

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/02/2028.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Beatriz Furtado Pegatin

**Ensaio Clínico Randomizado para Avaliar o Efeito da
Suplementação com β -Glucanas na Resposta Imune após a
Vacinação contra COVID-19**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Rui Seabra Ferreira Júnior
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Márjorie de Assis Golim

**Botucatu
2026**

Beatriz Furtado Pegatin

Ensaio Clínico Randomizado para Avaliar o Efeito da
Suplementação com β -Glucanas na Resposta Imune
após a Vacinação contra COVID-19

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em
Pesquisa Clínica.

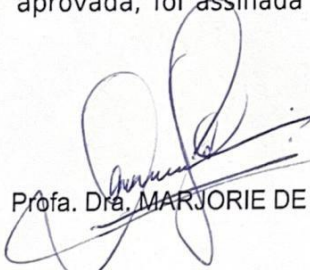
Orientador: Prof. Dr. Rui Seabra Ferreira Júnior
Coorientadora: Prof^a.Dr^a. Márjorie de Assis Golim

Botucatu
2026

P376e	Pegatin, Beatriz Furtado Ensaio Clínico Randomizado para Avaliar o Efeito da Suplementação com Beta-Glucanas na Resposta Imune após a Vacinação contra COVID-19 / Beatriz Furtado Pegatin. -- , 2026 78 p. : il., tabs. Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, Orientador: Rui Seabra Ferreira Júnior Coorientadora: Marjorie de Assis Golim 1. COVID-19 (Doença). 2. Fatores imunológicos. 3. Vacinas. 4. Glucanas. I. Título.
-------	---

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE BEATRIZ FURTADO PEGATIN, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 de fevereiro de 2026, às 9h, no(a) Sala 1 - Prédio Administração - FMB, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de BEATRIZ FURTADO PEGATIN, intitulada "Ensaio Clínico Randomizado para Avaliar o Efeito da Suplementação com β -Glucanas na Resposta Imune após a Vacinação contra COVID-19". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARJORIE DE ASSIS GOLIM (Participação Presencial) do(a) Divisão do Hemocentro / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ADRIANA POLACHINI DO VALLE (Participação Presencial) do(a) Depto de Clínica Médica / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Profa. Dra. ALINE MÁRCIA MARQUES BRAZ (Participação Presencial) do(a) Laboratório de Biotecnologia Aplicada / HC/FM/Botucatu - Unesp, Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. MARJORIE DE ASSIS GOLIM

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, que sob muito sol, me fizeram chegar aqui pela sombra, e a todos os acometidos pela COVID-19.

Agradecimientos

Agradeço, primeiramente a Deus e Nossa Senhora, por me ampararem e guiarem em todos os momentos que me levaram aonde estou hoje.

Aos meus pais, Sandra Valéria Furtado Pegatin e Nilton Nascimento Pegatin, que através de muito esforço, permitiram que eu estudasse e seguisse meus objetivos, sempre me amparando e mostrando que não importa o que aconteça, sempre terei para onde voltar e onde descansar.

Ao meu namorado, Misael Gomes Gonçalves, por me incentivar e amparar em todos os momentos e ao meu irmão Murilo Furtado Pegatin, por tornar meus finais de semana mais leves.

Agradeço a todos que de certa forma contribuíram para que este trabalho fosse possível, Daniely Y. Y. Medeiros Alves, Isabela Fabron de Araújo, Dr^a. Amanda Aparecida de Aguiar, M^a. Evelyn Santos da Conceição e mestrandos Matheus Alves Garcia e Phillipe Franklin Coelho Magalhães.

Agradeço de forma especial ao Laboratório de Citometria de Fluxo, que proporcionou a realização deste trabalho com excelência. À Dr^a. Aline Márcia Marques Braz, M^a. Francielle Ramalho Rocha e Dr^a. Márjorie de Assis Golim, que são meus exemplos como biomédicas, profissionais, líderes e as quais considero grandes amigas. Gostaria de algum dia poder retribuir tudo o que fizeram por mim.

Agradeço também à Faculdade de Medicina de Botucatu, ao Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica, ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e ao Laboratório de Biotecnologia Aplicada, por toda estrutura e amparo para que esse trabalho fosse possível e especialmente à Pró-Reitoria de Pós-Graduação (PROPG) pelo financiamento (PROPG N^o 8/2024). Gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. Rui Seabra Ferreira Júnior e em especial à minha coorientadora Prof^a. Dr^a. Márjorie de Assis Golim, por todos os ensinamentos, correções e contribuições.

Agradeço a todos que trilharam essa jornada comigo, sem vocês nada disso seria possível.

Resumo

Introdução: Na pandemia de COVID-19, a principal estratégia para proteger a população foi o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes que promovessem imunidade. Como as β -glucanas de origem fúngica possuem propriedades imunomoduladoras capazes de preparar o sistema imunológico inato para responder melhor às infecções, foi proposta a suplementação com essa biomolécula natural em associação à primovacinação contra COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a capacidade imunoestimulatória de β -glucanas na imunidade celular e expressão de quimiocinas plasmáticas após primovacinação contra COVID-19 com o imunizante ChAdOx1 (AZD1222). **Casuística e método:** Trata-se de um estudo clínico, de coorte populacional, longitudinal, com intervenção e análise de desfecho. Foram avaliados 28 homens (não vacinados para SARS-CoV-2), divididos em dois grupos conforme suplemento oral administrado por 14 dias (com início 07 dias antes da 1ª dose da vacina), sendo os grupos: Glucana (n=16) e Controle (n=12). Coletou-se amostras de sangue periférico em três *timepoints*: pré-vacinação (M1), 30 dias após cada dose de vacina, 1ª dose (M2) e 2ª (M3), sendo avaliadas subpopulações periféricas de linfócitos T (LT), B, células NK, monócitos e níveis de quimiocinas. **Resultados:** O uso de β -glucanas levou ao aumento de monócitos intermediários (Mol) após o *booster* (M3) ($p=0,0485$). Diferentemente do grupo controle que apresentou maiores níveis de plasmablastos ($p=0,0167$) e linfócitos B de memória ($p=0,0373$) após imunização completa. Nas análises pareadas dos *timepoints* de cada grupo, após 1ª dose o grupo glucana teve aumento de monócitos clássicos ($p=0,0017$), IP-10 ($P=0,0216$) e RANTES ($p=0,0202$). Já no grupo controle, houve aumento de LT CD8 ($p=0,0009$) e NK totais ($p=0,0097$), e após a 2ª dose (M3) verificou-se aumento de LT ($P=0,0051$). Houve correlação positiva entre níveis de IP-10 (M2) e Mol (M3) no grupo glucana, enquanto no controle o aumento de linfócitos B de memória (M3) esteve associado ao aumento de LT CD8 TEMRA (M3). **Discussão:** Mol contribuem para proliferação/ativação de LT e maior produção de citocinas inflamatórias, atuando na transição da resposta imune inata para adaptativa. A correlação de Mol com IP-10 e LT CD4 TEMRA pode indicar prévia sensibilização do sistema imune com β -glucana, potencializando os efeitos da vacina. **Conclusão:** A suplementação com β -glucanas oralmente administradas foi viável, de baixo custo, sem efeitos adversos e promoveu alteração na imunidade celular obtida após primovacinação contra COVID-19, culminando em diferentes níveis de monócitos e LT e aumento da produção de quimiocinas, possivelmente contribuindo para a geração de memória mais longa e direcionada. **Descrição do produto/processo gerado:** A β -glucana pode ser benéfica em contextos vacinais, influenciando o número de doses necessárias, o intervalo entre elas e ajudando indivíduos imunocomprometidos ou de resposta lenta, atuando como imunomodulador que pode ser aplicado a diversas vacinas.

Palavras-chave: Beta-Glucanas; COVID-19; Vacinas; Imunidade Treinada.

Abstract

Introduction: During the COVID-19 pandemic, the main strategy to protect the population was the development of safe and effective vaccines that promote immunity. Since fungal β -glucans have immunomodulatory properties capable of preparing the innate immune system to better respond to infections, supplementation with this natural biomolecule in association with primary vaccination against COVID-19 was proposed. Objective: To evaluate the immunostimulatory capacity of β -glucans on cellular immunity and plasma chemokine expression after primary vaccination against COVID-19 with the ChAdOx1 (AZD1222) vaccine. Case series and method: This is a clinical, population-based, longitudinal cohort study with intervention and outcome analysis. Twenty-eight men (unvaccinated for SARS-CoV-2) were evaluated, divided into two groups according to oral supplementation administered for 14 days (starting 7 days before the first dose of the vaccine), namely: Glucan (n=16) and Control (n=12). Peripheral blood samples were collected at three timepoints: pre-vaccination (M1), 30 days after each vaccine dose, 1st dose (M2), and 2nd dose (M3), and peripheral subpopulations of T lymphocytes (LT), B lymphocytes, NK cells, monocytes, and chemokine levels were evaluated. **Results:** The use of β -glucans led to an increase in intermediate monocytes (Mol) after the booster (p=0.0485). In contrast, the control group had higher levels of plasmablasts (p=0.0167) and memory B lymphocytes (p=0.0373) after complete immunization. In the paired analyses of the timepoints for each group, after the first dose, the glucan group had an increase in classical monocytes (p=0.0017), IP-10 (P=0.0216), and RANTES (p=0.0202). In the control group, there was an increase in CD8 LT (p=0.0009) and total NK (p=0.0097), and after the second dose (M3), there was an increase in LT (P=0.0051). There was a positive correlation between IP-10 (M2) and Mol (M3) levels in the glucan group, while in the control group, the increase in memory B lymphocytes (M3) was associated with an increase in LT CD8 TEMRA (M3). **Discussion:** Mol contribute to LT proliferation/activation and increased production of inflammatory cytokines, acting in the transition from innate to adaptive immune response. The correlation of Mol with IP-10 and LT CD4 TEMRA may indicate prior sensitization of the immune system with β -glucan, potentiating the effects of the vaccine. Conclusion: Supplementation with orally administered β -glucans was feasible, low-cost, without adverse effects, and promoted changes in cellular immunity obtained after primary vaccination against COVID-19, culminating in different levels of monocytes and LT and increased production of chemokines, possibly contributing to the generation of longer and more targeted memory. Description of the product/process generated: β -glucan may be beneficial in vaccination contexts, influencing the number of doses required, the interval between them, and helping immunocompromised or slow-response individuals, acting as an immunomodulator that can be applied to various vaccines.

Keywords: Beta-Glucans; COVID-19; Vaccines; Trained Immunity.

Lista de Ilustrações

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Classificação filogenética (A) e estrutura do SARS-CoV-2 (B).....	24
Figura 2 – Indução da imunidade treinada.....	28
Figura 3 – Delineamento experimental.....	37
Figura 4 – Caracterização amostral do estudo.....	43
Figura 5 – Monócitos intermediários elevados no grupo glucana em relação ao grupo controle após imunização completa (M3).....	47
Figura 6 - Plasmablastos e linfócitos B de memória elevados no grupo controle após segunda dose da vacina (M3).....	48

Lista de Tabelas e Quadros

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Vacinas disponíveis para COVID-19 no Brasil em 2025	25
Tabela 2 - Populações celulares analisadas em M1, M2 e M3 e seus respectivos fenótipos	38
Tabela 3 - Populações celulares avaliadas em M3 e seus respectivos fenótipos	38
Tabela 4: Níveis de anticorpos IgG, anti-S1, anti-N e anti-RBD dos participantes na triagem sorológica	43
Tabela 5: Características demográficas e <i>baseline</i>	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Variáveis com distribuição simétrica (média e desvio padrão)	45
Quadro 2 - Variáveis com distribuição assimétrica (mediana e semi-amplitude interquartílica: p25-p75)	46
Quadro 3 - Variáveis com diferenças significativas nas análises pareadas (Teste de Wilcoxon) nos três <i>timepoints</i> no grupo glucana	49
Quadro 4 - Variáveis com diferença significativa nas análises pareadas (Teste de Wilcoxon) nos três <i>timepoints</i> no grupo controle	49

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACE2 – *Angiotensin-Converting Enzyme 2*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AT2 – *Angiotensina 2*

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*

CD – *Cluster of Differentiation*

Células M – Células Microdobradas

CXCR3 – *C-X-C Motif Chemokine Receptor 3*

D – Dia

DNA – Ácido Desoxirribonucleio

EFSA – *European Food Safety Authority*

FDA – *Food and Drug Administration*

ICTV - *International Committee on Taxonomy of Viruses*

IFN – *Interferon*

IL – Interleukin

ILC – Células Linfóides Inatas

IP - *Interferon gamma-induced Protein*

LT CD4 - Linfócitos T CD4

LT CD4 TCM – Linfócitos T CD4 de memória central

LT CD4 TEM – Linfócitos T CD4 efetor de memória

LT CD4 TEMRA – Linfócitos T CD4 de memória efetoras terminais

LT CD8 - Linfócitos T CD8

LT CD8 TCM – Linfócitos T CD8 de memória central

LT CD8 TEM – Linfócitos T CD8 efetor de memória

LT CD8 TEMRA – Linfócitos T CD8 de memória efetoras terminais

M – Momento

MCP – *Monocyte Chemoattractant Protein*

MERS-CoV – Síndrome Respiratória do Oriente Médio

MHC – *Major Histocompatibility Complex*

MIG – *Monokine Induced by Gamma Interferon*

MoC - Monocitos clássicos

Mol – Monócitos intermediários

MoNC - Monocitos não-clássicos

NR – Não realizado

NK – *Natural Killer*

OMS – Organização Mundial da Saúde
PAMP – *Pathogen-Associated Molecular Pattern*
PBS – *Phosphate Buffered Saline*
Proteína E – Proteína Envelope
Proteína N – Proteína Nucleocapsídeo
Proteína S – Proteína *Spike*
PRR – *Pattern Recognition Receptor*
RANTES – *Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*
RBD - *Receptor Binding Domain*
RNA - Ácido Ribonucléico
SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
S.I – Sistema Imunológico
SUS – Sistema Único de Saúde
TCM – *T Central Memory*
TEM – *T Effector Memory*
TEMRA – *T Effector Memory RA-positive*
Th – *T helper*
TLR - *toll like receptor*
TNF – *Tumor Necrosis Factor*
TRIM – *Trained Immunity*
VLP – *Virus-Like Particle*
VOC – *Variant of Concern*
VOI – *Variant of Interest*
VUM – *Variant Under Monitoring*
 α - Alfa
 β – Beta
 γ - Gamma

Sumário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
2 OBJETIVO	33
2.1 OBJETIVO GERAL	33
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	35
3.1 DESENHO DO ESTUDO	37
3.2 CARACTERIZAÇÕES FENOTÍPICAS DAS CÉLULAS IMUNES CIRCULANTES	38
3.3 DOSAGEM DE QUIMIOCINAS	39
3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	40
4 RESULTADOS	42
5 DISCUSSÃO	52
5.1 LIMITAÇÕES	60
6 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	65
ANEXOS	73
Anexo 1- Parecer consubstanciado do CEP	73
Anexo 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79

1 INTRODUÇÃO

Considerada emergência de saúde global pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em janeiro de 2020, a infecção pelo SARS-CoV-2, coronavírus 2 causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave, tornou-se um problema grave de saúde pública, não só no Brasil como no mundo. Em 2019, na cidade de Wuhan, província chinesa de Hubei, foram relatados os primeiros casos de sintomas semelhantes à pneumonia, mas de causa desconhecida e com elevada transmissibilidade. Com o sequenciamento genético pôde-se identificar um novo vírus, o SARS-CoV-2, como causador da doença por coronavírus 19, a COVID-19. Posteriormente, em março do mesmo ano, a doença foi classificada como pandemia, fato justificado pela ocorrência em mais de 160 países (1,2).

Segundo o Ministério da Saúde (3,4), foram registrados no Brasil até julho de 2025, 39.287.312 casos confirmados da doença e 716.358 óbitos, com a região sudeste concentrando o maior número (15.721.170). Entretanto, embora o país tenha atingido um platô no número de infectados e a OMS tenha declarado o fim do estado de emergência de saúde pública de importância internacional em março de 2023 (5), a COVID-19 continua sendo objeto de estudos, cujos resultados mostram-se valiosos tanto para o momento atual quanto para o enfrentamento de possíveis cenários pandêmicos futuros (6,7).

Inicialmente denominado 2019-nCoV pelo governo chinês e posteriormente SARS-CoV-2 pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), o vírus causador da COVID-19 pertencente à família *Coronaviridae*, gênero *Betacoronavirus* (Figura 1A) e pode ocasionar infecções assintomáticas, leves, moderadas, graves e até mesmo o óbito (1,8). O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado que possui genoma de RNA de fita simples não segmentado e proteínas estruturais: proteína *Spike* (S), proteína do envelope (E), proteína do nucleocapsídeo (N), proteína de membrana (M), como observado na Figura 1B. O novo vírus é semelhante a outros coronavírus, como o causador da Síndrome Respiratória Aguda (SARS-CoV) e o vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), embora apresente menor letalidade e maior transmissibilidade (2,3).

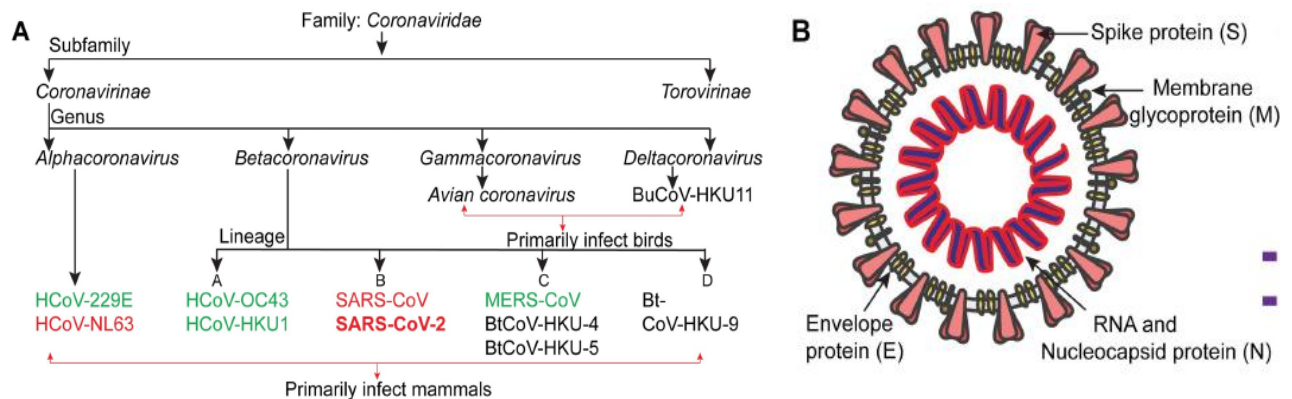


Figura 1: Classificação filogenética (A) e estrutura do SARS-CoV-2 (B).

Fonte: Adaptada de Mittal, *et al.* (9)

Estas proteínas estruturais do vírus são essenciais para sua patogenicidade, auxiliando na ligação às células do hospedeiro, replicação viral e processo de exocitose. A proteína Spike é responsável pela ligação aos receptores celulares denominados ACE2 (do inglês - *Angiotensin-Converting Enzyme 2*), que são encontrados em diversos tecidos humanos, como pulmões, vasos sanguíneos, fígado, coração, rins e trato gastrointestinal. A ligação do vírus a este receptor estimula a produção de angiotensina-2 (AT2), levando ao aumento da permeabilidade pulmonar e, consequentemente, a formação de lesões (2,10).

Como mecanismo de escape do sistema imunológico os vírus são capazes de limitar a formação de uma resposta específica contra eles, devido a inibição da sinalização dos receptores responsáveis pelo desencadeamento dessa resposta. Dessa maneira, induzem a ativação patológica de macrófagos, ativação policlonal e apoptose de linfócitos e imunossupressão (10-12).

Por se tratar de um vírus de RNA, uma característica relevante é a capacidade de desenvolvimento de mutações. A partir do contato e adaptação aos hospedeiros, passam por processos de evolução genética, melhorando a replicação e a expressão de genes, dando origem a diferentes variantes, sendo que algumas têm propriedades importantes que podem impactar na situação epidemiológica. Fatores relacionados a transmissibilidade, patogenicidade, evasão imunológica, escape diagnóstico, gravidade da doença e forma como respondem à vacinação são relevantes para classificação de variantes virais. De acordo com a OMS novas variantes do SARS-CoV-2 são classificadas como variantes de preocupação (*variants of concern*, VOC),

de interesse (*variants of interest*, VOI) ou sob monitoramento (*variants under monitoring*, VUM) (13,14).

Caracterizando-se como a principal estratégia de proteção da população, o desenvolvimento de uma vacina segura, eficaz e implementável contra o SARS-CoV-2 tornou-se meta mundial durante a pandemia. Isto pois as vacinas são capazes de induzir tanto a resposta imune humoral quanto celular contra determinado patógeno, tendo como objetivos o aumento da resposta imune, a geração de memória imunológica de longa duração e produção de altos níveis de anticorpos (15,16).

As diferentes plataformas tecnológicas de desenvolvimento das vacinas, as quais podem envolver vírus vivos atenuados, proteínas de vírus inativados, subunidades conjugadas a polissacarídeos, partículas semelhantes a vírus, ácidos nucleicos (DNA e RNA), vetores virais e proteínas recombinantes, geram diferentes respostas imunes com predomínio da resposta adaptativa (16,17). Aprovadas pelo Ministério da Saúde, as vacinas para COVID-19 autorizadas para uso no Brasil em 2023, as quais obtiveram sucesso nos estudos clínicos, foram: Coronavac-Butantan (vírus inativado), Comirnaty-Pfizer, Wyeth (RNA mensageiro), Janssen Vaccine-Janssen-Cilag (vetor adenoviral recombinante humano), Spikevax bivalente-Moderna (RNA mensageiro), Comirnaty Bivalente BA.1 e BA.4/BA.5-Pfizer (RNA mensageiro) e ChAdOx1 nCoV 19 - Universidade de Oxford/Astrazeneca (vetor adenoviral não replicante) (18). Atualmente, as vacinas disponíveis para as novas variantes são Comirnaty-Pfizer-BioNTech, Spikevax-Moderna e Serum-Novavax/Zalika, sendo os antígenos-alvo, plataforma e posologia descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Vacinas disponíveis para a COVID-19 no Brasil em 2025.

Vacina	Fabricante	Plataforma	Cepas	Antígeno alvo	Faixa etária	Posologia
Comirnaty	Pfizer-BioNTech	mRNA em nanopartículas lipídicas	Monovalente JN.1	Proteína Spike (S)	≥ 6 meses	População em geral (5 a 59 anos) - 1 dose
						Crianças (6 meses a 4 anos) - 3 doses
						Idosos (60 anos ou mais) – 2 doses anuais

Vacina	Fabricante	Plataforma	Cepas	Antígeno alvo	Faixa etária	Posologia
Spikevax	Moderna	mRNA em nanopartículas lipídicas	Monovalente XBB.1.5	Proteína Spike (S)	≥ 6 meses	População em geral (5 a 59 anos) - 1 dose
						Crianças (6 meses a 4 anos) - 2 doses
						Idosos (60 anos ou mais) – 2 doses anuais
Covovax	Novavax-Zalika	Proteína recombinante	Cepa ancestral	Proteína Spike (S)	≥ 12 anos	População em geral (5 a 59 anos) - 1 dose
						Idosos (60 anos ou mais) – 2 doses anuais

Fonte: Adaptada de (19-21).

A vacina produzida pela farmacêutica AstraZeneca em parceria com a Universidade de Oxford, denominada ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), foi o imunizante avaliado no presente estudo. Sua plataforma tecnológica é de vetor adenoviral de chimpanzé com deficiência de replicação e possui o gene do antígeno de superfície denominado proteína Spike, incluindo a porção RBD (*Receptor Binding Domain*), sendo esta sua proteína alvo (22,23).

Três ensaios clínicos randomizados dessa vacina foram realizados em 2020 no Reino Unido, Brasil e África do Sul, demonstrando uma eficácia média de 70,4% quando administradas duas doses e de 64,1% quando administrada dose única, indicando ser eficiente e possuir nível de segurança aceitável. Outro estudo realizado no Brasil, na cidade de Botucatu-SP, observou eficácia de 39,2% após primeira dose e de 74,5% após a segunda, também demonstrando efetividade de 76% e 81,3% contra as variantes Delta e Gamma, respectivamente. Além disso, pode ser administrada em todas as faixas etárias, tendo imunogenicidade semelhante entre elas. De acordo com a OMS e a *Food and Drug Administration* (FDA), para que uma vacina contra o SARS-CoV-2 fosse passível de licenciamento deveria apresentar efetividade mínima de 50% (22-24).

Nessa plataforma vacinal, vetores virais são modificados, tornando-se capazes de inserir no genoma das células hospedeiras os genes de interesse, como os responsáveis pela codificação da proteína S, no caso da vacina contra a COVID-19.

As células hospedeiras passam a produzir a proteína de interesse (antígeno) e uma resposta imune específica será desenvolvida. Essa plataforma vacinal é capaz de promover a ativação da resposta imune humoral e celular, induzindo aumento da resposta de linfócitos T CD8 (LT CD8), produção de interferons e citocinas inflamatórias (25). Em relação à influência nas populações celulares, a resposta imune inata promove aumento robusto na frequência de monócitos, macrófagos e transitório em células NK. Já na resposta adaptativa, induz imunidade mediada por linfócitos T vigorosa e duradoura, especialmente em LT CD4 com perfil T helper 1 (Th1) e T efetores de memória (TEM) e em LT CD8 de memória efectoras terminais (TEMRA). Também podem ser observados níveis elevados de plasmócitos, possivelmente devido à ativação de LT CD4 foliculares, os quais são relacionados à indução de plasmablastos (26,27,28).

Diversas estratégias visam contribuir com o aumento da eficácia das vacinas. O uso de imunomoduladores que possam favorecer a montagem da resposta imunológica se mostra promissor. Nesse contexto, o fenômeno de “imunidade treinada” (do inglês, *Trained Immunity - TRIM*) tem sido explorado. Neste processo uma reprogramação epigenética gerada por um estímulo antigênico inicial (seja um patógeno ou uma vacina) pode induzir ativação e adaptação a longo prazo das células imunes inatas, influenciando na intensidade e velocidade da resposta secundária, tornando-a mais robusta frente a uma posterior exposição a um antígeno heterólogo. O modelo de TRIM mais estudado é o induzido pela vacina *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) contra tuberculose, capaz de provocar intensas alterações no sistema imunológico fazendo com que a resposta imune inata adquira características de adaptativa, especialmente no que se refere à memória (29–31).

Diversas populações celulares são influenciadas pela imunidade treinada, como monócitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células *Natural Killers* (NK) e células linfóides inatas (ILCs). Nas células mielóides observa-se um incremento da função fagocítica através do aumento da produção de citocinas e da capacidade melhorada de síntese e liberação de espécies reativas de oxigênio. Ademais, células linfóides também desenvolvem aumento da produção de citocinas, sendo as células NK as primeiras células da resposta imune inata descritas a apresentarem características de memória (32).

O fator protetivo a longo prazo induzido pelo efeito TRIM é ocasionado pela reprogramação das células progenitoras presentes na medula óssea, processo

denominado imunidade central treinada, e pelas modificações funcionais nas células teciduais, denominada imunidade periférica treinada (Figura 2), podendo esse fenótipo durar de meses a anos (30,32). Segundo Geckin e colaboradores (32) os eventos epigenéticos mais relevantes que ocorrem durante o treinamento da imunidade inata incluem a desmetilação do DNA, alteração das histonas e acesso à cromatina, indução da atividade de RNA longo não codificante e reestruturação cromossômica no âmbito dos domínios topologicamente associados. Acredita-se que tais eventos sejam responsáveis pelas modificações que tornam as células imunes inatas mais eficientes e adaptadas quando expostas a um estímulo secundário não relacionado, caracterizando o efeito TRIM (30).

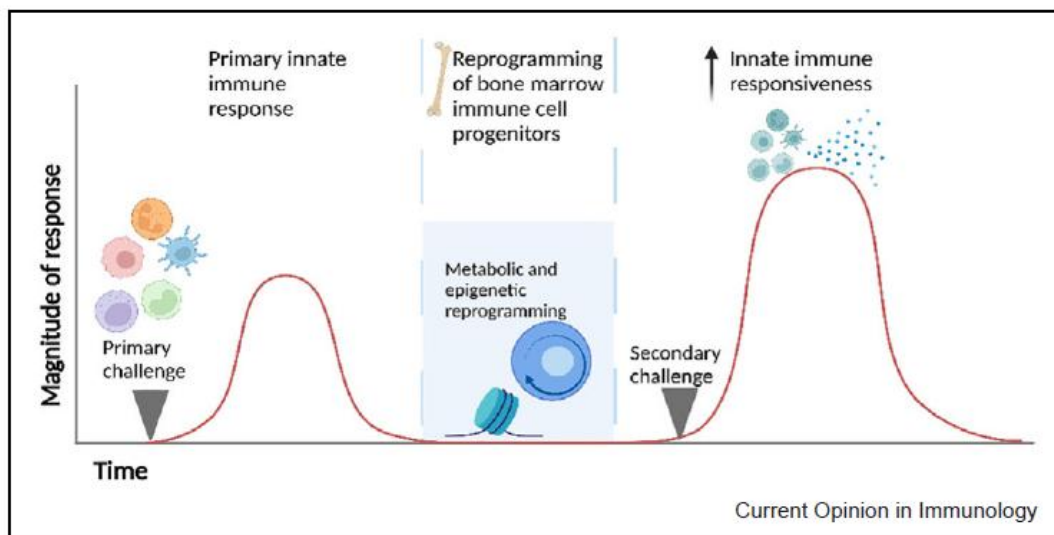


Figura 2: Indução da imunidade treinada.

Fonte: Geckin, *et al.* (32)

Além da vacina BCG, outros estímulos são capazes de induzir TRIM, como β -glucanas. As β -glucanas, caracterizadas como biomoléculas naturais, são polissacarídeos que constituem a parede celular de bactérias, fungos e leveduras e proporcionam efeito imunomodulador tanto na imunidade inata quanto adaptativa, ampliando tais respostas quando expostas a um estímulo secundário e heterólogo. Isso ocorre, pois, acredita-se que esses polissacarídeos sejam reconhecidos por receptores específicos localizados na superfície de células do sistema imune, atuando como Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMP's - *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) (29,34,35).

A parede celular da levedura *Saccharomyces cerevisiae* é uma importante fonte de β -glucanas, a qual pode ser purificada através de bioprocessos e utilizada como suplemento alimentar para humanos e animais. Seus polímeros de glicose são interligados por um núcleo de cadeia β -glicosídica linear na posição 1 $\rightarrow$ 3 e possuem ramificações laterais variáveis na posição 1 $\rightarrow$ 6. Acredita-se que quanto mais complexa sua estrutura, maiores são os efeitos imunomodulatórios (34-36). Às β -glucanas derivadas de cereais (que contém apenas ligações glicosídicas 1 $\rightarrow$ 3 e 1 $\rightarrow$ 4), caracterizadas como fibras alimentares, são atribuídas funções de melhora na microbiota intestinal, redução dos níveis de colesterol e diminuição das espécies reativas de oxigênio. Já as β -glucanas com ramificações 1 $\rightarrow$ 6, derivadas de fungos e bactérias, estão relacionadas aos processos de ativação ou inativação de receptores específicos (37).

Após ingeridas, as β -glucanas não perdem sua bioatividade, sendo internalizadas pelas células epiteliais intestinais e/ou células M (*microfold*) no intestino delgado e apresentadas em sua superfície às células do sistema imunológico nas placas de Peyer, local propício à absorção devido à proximidade ao lúmen intestinal. Já foi demonstrado que 24 horas após a ingestão, os polissacarídeos podem ser encontrados no interior das células. As células imunes reconhecem os polissacarídeos devido sua ligação aos receptores específicos de reconhecimento de patógenos (PRRs), como *toll-like receptor* (TLR), lectina tipo C, CR3 (CD11b/CD18) e dectina-1, estando este último presente em monócitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e linfócitos T. Os macrófagos fagocitam e clivam a β -glucana em fragmentos menores, sendo transportados até a medula e o sistema retículo-endotelial. Quando esses fragmentos são liberados pelos macrófagos e reconhecidos por demais células, ocorre a ativação celular, resultando em diversas respostas como liberação de citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio, estimulação da atividade citotóxica de células NK, aumento da atividade antimicrobiana de neutrófilos e de células mononucleares (29,34,38,39). Ainda, as partículas de β -glucanas conseguem alcançar órgãos linfóides distantes, sendo levadas através do sangue ou linfa, e assim, exercem efeito na medula óssea (MO), contribuindo para que as alterações promovidas pelo fenômeno TRIM sejam duradouras (37,40-43). Porém, ainda não está elucidado quais as populações leucocitárias sustentam este efeito a longo prazo (45).

A dectina-1, caracterizada como um receptor de proteína transmembrana do tipo II, é o principal receptor para as β -glucanas insolúveis. Ela liga-se aos ramos 1 $\rightarrow$ 3 e 1 $\rightarrow$ 6 das glucanas, iniciando e regulando a resposta imune inata, desencadeando mecanismos como fagocitose e síntese de fatores pró-inflamatórios. Além disso, a dectina-1 é responsável por induzir eventos inflamatórios e imunorregulatórios amplamente conectados, como a quimiocinese, a quimiotaxia e liberação de citocinas pró-inflamatórias através do fator nuclear kappa-B (NF- κ B) (37). Ainda, através da via endocítica do MHC-II, as β -glucanas são capazes de ativar linfócitos T CD4+. Isto pois são polissacarídeos que possuem cargas negativas e positivas (polissacarídeos zwitteriônicos), os quais são processados em carboidratos de menor peso molecular através de processo dependente de óxido nítrico, ligando-se ao MHC-II no interior das células apresentadoras de antígenos, onde são expostos às células T *helper* (34). A estimulação de células dendríticas pelas β -glucanas leva à produção de *Interferon-beta* (IFN- β) que por sua vez ativa linfócitos T CD8+, culminando na produção de *Interferon-gamma* (IFN- γ) e Granzima-B (29). Na imunidade humoral, as β -glucanas, também através da ligação à dectina-1, promovem a produção de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucinas (IL)- 2, IL-10 e IL-12 por monócitos, macrófagos e células dendríticas, resultando na ativação de linfócitos B e produção de anticorpos (34).

Segundo a *European Food Safety Authority* (EFSA) (46) a dose máxima de β -glucanas provenientes de *Saccharomyces cerevisiae* considerada segura para crianças maiores de 12 anos e adultos é de 1275mg/dia e 675mg/dia para menores de 12 anos. O uso de glucanas como agentes farmacológicos para imunoestimulação (adjuvantes) é autorizado em diversos países, como Canadá, Suécia, Estados Unidos, China e Japão (37). Nos Estados Unidos é classificada pela FDA como GRAS “geralmente reconhecida como segura” (do inglês, *generally recognized as safe*), indicando que a substância foi avaliada e considerada segura com base em evidências científicas (38).

Embora as β -glucanas sejam conhecidas pelos seus efeitos na imunidade, estudos são escassos sobre a sua utilização neste contexto vacinal, ou seja, concomitante à vacinação contra COVID-19, principalmente utilizando-se vacina de vetor-viral, como a ChAdOx1, sendo pouco demonstrado como a imunomodulação proporcionada pelas β -glucanas interage com as respostas imunológicas geradas pela vacina. Além disso, a maioria dos estudos que avaliaram a performance de β -glucanas

nas respostas imunológicas, estas foram administradas concomitante a outros compostos, como zinco e selênio, havendo viés nos resultados, uma vez que estes compostos também podem influenciar na resposta imune celular, diferentemente do presente estudo, onde foi avaliado o impacto de β -glucanas purificadas e não associadas a nenhum outro composto.

Ademais, ainda que seja descrito na literatura o perfil de expressão de quimiocinas em indivíduos durante a COVID-19, tanto infectados como vacinados, são raros os estudos que retratem essa expressão em indivíduos saudáveis primovacinados contra o SARS-CoV-2 e o impacto direto da suplementação com β -glucanas nesse mesmo contexto.

Neste contexto, avaliar o impacto da suplementação com β -glucana purificada, não associada a outros compostos, na resposta imune celular de indivíduos submetidos à primovacinação para COVID-19 é relevante, considerando que, havendo imunomodulação, esta pode servir de modelo para outros processos vacinais.

Objetivos

6 CONCLUSÃO

A suplementação com β -glucanas oralmente administradas foi uma prática viável, de baixo custo, que não causou efeitos adversos nos participantes e promoveu alteração na imunidade celular obtida após primovacinação para COVID-19.

Na comparação entre os grupos foram observadas diferenças significativas dos níveis de MoI, LT CD4 (relativo e absoluto), plasmablastos e linfócitos B.

Nas análises pareadas dos *timepoints* de cada grupo foram observadas diferenças de monócitos (MoNC e MoC), IP-10, RANTES e MIG no grupo glucana, enquanto no grupo controle os diferenciais foram de linfócitos B, linfócitos totais, linfócitos T, LT CD8, NK e relação CD4/CD8. Além disso, os níveis de IL-8 diferiram nos *timepoints* em ambos os grupos.

Em conjunto, os dados indicam que a suplementação com β -glucana favorece o preparo do sistema imunológico para o recebimento da vacina através de imunomodulação de populações celulares periféricas, culminando em diferentes níveis de monócitos e células T, assim como no aumento na produção de quimiocinas, possivelmente contribuindo para a geração de memória de longa duração e mais direcionada.

Isto reforça que o uso de β -glucana pode ser benéfico nos contextos vacinais, podendo influenciar no número de doses necessárias à imunização completa, no intervalo de aplicação das doses, favorecer indivíduos imunocomprometidos ou mal respondedores, como a população idosa, caracterizando assim como o modelo de imunomodulação que pode ser replicado a outras vacinas, além da COVID-19.

Referências

1. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* 2020;10:40.
2. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20–36.
3. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie.* 2020;179:85–100.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [citado 15 Jan 2025]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
5. Mambelli F, Araujo ACVSC, Farias JP, Andrade KQ, Ferreira LCS, Minoprio P, et al. An update on anti-COVID-19 vaccines and the challenges to protect against new SARS-CoV-2 variants. *Pathogens.* 2025;14(1):23-3.
6. Moran KR, Lopez T, Del Valle SY. The future of pandemic modeling in support of decision making: lessons learned from COVID-19. *BMC Global and Public Health.* 2025;3:24.
7. Beishuizen BHH, Stein ML, Buis JS, Tostmann A, Green C, Duggan J, et al. A systematic literature review on public health and healthcare resources for pandemic preparedness planning. *BMC Public Health.* 2024;24(1):3114.
8. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020;22:19.
9. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLOS Pathogens.* 2020;16(8):e1008762.
10. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1716.
11. Market M, Angka L, Martel AB, Bastin D, Olanubi O, Tennakoon G, et al. Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell based immunotherapies. *Front Immunol.* 2020;11:1512.
12. Rai B, Shukla A, Dwivedi LK. Incubation period for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Z Gesundh Wiss.* 2022;30(11):2649-56.

13. Ahmad A, Fawaz MAM, Aisha A. A comparative overview of SARS-CoV-2 and its variants of concern. *Infez Med* [Internet]. 2022 [citado 4 Out 2022];30(3):328-43.
14. Islam MA. A review of SARS-CoV-2 variants and vaccines: viral properties, mutations, vaccine efficacy, and safety. *Infect Med (Beijing)*. 2023;2(4):247-61.
15. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020;369(6505):806-11.
16. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):73-82.
17. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol*. 2020;11:298.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vacinas [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2023 [citado 16 Dez 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/vacinas>
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa atualiza composição das vacinas contra a Covid-19 [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2025 [citado 11 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2025/anvisa-atualiza-composicao-das-vacinas-contr-a-covid-19-conforme-recomendacao-da-oms>
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Spikevax: novo registro [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2025 [citado 11 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/spikevax-novo-registr>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Esquemas Vacinais [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025 [citado 26 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/covid-19/esquemas-vacinais>
22. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
23. Addi RA, Benksim A, Cherkaoui M. The vaccination against COVID-19 in Morocco: a success story in progress. *Signa Vitae*. 2021;17(3):250-5.
24. Clemens SAC, Fortaleza CMCB, Crowe M, Tasca KI, Spadaro AG, Souza Neto JA, et al. Effectiveness of the Fiocruz recombinant ChadOx1-nCoV19 against variants of SARS-CoV-2 in the municipality of Botucatu-SP. *Front Public Health*. 2022;10:1016402.

25. Schueler P. Vacinas de vetores virais [Internet]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2022 [citado 14 Dez 2023]. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/perguntas-frequentes/69-perguntas-frequentes/perguntas-frequentes-vacinas/2824-vacinas-de-vetores-virais-2>
26. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morder R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2020;27(2):270-8.
27. Mortari EP, Ferrucci F, Irini Zografaki, Carsetti R, Pacelli L. T and B cell responses in different immunization scenarios for COVID-19: a narrative review. *Front Immunol*. 2025;16:1535014.
28. Ryan FJ, Norton TS, McCafferty C, Blake SJ, Stevens NE, James J, et al. A systems immunology study comparing innate and adaptive immune responses in adults to COVID-19 mRNA and adenovirus vectored vaccines. *Cell Rep Med* [Internet]. 2023 [citado 13 Mar 2024];4(3):100971. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36871558/>
29. Geller A; Yan J. Could the induction of trained immunity by β -Glucan serve as a defense against COVID-19? *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado 1 Dez 2023];11:1782. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760409/>
30. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375-88.
31. Tercan H, Riksen NP, Joosten LAB, Netea MG, Bekkering S. Trained immunity: long-term adaptation in innate immune responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):55-61.
32. Geckin B, Föhse FK, Domínguez-Andrés J, Netea MG. Trained immunity: implications for vaccination. *Curr Opin Immunol*. 2022;77:102190.
33. Bekkering S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, Riksen NP, Netea MG. Trained immunity: reprogramming innate immunity in health and disease. *Annu Rev Immunol*. 2021;39(1):667-93.
34. Chan GCF, Chan WK, Sze DM-Y. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol*. 2009;2:25.
35. Chen J, Seviour R. Medicinal importance of fungal beta-(1 $\rightarrow$ 3), (1 $\rightarrow$ 6)-glucans. *Mycol Res*. 2007;111(Pt 6):635-52.
36. Magnani M, Castro-Gómez RJH. β -glucana de *Saccharomyces cerevisiae*: constituição, bioatividade e obtenção. *Cienc Agrar*. 2008;29(3):631-49.

37. Van Steenwijk HP, Bast A, Boer A. Immunomodulating effects of fungal beta-glucans: from traditional use to medicine. *Nutrients*. 2021;13(4):1333.
38. Vetvicka V, Vannucci L, Sima P, Richter J. Beta glucan: supplement or drug? from laboratory to clinical trials. *Molecules*. 2019;24(7):1251.
39. Ikewaki N, Iwasaki M, Kurosawa G, Rao KS, Lakey-Beitia J, Preethy S, et al. β -glucans: wide-spectrum immune-balancing food-supplement-based enteric (β -WIFE) vaccine adjuvant approach to COVID-19. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17(8):2808-13.
40. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098.
41. Brown GD, Gordon S. Fungal beta-glucans and mammalian immunity. *Immunity*. 2003;19(3):311-5.
42. Soares E, Jesus S, Borges O. Chitosan: β -glucan particles as a new adjuvant for the hepatitis B antigen. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;131:33-43.
43. Thompson IJ, Oyston PCF, Williamson DE. Potential of the beta-glucans to enhance innate resistance to biological agents. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(3):339-52.
44. Stothers CL, Burelbach KR, Owen AM, Patil NK, McBride MA, Bohannon JK, et al. β -Glucan induces distinct and protective innate immune memory in differentiated macrophages. *J Immunol*. 2021;207(11):2785-98.
45. European Union. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 of 20 December 2017 establishing the Union list of novel foods in accordance with Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on Novel Foods [Internet]. Brussels: European Union; 2017 [citado 09 Jan 2025]. Disponível em: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2470/oj/eng
46. Quách TD, Rodríguez-Zhurbenko N, Hopkins TJ, Guo X, Hernández AM, Li W, et al. Distinctions among circulating antibody-secreting cell populations, including b-1 cells, in human adult peripheral blood. *J Immunol*. 2016;196(3):1060-9.
47. Leentjens J, Quintin J, Gerretsen J, Kox M, Pickkers P, Netea MG. The effects of orally administered Beta-glucan on innate immune responses in humans, a randomized open-label intervention pilot-study. *PloS One*. 2014;9(9):e108794.
48. Murphy DM, Cox DJ, Connolly SA, Breen EP, Brugman AA, Phelan JJ, et al. Trained immunity is induced in humans after immunization with an adenoviral vector COVID-19 vaccine. *J Clin Invest*. 2022;133(2):162581.

49. D'Agostino MR, Lai R, Afkhami S, Khera A, Yao Y, Vaseghi-Shanjani M, et al. Airway macrophages mediate mucosal vaccine-induced trained innate immunity against mycobacterium tuberculosis in early stages of infection. *J Immunol.* 2020;205(10):2750-62.
50. Swanson PA 2nd, Padilla M, Hoyland W, McGlinchey K, Fields PA, Bibi S, et al. AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19 vaccination induces a polyfunctional spike protein-specific T H 1 response with a diverse TCR repertoire. *Sci Trans Med.* 2021;13(620):eabj7211.
51. Ura T, Takeuchi M, Kawagoe T, Mizuki N, Okuda K, Shimada M. Current vaccine platforms in enhancing T-cell response. *Vaccines.* 2022;10(8):1367.
52. Barbeau DJ, Martin JM, Carney E, Dougherty E, Doyle JD, Dermody TS, et al. Comparative analysis of human immune responses following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2, mRNA-1273, or Ad26.COV2.S. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):77.
53. Kratofil RM, Kubes P, Deniset JF. Monocyte conversion during inflammation and injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(1):35-42.
54. Wong KL, Tai JJY, Wong WC, Han H, Sem X, Yeap WH, et al. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood [Internet].* 2011 [citado 9 Mar 2021];118(5):e16-31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653326/>
55. Lehman N, Kowalska W, Zarobkiewicz M, Mazurek M, Mrozowska K, Bojarska-Junak A, et al. Pro- vs. anti-inflammatory features of monocyte subsets in glioma patients. *Int J Mol Sci [Internet].* 2023 [citado 18 Jul 2025];24(3):1879-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36768201/>
56. Chilunda V, Martinez-Aguado P, Xia LC, Cheney L, Murphy A, Veksler V, et al. Transcriptional changes in CD16+ monocytes may contribute to the pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:665773
57. Lage SL, Amaral EP, Hilligan KL, Laidlaw E, Rupert A, Namasivayan S, et al. Persistent oxidative stress and inflammasome activation in CD14highCD16- monocytes from COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2022;12:799558.
58. Ostapchuk YO, Lushova AV, Kan SA, Abdolla N, Kali A, Tleulieva R, et al. Long-term changes in the phenotype and cytokine production of monocytes in COVID-19 recovered and vaccinated individuals. *Infect Immun.* 2024;92(7):e0021624.
59. Ding J, Feng T, Ning Y, Li W, Wu Q, Qian K, et al. β -Glucan enhances cytotoxic T lymphocyte responses by activation of human monocyte-derived dendritic cells via the PI3K/AKT pathway. *Human Immunol.* 2015;76(2/3):146-54.

60. Ajit J, Chen Q, Ung T, Rosenberger M, Kim J, Solanki A, et al. β -glucan induced trained immunity enhances antibody levels in a vaccination model in mice. *PloS One*. 2025;20(5):e0323376.
61. Guo L, Liu X, Su X. The role of TEMRA cell-mediated immune senescence in the development and treatment of HIV disease. *Front Immunol*. 2023;14:1284293.
62. Schrier SB, Hill AS, Plana D, Lauffenburger DA. Synergistic communication between CD4+ T cells and monocytes impacts the cytokine environment. *Sci Reports*. 2016;6(1):34942.
63. Cros J, Cagnard N, Woollard K, Patey N, Zhang SY, Senechal B, et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity*. 2010;33(3):375-86.
64. Varma TK, Lin CY, Toliver-Kinsky TE, Sherwood ER. Endotoxin-induced gamma interferon production: contributing cell types and key regulatory factors. *Clin Vac Immunol*. 2002;9(3):530-43.
65. Metzemaekers M, Vanheule V, Janssens R, Struyf S, Proost P. Overview of the mechanisms that may contribute to the non-redundant activities of interferon-inducible cxc chemokine receptor 3 ligands. *Front Immunol*. 2018;8:1970.
66. Soares E, Groothuisink ZMA, Boonstra A, Borges O. Glucan particles are a powerful adjuvant for the HBsAg, favoring antiviral immunity. *Mol Pharm*. 2019;16(5):1971-81.
67. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2035.
68. Persaud AT, Bennett SA, Thaya L, Burnie J, Guzzo C. Human monocytes store and secrete preformed CCL5, independent of de novo protein synthesis. *J Leukocyte Biol*. 2022;111(3):573-83.
69. Pradhan A, Avelar GM, Bain JM, Childers D, Pelletier C, Larcombe DE, et al. Non-canonical signalling mediates changes in fungal cell wall PAMPs that drive immune evasion. *Nat Commun [Internet]*. 2019 [citado 4 Dez 2021];10(1):5315. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31757950/>
70. Groom JR, Luster AD. CXCR3 in T cell function. *Experiment Cell Res*. 2011;317(5):620-31.
71. Callahan V, Hawks S, Crawford MA, Lehman CW, Morrison HA, Ivester HM, et al. The pro-inflammatory chemokines CXCL9, CXCL10 and CXCL11 are upregulated following SARS-CoV-2 infection in an AKT-dependent manner. *Viruses [Internet]*. 2021 [citado 27 Dez 2022];13(6):1062. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34205098/>

72. Narr K, Ertuna YI, Fallet B, Cornille K, Dimitrova M, Marx AF, et al. Vaccine-elicited CD4 T cells prevent the deletion of antiviral B cells in chronic infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(46):e2108157118.
73. Weisel FJ, Zuccarino-Catania GV, Chikina M, Shlomchik MJ. A temporal switch in the germinal center determines differential output of memory B and plasma cells. *Immunity*. 2016;44(1):116-30.
74. Golim MA, Falbo PVO, Braz AMM, Simões RP, Grotto RMT, Pegatin BF, et al. Could β -glucans enhance the immune response to SARS-CoV-2 vaccine by inducing trained immunity and boosting neutralizing antibody production? *Front Immunol*. 2026;17:1675094
75. Tellier J, Kallies A. Finding a home for plasma cells: a niche to survive. *Eur J Immunol*. 2014;44(8):2243-6.
76. Roth K, Oehme L, Zehentmeier S, Zhang Y, Niesner R, Hauser AE. Tracking plasma cell differentiation and survival. *Cytom Part A*. 2013;85(1):15-24.
77. Strickland M, Lee S, Neo SY, Balachander A, Low I, Mustafah S, et al. Mitochondrial dysfunction in CD4⁺ T effector memory RA⁺ Cells. *Biology*. 2023;12(4):597.
78. Jain A, Sturmlechner I, Weyand CM, Goronzy JJ. Heterogeneity of memory T cells in aging. *Front Immunol*. 2023;14:1250916
79. Derksen LY, Tesselaar K, Borghans JAM. Memories that last: dynamics of memory T cells throughout the body. *Immunol Rev*. 2023;316(1):38-51.
80. Akondy RS, Fitch M, Edupuganti S, Yang S, Kissick HT, Li KW, et al. Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination. *Nature*. 2017;552(7685):362-7.
81. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Ingestion of beta-glucans could stimulate longer-lasting cellular immunity upon administration of COVID-19 vaccines. *J Food Biochem [Internet]*. 2021 [citado 21 Jul 2025];45(11):13959. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34608650/>
82. Yin Z, Fujii H, Walshe T. Effects of active hexose correlated compound on frequency of CD4⁺ and CD8⁺ T cells producing interferon- γ and/or tumor necrosis factor- α in healthy adults. *Human Immunol*. 2010;71(12):1187-90.
83. Bax CE, Chakka S, Concha JSS, Zeidi M, Werth VP. The effects of immunostimulatory herbal supplements on autoimmune skin diseases. *J Am Acad Derm*. 2021;84(4):1051-8.