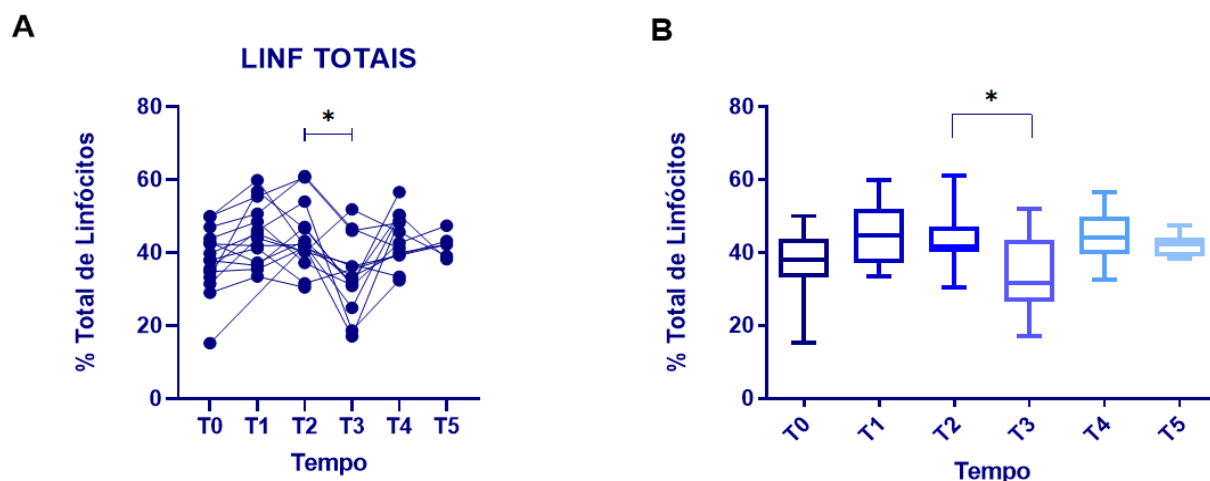
Legenda: As barras indicam o tempo das doses D0 (tempo zero), D3 (15 dias após a 2ª dose), D6 (15 dias após a 4ª dose) e a porcentagem de participantes com o resultado negativo e positivo de acordo com a coloração.

Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

Linfócitos T Totais, CD3+ e CD4+

A análise dos linfócitos T totais não indicou variações significativas ao longo do tempo em comparação com o T0, exceto por uma redução significativa entre T2 (15 dias após a segunda dose) e T3 (6 meses após a segunda dose). Os linfócitos T CD3+ apresentaram uma queda significativa entre os tempos T0 e T3, e entre T2 e T3. Apesar de um aumento após a terceira e quarta dose, a diferença não foi estatisticamente significativa. Para os linfócitos CD4+, foi observada uma diferença significativa entre T4 e T5, com um aumento após a quarta dose.

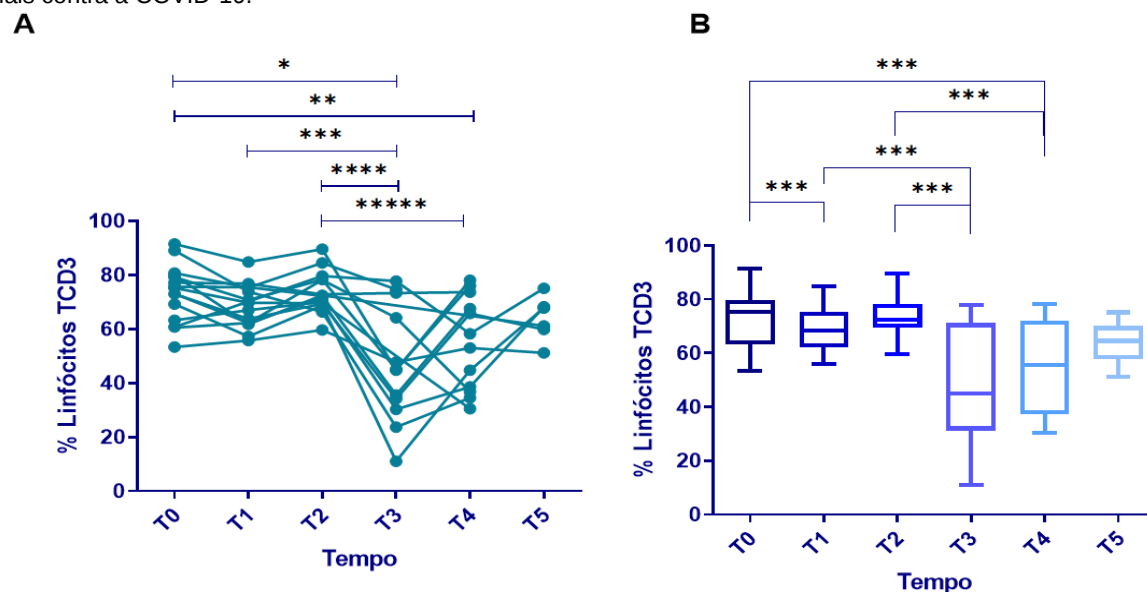
Figura 3- Variação de percentual de Linfócitos Totais em profissionais de saúde em diferentes períodos após doses vacinais contra a COVID-19.



Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

Legenda: A Figura 3 e os gráficos representam os mesmos dados, porém organizados em gráficos distintos: em A temos um gráfico de linhas e em B um gráfico em *boxplot*. T0 (tempo 0); T1 (21 dias após a 1ª dose); T2 (15 dias após a 2ª dose); T3 (6 meses após a 2ª dose); T4 (15 dias após a 3ª dose); T5 (15 dias após a 4ª dose). * $p < 0.0003$.

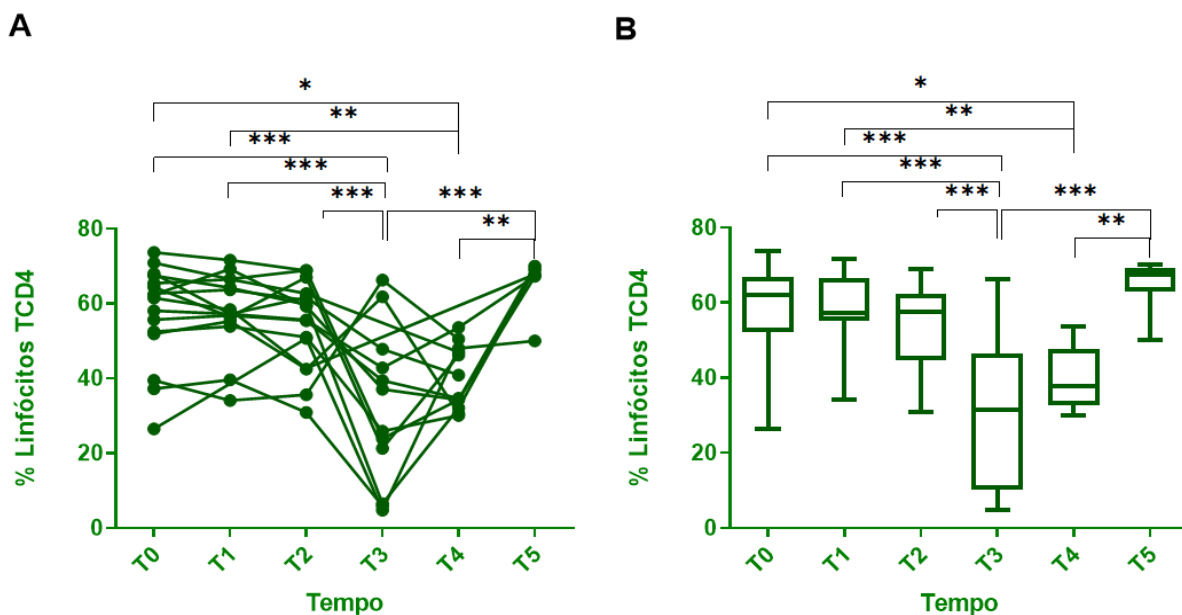
Figura 4- Variação de percentual de Linfócitos T - CD3 em profissionais de saúde em diferentes períodos após doses vacinais contra a COVID-19.



Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

Legenda: Os gráficos da Figura 4 representam os mesmos dados, porém organizados em gráficos distintos: em A temos um gráfico de linhas e em B um gráfico em *boxplot*. T0 (tempo 0); T1 (21 dias após a 1ª dose); T2 (15 dias após a 2ª dose); T3 (6 meses após a 2ª dose); T4 (15 dias após a 3ª dose); T5 (15 dias após a 4ª dose). * ($p < 0.05$) **($p = 0.0001$) ***($p < 0.0001$) ****($p < 0.0001$).

Figura 5- Variação de percentual de Linfócitos T – CD4 em profissionais de saúde em diferentes períodos após doses vacinais contra a COVID-19.



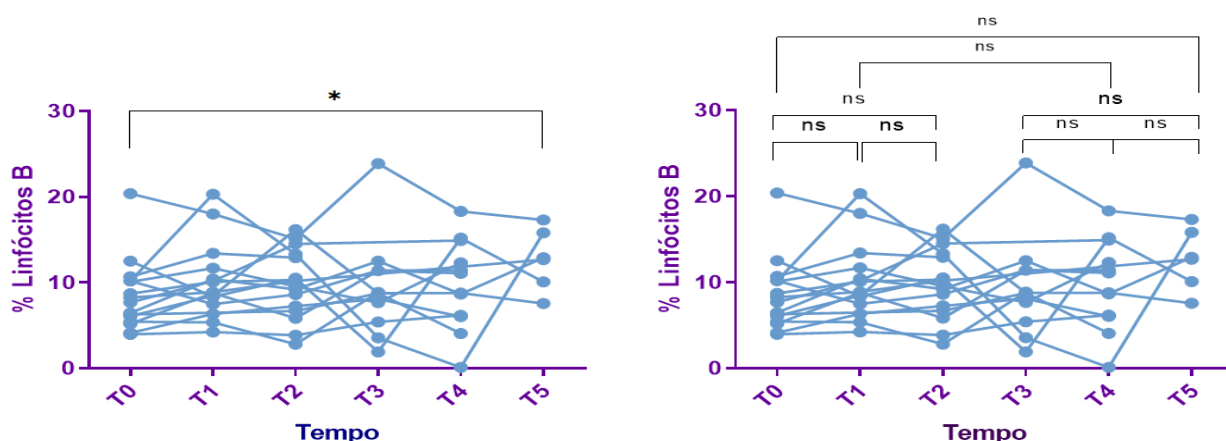
Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

Legenda: Os gráficos da **Figura 5** representam os mesmos dados, porém organizados em gráficos distintos: em A temos um gráfico de linhas e em B um gráfico em *boxplot*. * (T0 (tempo 0); T1 (21 dias após a 1ª dose); T2 (15 dias após a 2ª dose); T3 (6 meses após a 2ª dose), T4 (15 dias após a 3ª dose); T5 (15 dias após a 4ª dose).

Linfócitos B

A análise dos linfócitos B revelou uma variação significativa entre T0 e T5, com aumento significativo após a quarta dose. Esse achado sugere uma resposta humoral moderada em resposta à vacinação e possivelmente à infecção.

Figura 6- Variação de percentual de Linfócitos B em profissionais de saúde em diferentes períodos após doses vacinais contra a COVID-19.



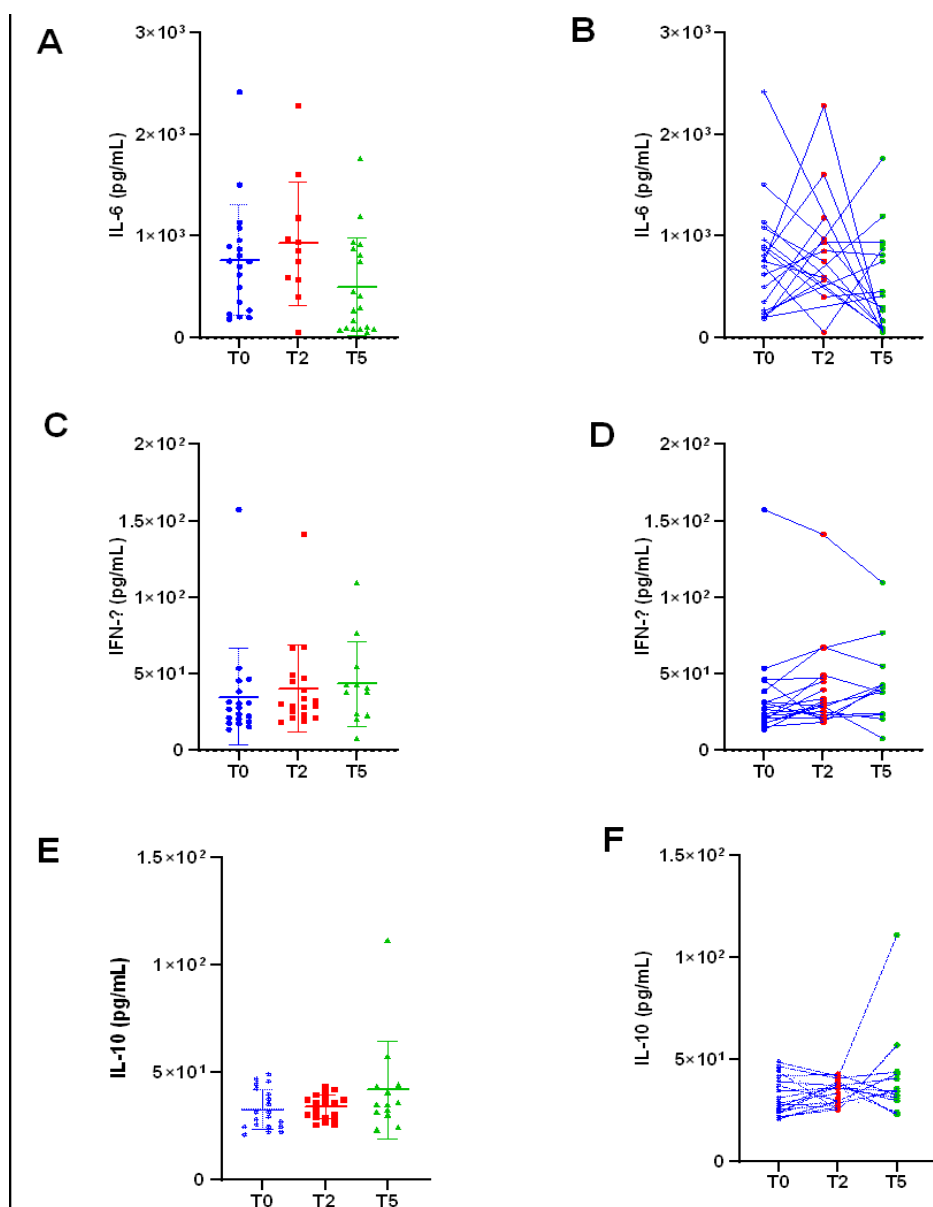
Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

Legenda: Os gráficos A e B representam os mesmos dados, porém organizados em gráficos distintos: em A temos um gráfico de linhas e em B um gráfico em *boxplot*. * (T0 (tempo 0); T1 (21 dias após a 1ª dose); T2 (15 dias após a 2ª dose); T3 (6 meses após a 2ª dose), T4 (15 dias após a 3ª dose); T5 (15 dias após a 4ª dose).

Citocinas (IL-6, IFN- γ e IL-10)

Os níveis das citocinas IL-6, IFN- γ e IL-10 não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ao longo dos tempos de coleta. No entanto, a IL-6 apresentou uma elevação no T2, seguida por uma queda no T5. As variações nos níveis de IFN- γ e IL-10 foram discretas e não estatisticamente significativas, com pequenos aumentos ao longo do tempo.

Figura 7- Variação de percentual de Linfócitos Totais em profissionais de saúde em diferentes períodos após doses vacinais contra a COVID-19.



Fonte: Gonçalves Neto JA, et al., 2025.

Legenda: Os gráficos A e B representam os mesmos dados, porém organizados em gráficos distintos: em A temos um gráfico de linhas e em B um gráfico em *boxplot*. (T0 (tempo 0); T1 (21 dias após a 1ª dose); T2 (15 dias após a 2ª dose); T3 (6 meses após a 2ª dose); T4 (15 dias após a 3ª dose); T5 (15 dias após a 4ª dose). * $p < 0.0003$. Os gráficos C e D representam os mesmos dados, porém organizados em gráficos distintos: em A temos um gráfico de linhas e em B um gráfico em *boxplot*. T0 (tempo 0); T1 (21 dias após a 1ª dose); T2 (15 dias após a 2ª dose); T3 (6 meses após a 2ª dose); T4 (15 dias após a 3ª dose); T5 (15 dias após a 4ª dose). * ($p < 0.05$) **($p = 0.0001$) ***($p < 0.0001$) ****($p < 0.0001$). Os gráficos E e F representam os mesmos dados, porém organizados em gráficos distintos: em A temos um gráfico de linhas e em B um gráfico em *boxplot*. * (T0 (tempo 0); T1 (21 dias após a 1ª dose); T2 (15 dias após a 2ª dose); T3 (6 meses após a 2ª dose); T4 (15 dias após a 3ª dose); T5 (15 dias após a 4ª dose).

DISCUSSÃO

A vacinação é um elemento crucial na modulação da resposta imunológica contra infecções virais como a COVID-19. No presente estudo, foram observadas variações tanto nos níveis de linfócitos quanto nas citocinas testadas ao longo das doses vacinais administradas aos participantes. Nossa hipótese central, de que a vacinação influencia a quantidade e a dinâmica dos linfócitos e citocinas, foi parcialmente confirmada, embora os resultados tenham mostrado alta variabilidade individual e, em alguns casos, não alcançaram significância estatística. Além disso, alguns outros estudos demonstraram que a vacinação repetida contra a COVID-19 aumentou as respostas de células T e B de memória, em um caso específico em receptores de transplante renal, mas também em outras populações, aumentando as taxas de soroconversão, enfatizando seu papel importante na eficácia da vacina (SOUZA-SILVA GADE, et al., 2022; ISLAS-VAZQUEZ L, et al., 2022; NUÑEZ NG, et al., 2023).

A análise dos linfócitos totais e dos subtipos de linfócitos T (CD3+ e CD4+) ao longo do estudo revelou padrões dinâmicos de variação que podem ser indicativos de uma resposta imunológica complexa e em evolução. Após a administração da primeira dose, observamos um aumento no número de linfócitos, sugerindo uma resposta inicial do sistema imune. Esse aumento, mesmo que não significativo, pode estar associado ao início do desenvolvimento de memória imunológica, que é essencial para a resposta imune adaptativa e de longo prazo. Em um estudo que também foi feito em profissionais de saúde na linha de frente do combate a COVID-19, mostrou uma resposta imune sustentada após a vacinação contra a COVID-19, com contagens estáveis de linfócitos e níveis de citocinas por até 6 meses, reforçada por uma dose de reforço para maior proteção (STRUKECINSKIENE B, 2024). Além disso, observou-se que os anticorpos eficazes na prevenção da COVID-19 foram mantidos por até 6 meses, enquanto a dose de reforço aumentou os níveis de anticorpos, oferecendo proteção máxima aos 12 meses. Níveis de anticorpos também foram medidos, reforçando a avaliação da resposta imune à vacinação contra a COVID-19 (DORIA-ROSE N, 2021; HAVERVALL S, et al., 2022).

Entretanto, seis meses após a segunda dose (T3), houve uma redução significativa no número de linfócitos totais, particularmente entre os linfócitos T. Este achado destaca a necessidade de doses de reforço para restaurar os níveis de células imunes e reforçar a proteção contra infecções futuras. Esse fenômeno é consistente com outros estudos que demonstram o declínio da imunidade ao longo do tempo, especialmente em relação às infecções virais e à vacinação contra a COVID-19 (TORTORICI MA, et al., 2024).

Após a administração da terceira e quartas doses (T4 e T5), observou-se uma recuperação significativa no número de linfócitos, especialmente nos linfócitos T CD4+, sugerindo que as doses de reforço desempenham um papel fundamental na consolidação da resposta imunológica. A capacidade de recuperar os níveis de linfócitos T CD4+ após a dose de reforço reflete a importância das vacinas em manter a capacidade do sistema imune de reconhecer e combater o vírus. Estudos demonstram que a vacinação de reforço aumenta os títulos de IgG anti-RBD de forma comparável, enquanto infecções anteriores aumentam a imunidade pós-reforço, mantendo os níveis de anticorpos. Cada reforço adicional se correlaciona com níveis mais altos de anticorpos basais, como evidenciado pela modelagem matemática da dinâmica de anticorpos após a vacinação de reforço. O monitoramento dos anticorpos IgG contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) reforça essa observação, mostrando que a infecção anterior contribui para a manutenção dos níveis de anticorpos após a dose de reforço, oferecendo uma proteção prolongada (NISHIYAMA T, et al., 2023; MATSUMOTO N, et al., 2024).

A análise das interleucinas IL-6, INF γ e IL-10 não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes tempos de coleta. No entanto, observamos padrões interessantes que podem estar relacionados à regulação da resposta imune mediada pela vacinação. O aumento discreto da IL-6 após a segunda dose sugere uma possível resposta inflamatória transitória, que é esperada em resposta a estímulos vacinais, visto que a IL-6 está envolvida em processos inflamatórios agudos. Estudos anteriores mostraram que a vacinação contra a COVID-19 induz memória imune de longo prazo, com maior contagem de linfócitos e níveis de citocinas em indivíduos previamente infectados. Além disso, as doses de reforço

demonstram aumentar significativamente os níveis de anticorpos neutralizantes em indivíduos sem infecção prévia, reforçando o papel crucial do reforço na consolidação da memória imunológica. Indivíduos previamente infectados, por sua vez, apresentaram títulos de anticorpos neutralizantes mais elevados, mesmo sem a necessidade imediata de uma dose de reforço. Destaca-se que esses achados foram também identificados em profissionais e saúde da linha de frente, reforçando a importância das vacinas em grupos de risco expostos diretamente ao vírus (PERICO L, et al., 2023; DOHERTY INSTITUTE, 2023).

Outro estudo também revelou achados importantes sobre a resposta imunológica à vacinação contra a COVID-19. Foi observado que, enquanto a contagem de linfócitos se manteve estável ao longo do tempo, os níveis de IL-6 diminuíram progressivamente, especialmente após a administração das doses de reforço. Essa redução nos níveis de IL-6 sugere uma melhora na resposta imunológica e na memória imune, reforçando o papel da vacinação na prevenção de complicações inflamatórias graves, como a tempestade de citocinas. A diminuição da IL-6 após a vacinação, sobretudo após a dose de reforço, parece estar associada a uma melhora nos desfechos clínicos, ajudando a prevenir a progressão para formas graves da doença (BAHRINI K, et al., 2023; FAMILIAR-MACEDO D, et al., 2023).

O aumento progressivo do INF γ ao longo do tempo pode ser interpretado como um sinal de ativação contínua da imunidade mediada por células T, uma resposta crucial para a eliminação de células infectadas e o controle da infecção viral. Essa variação discreta, embora não estatisticamente significativa, pode indicar que o reforço vacinal também intensifica a imunidade celular, um componente vital na proteção contra o SARS-CoV-2. A estabilidade da IL-10 ao longo das coletas sugere uma regulação constante da resposta imune anti-inflamatória, o que pode ser benéfico na prevenção de respostas inflamatórias excessivas, que estão associadas a formas graves da COVID-19. Em conjunto, esses achados corroboram com a ideia de que a vacinação não apenas induz uma resposta inflamatória inicial, mas também regula a inflamação de maneira controlada e equilibrada (NERY GB, et al., 2024; NOTARTE K, et al., 2024).

Embora a hipótese de que a vacinação contribui para a modulação dos níveis de linfócitos e citocinas tenha sido sustentada em parte pelos dados, a alta variabilidade individual e o pequeno tamanho amostral limitaram a significância estatística de muitos dos nossos achados. Ainda assim, nossos resultados oferecem novos elementos sobre a dinâmica da resposta imune em um grupo específico de profissionais de saúde, que foram vacinados com diferentes imunizantes em momentos distintos. Estudos futuros com amostras maiores podem ajudar a elucidar com mais precisão como as diferentes vacinas afetam os componentes celulares e humorais da resposta imunológica, e como essa variação impacta a proteção contra infecções subsequentes.

CONCLUSÃO

A maioria dos voluntários do estudo foram mulheres sem comorbidades, entre 18 e 40 anos, com pelo menos uma infecção por COVID-19. A detecção de IgG específico antes da primeira dose revelou a exposição prévia ao SARS-CoV-2, e a avaliação dos níveis de células T e B permitiu compreender a resposta imunológica ao longo das fases vacinais. Embora a variação nas citocinas não tenha sido significativa, foi possível observar tendências que sugerem o impacto da vacinação na modulação imune. Esses achados contribuem para futuras pesquisas sobre a resposta imunológica à COVID-19 em profissionais de saúde.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

A Universidade Federal de Pernambuco e o Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica - Suely Galdino (NUPIT-SG). A Fundação de Amparo à Ciência de Pernambuco (FACEPE) pelo financiamento a esta pesquisa através de incentivo financeiro. Este trabalho foi apoiado pela da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP/RTR/PRPq/REDE COVID-19 –27968; e UFMG/REITORIA/PRPq/Laboratórios de Campanha –29334), pela Prefeitura de Caruaru (Convênio nº 13/21 FADE/UFPE/PREFEITURA DE CARUARU e CONVÊNIO FADE/UFPE/ PREFEITURA DE CARUARU –

PROCESSO: 23076.067808/2021-26), pela Agência da Prefeitura do Recife (Nº 06/20 FADE/UFPE/PREFEITURA DA CIDADE DO RECIFE -REDE DE AMPLIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DO COVID-19 EM RECIFE) e pela Associação Municipalista de Pernambuco(CONVÊNIO Nº 16/20 - FADE/UFPE/AMUPE 23076.030598/2020-70 (COVID-19).

REFERÊNCIAS

1. BAHRINI K, et al. Immune Cell Response during COVID-19 Infection and following SARS-CoV-2 Vaccination in Patients Admitted to Intensive Care Unit. *J Immunol Res*. 2023;2023.
2. BAROUCH DH. Covid-19 vaccines—immunity, variants, boosters. *N Engl J Med*. 2022;387(11):1011–20.
3. CHEN S, et al. The role of B cells in COVID-19 infection and vaccination. *Front Immunol.*, 2022; 13: 988536.
4. DEB B, et al. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci*. 2020;45:1–10.
5. FAMILIAR-MACEDO D, et al. Inflammatory and cytotoxic mediators in COVID-19 patients and in ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine recipients. *Cytokine*. 2023;171:156350.
6. FIDLER S, et al. Booster vaccination against SARS-CoV-2 induces potent immune responses in people with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2023;76(2):201–9.
7. HAVERVALL S, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on vaccine-induced immune responses over time. *Clin Transl Immunol*. 2022;11(4).
8. HE F, et al. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719–25.
9. ISLAS-VAZQUEZ L, et al. Effector-memory B-lymphocytes and follicular helper T-lymphocytes as central players in the immune response in vaccinated and nonvaccinated populations against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(10):1761.
10. LI Q, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
11. LI Z, et al. Characterization of SARS-CoV-2-Specific humoral and cellular immune responses induced by inactivated COVID-19 vaccines in a real-world setting. *Front Immunol*. 2021;12:802858.
12. MACIEL E, et al. The SARS-CoV-2 vaccination campaign in Brazil and the invisibility of science evidences. *Cien Saude Colet*. 2022;27:951–6.
13. MANSOURABADI AH, et al. B lymphocytes in COVID-19: a tale of harmony and discordance. *Arch Virol*. 2023;168(5):148.
14. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 11 Edição, Brasília. 2021. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra COVID-19.
15. MIRNIA K, et al. Short-term side effects of COVID-19 vaccines among healthcare workers: a multicenter study in Iran. *Sci Rep*. 2024;14(1):4086.
16. MOLLARASOULI F, et al. A review on coronavirus disease 2019 (COVID-19): current progress, clinical features and bioanalytical diagnostic methods. *Microchim Acta*. 2022;189(3):103.
17. NERY GB, et al. Impact of social distancing from the COVID-19 pandemic on the immuno-inflammatory response of older adults. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):99.
18. NUÑEZ NG, et al. High-dimensional analysis of 16 SARS-CoV-2 vaccine combinations reveals lymphocyte signatures correlating with immunogenicity. *Nat Immunol*. 2023;24(6):941–54.
19. SHEHATA AA, et al. Diversity of coronaviruses with particular attention to the interspecies transmission of SARS-CoV-2. *Animals*. 2022;12(3):378.
20. SINAELI R, et al. Short-term Safety of Covaxin, Sinopharm, Sputnik V, and AstraZeneca COVID-19 Vaccines Among Iranian Healthcare Workers: A Cross-Sectional Study. *Arch Clin Infect Dis*. 2024;19(1).
21. SOUZA-SILVA GADE, et al. Memory elicitation, T-cell response and antibody production: an independent study of an inactivated entire virus vaccine (Coronavac). *An Acad Bras Cienc*. 2022;94.
22. V'KOVSKI P, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155–70.

23. STRUKCINSKIENE B, et al. Immune Response to COVID-19 Vaccination in Frontline Healthcare Workers. *Vaccines*. 2024;12(2):199.
24. DORIA-ROSE N, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2259–61.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization; 2020.
26. ZALEWSKA M, et al. An immune response to heterologous ChAdOx1/BNT162b2 vaccination against COVID-19: evaluation of the anti-RBD specific IgG antibodies titers and interferon gamma release assay (IGRA) test results. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(9):1546.
27. NISHIYAMA T, et al. Modeling COVID-19 vaccine booster-elicited antibody response and impact of infection history. *Vaccine*. 2023;41(52):7655–62.
28. MATSUMOTO N, et al. Longitudinal antibody dynamics after COVID-19 vaccine boosters based on prior infection status and booster doses. *Sci Rep*. 2024;14(1):4564.
29. PERICO L, et al. Long-term adaptive response in COVID-19 vaccine recipients and the effect of a booster dose. *Front Immunol*. 2023;14:1123158.
30. DOHERTY INSTITUTE. New analysis predicts how well vaccines will work against COVID-19 strains. 2023. Disponível em: <https://www.doherty.edu.au/news-events/news/new-analysis-predicts-how-well-vaccines-will-work-against-covid-19-strains->. Acessado em: 6 fev. 2025.
31. NOTARTE KI, et al. Age, sex and previous comorbidities as risk factors not associated with SARS-CoV-2 infection for long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(24):7314.