



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE**  
**CAMPUS ANÍSIO TEXEIRA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**



**AMANDA DOS SANTOS DE AMORIM**

**BIOMARCADORES E FATORES DE RISCO NA CONDIÇÃO PÓS-COVID:**  
**REVISÕES SISTEMATIZADAS DA LITERATURA**

**VITÓRIA DA CONQUISTA-BA**

**2025**

AMANDA DOS SANTOS DE AMORIM

**BIOMARCADORES E FATORES DE RISCO NA CONDIÇÃO PÓS-COVID:  
REVISÕES SISTEMATIZADAS DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de mestra em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Epidemiologia

Linha de pesquisa II: Promoção da saúde, prevenção e controle de doenças

Orientador: Prof. Dr. Márcio Vasconcelos Oliveira

VITÓRIA DA CONQUISTA-BA

2025

Biblioteca Universitária Campus Anísio Teixeira – SIBI/UFBA

A524

Amorim, Amanda dos Santos de.  
Biomarcadores e fatores de risco na condição Pós-COVID: revisões  
sistematizadas da literatura. / Amanda dos Santos de Amorim. -- Vitória da  
Conquista, BA: UFBA, 2025.  
96 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Vasconcelos Oliveira.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Coletiva) - Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em  
Saúde, 2025.

1. Síndrome de Pós-COVID-19 Aguda. 2. Biomarcadores. 3. Saúde  
Pública. I. Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em  
Saúde. II. Oliveira, Márcio Vasconcelos. III. Título.

CDU: 578.834(043.3)


# **Amanda dos Santos de Amorim**

## **“Biomarcadores e fatores de risco na Condição Pós-COVID: Revisões sistematizadas da literatura”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Epidemiologia. Linha de pesquisa: Promoção da saúde, controle e prevenção de doenças.


Aprovada em 19/09/2025

### **BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 **MARCIO VASCONCELOS OLIVEIRA**  
Data: 23/09/2025 08:25:25-0300  
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>


---

**Prof. Dr. Márcio Vasconcelos Oliveira (Orientador)**  
**Universidade Federal da Bahia - UFBA**

Documento assinado digitalmente  
 **FABRICIO FREIRE DE MELO**  
Data: 22/09/2025 20:15:06-0300  
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

---

**Prof. Dr. Fabrício Freire de Melo (Examinador Interno)**  
**Universidade Federal da Bahia - UFBA**

Documento assinado digitalmente  
 **MAURO FERNANDES TELES**  
Data: 22/09/2025 16:05:53-0300  
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

---

**Prof. Dr. Mauro Fernandes Teles (Examinador Externo)**  
**Centro Universitário de Excelência - UNEX**

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, José Fernando e Maria do Carmo, que me ensinaram desde cedo que a educação é a chave para transformar a vida. Foram eles que me mostraram que os sonhos valem a luta e que a persistência é sempre recompensada.

Ao meu irmão Thiago, cuja presença e carinho me lembram todos os dias do valor da família.

Ao meu esposo, Welton, meu amor, meu alicerce e porto seguro. Obrigada por segurar a minha mão em cada passo, acreditar em mim até quando eu mesma duvidei e me mostrar, com sua paciência e companheirismo, que nunca estou sozinha.

Aos meus avós, em especial à minha querida avó Zelita (*in memoriam*), que falava de mim e de minhas conquistas com os olhos brilhando de orgulho. Sua lembrança me aquece e continua a me impulsionar.

A todos os meus familiares e amigos, que de diferentes formas estiveram ao meu lado, oferecendo apoio, incentivo e palavras de encorajamento.

E dedico, ainda, este trabalho a todos aqueles que acreditam na ciência e lutam pelo fortalecimento do SUS — vocês são a razão pela qual sigo acreditando em um futuro mais justo, humano e solidário.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, razão maior da minha existência, por guiar meus passos, renovar minhas forças e me mostrar que, com fé, tudo é possível. Sem Ele eu nada seria, e a Ele devo todas as minhas conquistas.

Aos meus pais, José Fernando e Maria do Carmo, por me colocarem no caminho da educação e me ensinarem que o conhecimento é a maior herança que alguém pode deixar.

Ao meu irmão Thiago, pela torcida sincera e pela amizade que sempre me fortalece.

Ao meu esposo, Welton, meu companheiro de vida, pelo apoio incondicional, paciência e amor em cada etapa dessa caminhada.

Aos meus amigos, que com carinho, risadas e torcida tornaram o caminho mais leve e cheio de boas memórias, em especial a Elaine, Bruna, Nájla, Cássia, Jordana.

Aos meus colegas do mestrado, pela parceria, pelas trocas de experiências e pelo apoio mútuo que fez toda diferença nessa jornada.

Ao meu orientador, Professor Dr. Márcio Vasconcelos Oliveira, pela paciência, dedicação e maestria em cada orientação. Obrigada por me guiar com tanta generosidade e contribuir não apenas para a realização deste trabalho, mas também para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, pelo conhecimento compartilhado, pelos conselhos e pela inspiração que levarei para a vida.

Aos Professores Dr. Fabrício Freire de Melo e Dr. Mauro Fernandes Teles, que aceitaram gentilmente compor minhas bancas de qualificação e defesa, oferecendo contribuições que enriqueceram e abrilhantaram este trabalho.

A Evailson Porto e Caroline Tianeze, pela ajuda fundamental no desenvolvimento desta pesquisa, com generosidade e dedicação.

À FAPESB, pelo apoio financeiro.

Por fim, a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta caminhada — minha eterna gratidão.

**"Não temas, porque eu sou contigo; não te assombres, porque eu sou o teu Deus;  
eu te fortaleço, e te ajudo, e te sustento com a destra da minha justiça. Seja forte e  
corajoso." Isaias 41:10**

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 01. Variantes encontradas no Brasil até o ano de 2022.....	18
Figura 02. Estrutura viral do SARS-CoV-2 .....	19
Figura 3. Fluxograma da metodologia aplicada na revisão de Escopo.....	31
Figura 4. Fluxograma da metodologia aplicada na revisão sistemática com metanálise.....	32

### ARTIGO 01

Figura 01. Fluxograma PRISMA de seleção de estudos.....	40
---	----

### ARTIGO 02

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudo.....	59
Figura 2. Forest plot da SMD dos níveis séricos de IL-1 $\beta$ (a), IL-6 (b) e IL-8 (c) entre pacientes com CPC e indivíduos saudáveis.....	61
Figura 3 –Análise de subgrupo para os níveis de IL-1 $\beta$ .....	63
Figura 4 –Análise de subgrupo para os níveis de IL-6.....	64
Figura 5 –Análise de subgrupo para os níveis de IL-8.....	65



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura e definição da CPC.....	22
Tabela 2. Mecanismos que podem impulsionam a CPC.....	23

### ARTIGO 01

Tabela 01. Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos, segundo a classificação do Instituto Joanna Briggs.....	38
Tabela 02. Caracterização das publicações.....	41

### ARTIGO 02

Arquivo suplementar - Tabela 3. Avaliação crítica da qualidade metodológica usando a Escala de <i>Newcastle-Ottawa</i> .....	75
Arquivo suplementar - Tabela 4. Avaliação crítica da qualidade metodológica usando o <i>Checklist</i> do JBI.....	75
Arquivo suplementar - Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos .....	78
Arquivo suplementar - Tabela 2. Aspectos clínicos e laboratoriais dos estudos incluídos .....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANA</b>	Anticorpo antinuclear
<b>BVS</b>	Biblioteca virtual de saúde
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CEP</b>	Comitê de ética em pesquisa
<b>CPC</b>	Condição Pós-COVID-19
<b>COVID-19</b>	Doença causada pelo vírus SARS-CoV-2
<b>CXCL6</b>	Quimiocina C-X-C Motivo Ligante 6
<b>D-DÍMERO</b>	Produto da degradação da fibrina, marcador de trombose
<b>DECS</b>	Descritores em ciência da saúde
<b>ECA2</b>	Enzima conversora de angiotensina 2
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ensaio imunoenzimático)
<b>EMBASE</b>	Base de dados eletrônica da editora Elsevier
<b>HIV/AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida causada pelo vírus da imunodeficiência humana
<b>HMGB1</b>	High Mobility Group Box 1 (proteína)
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICTV</b>	Comitê Internacional de Taxonomia para Vírus
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 beta
<b>IL-2</b>	Interleucina 2
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-17</b>	Interleucina 17
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>INSS</b>	Instituto Nacional do Seguro Social
<b>JBÍ</b>	<i>Joanna Briggs Institute</i>
<b>OASISBr</b>	Plataforma de acesso a periódicos e bases de dados brasileiros
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde

<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>MESH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>MMP</b>	Metaloproteinases
<b>MPO</b>	Mieloperoxidase
<b>NICE</b>	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados
<b>NOS</b>	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (Escala Newcastle-Ottawa)
<b>PCC</b>	População, conceito e contexto
<b>PCr</b>	Proteína C reativa
<b>PECO</b>	População, exposição, comparação e desfecho
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse</i>
<b>PRISMA-ScR</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review</i>
<b>PROSPERO</b>	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
<b>PUBMED</b>	<i>Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>R</b>	Linguagem de programação estatística R
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> (Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2)
<b>SBE</b>	Saúde baseada em evidências
<b>SMD</b>	<i>Standardized Mean Difference</i> (Diferença Média Padronizada)
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TMPRSS2</b>	Serina protease-2 transmembrana
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>UTI</b>	Unidade de terapia intensiva
<b>VCAM-1</b>	Molécula de Adesão de Células Vasculares 1
<b>VEGF-A</b>	Fator de Crescimento Endotelial Vascular A
<b>vWF</b>	Fator de von Willebrand

## RESUMO

**Introdução:** A condição pós-COVID (CPC), também conhecida como COVID longa, refere-se à persistência de sinais e sintomas após a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Apesar de sua alta prevalência, ainda há lacunas relacionadas ao diagnóstico, acompanhamento e tratamento da CPC, especialmente no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), onde faltam políticas públicas e diretrizes clínicas específicas. Diante desse cenário, o presente trabalho teve como objetivo reunir e sistematizar evidências científicas e identificar potenciais biomarcadores e fatores de risco envolvidos na CPC, com foco em suas implicações clínicas e potencial aplicação na prática assistencial.

**Metodologia:** A pesquisa foi conduzida por meio de duas estratégias distintas e complementares. A primeira consistiu em uma revisão de escopo, que identificou e mapeou os principais biomarcadores clínicos e prognósticos descritos na literatura entre 2020 e 2024. A segunda foi uma revisão sistemática com metanálise, voltada à análise quantitativa da associação entre as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 e a CPC, além dos principais fatores de risco para a mesma.

**Resultados:** Na revisão de escopo os achados demonstraram a relevância de marcadores inflamatórios, endoteliais e autoimunes, com destaque maior para as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, entretanto, também foram relatados os seguintes marcadores: PCR, D-dímero, VEGF-A, MMPs, MPO, ANA e HMGB1. As interleucinas refletem uma resposta imunológica desregulada e sustentada, típica da CPC, exigindo maiores estudos. Já na revisão sistemática com metanálise os resultados demonstraram elevação significativa das interleucinas IL-6 (SMD = 0,84; IC 95%: 0,38–1,31) e IL-8 (SMD = 0,50; IC 95%: 0,02–0,98) em pacientes com CPC, sugerindo um estado inflamatório persistente e sustentado, enquanto a IL-1 $\beta$  apresentou apenas tendência de aumento, sem significância estatística. A análise de subgrupos indicou que idade avançada, gravidade da COVID-19 aguda e presença de comorbidades, como hipertensão e obesidade, estão associados a maiores níveis dessas interleucinas e ao risco aumentado de CPC. **Conclusão:** Os achados reforçam que a identificação e monitoramento de biomarcadores, especialmente IL-6 e IL-8, podem contribuir para o avanço da compreensão da CPC e fundamentar estratégias clínicas mais precisas. Embora ainda não possam ser considerados marcadores diagnósticos consolidados, sua relevância como candidatos promissores evidencia a necessidade de mais estudos clínicos e investimentos em pesquisas translacionais. A incorporação futura desses achados à rotina do SUS pode representar um passo importante no enfrentamento da forma longa no Brasil.

**Palavras-chave:** Condição Pós-COVID; biomarcadores; inflamação; revisão sistemática; revisão de escopo; saúde pública.

# BIOMARKERS AND RISK FACTORS IN POST-COVID CONDITION: SYSTEMATIZED LITERATURE REVIEWS

## ABSTRACT

**Introduction:** Post-COVID status (PCS), also known as long COVID, refers to the persistence of signs and symptoms after the acute phase of SARS-CoV-2 infection, significantly affecting the quality of life of affected individuals. Despite its high prevalence, gaps remain in the diagnosis, monitoring, and treatment of PCS, especially within the Unified Health System (SUS), where specific public policies and clinical guidelines are lacking. Given this scenario, this study aimed to gather and systematize scientific evidence and identify potential biomarkers and risk factors involved in PCS, focusing on their clinical implications and potential application in healthcare practice.

**Methodology:** The research was conducted using two distinct and complementary strategies. The first consisted of a scoping review, which identified and mapped the main clinical and prognostic biomarkers described in the literature between 2020 and 2024. The second was a systematic review with meta-analysis, focused on the quantitative analysis of the association between the interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-8 and CPC, as well as the main risk factors for it. **Results:** The scoping review's findings demonstrated the relevance of inflammatory, endothelial, and autoimmune markers, with a greater emphasis on the interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-8. However, the following markers were also reported: CRP, D-dimer, VEGF-A, MMPs, MPO, ANA, and HMGB1. Interleukins reflect a dysregulated and sustained immune response, typical of CPC, requiring further studies. The systematic review with meta-analysis demonstrated significant elevations in interleukins IL-6 (SMD = 0.84; 95% CI: 0.38–1.31) and IL-8 (SMD = 0.50; 95% CI: 0.02–0.98) in patients with CPC, suggesting a persistent and sustained inflammatory state, while IL-1 $\beta$  showed only an upward trend, without statistical significance. Subgroup analysis indicated that advanced age, severity of acute COVID-19, and the presence of comorbidities such as hypertension and obesity are associated with higher levels of these interleukins and an increased risk of CPC. **Conclusion:** The findings reinforce that the identification and monitoring of biomarkers, especially IL-6 and IL-8, can contribute to the advancement of understanding of CPC and support more precise clinical strategies. Although they cannot yet be considered established diagnostic markers, their relevance as promising candidates highlights the need for further clinical studies and investment in translational research. The future incorporation of these findings into the SUS routine may represent an important step in tackling the long form in Brazil.

**Keywords:** Post-COVID condition; biomarkers; inflammation; systematic review; scoping review; public health.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	12
<b>2. OBJETIVOS</b>	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b>	17
3.1 HISTÓRICO E PANORAMA ATUAL DA COVID-19	17
3.2 ESTRUTURA VIRAL E PATOGENICIDADE	19
3.3 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	20
3.4 CONDIÇÃO PÓS-COVID: DEFINIÇÃO E MECANISMOS ENVOLVIDOS	22
3.5 BIOMARCADORES E A CONDIÇÃO PÓS-COVID	25
3.6 FATORES DE RISCO DA CONDIÇÃO PÓS-COVID	27
3.7 A CONDIÇÃO PÓS-COVID NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE	28
<b>4. METODOLOGIA</b>	30
4.1 REVISÃO DE ESCOPO	30
4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE	31
<b>5. RESULTADOS</b>	33
5.1 ARTIGO 1	33
5.2 ARTIGO 2	54
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	82
ANEXO A – CRONOGRAMA	91
ANEXO B - COMPROVANTE DE REGISTRO NO PROSPERO DO ARTIGO 2	92
ANEXO C - COMPROVANTE DE ACEITE DO ARTIGO 1 A REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA	93
ANEXO D - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 A REVISTA EPIDEMIOLOGIA E SERVIÇOS DE SAÚDE	94

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na China, surgiu uma nova doença viral, a Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus da Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que rapidamente se espalhou pelo mundo, causando impactos, principalmente, na saúde e economia (Srivastava *et al.*, 2024).

A pandemia do COVID-19 tomou proporções importantes acometendo mais de 775 milhões de casos confirmados e mais de sete milhões de mortes relatadas globalmente desde o seu início (OMS, 2024). No Brasil, até o mês de junho de 2025, foram confirmados 39.283.197 casos, com 716.294 óbitos relatados à Organização Mundial de Saúde (OMS) (Brasil, 2025). Esse cenário teve um impacto direto no Sistema Único de Saúde (SUS), resultando no esgotamento dos leitos hospitalares, sobretudo Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), crescente filas de espera para atendimentos e procedimentos cirúrgicos, além da redução da atenção a outras doenças, especialmente as crônicas, dentre outros prejuízos (Bispo Júnior; Santos, 2021).

A COVID-19 é uma doença transmitida por gotículas respiratória, com período médio de incubação de 6,4 dias, podendo ter casos assintomáticos ou pré-sintomático, leves, moderados, graves e críticos (Maison *et al.*, 2025). Trata-se de uma doença que possui uma ampla variedade de manifestações clínicas, porém os achados mais comuns são febre, tosse, dispneia, cefaleia, fadiga, que pode evoluir para síndrome respiratória, sepse, falência de órgãos e a morte (Ochani *et al.*, 2021; Yüce; Filiztekin; Özkaya, 2021).

O SARS-CoV-2 tende a infectar principalmente as vias respiratórias, através da ligação de suas proteínas de superfície à Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), induzindo uma grande resposta inflamatória capaz de danificar as células pulmonares e diminuir a troca de oxigênio. Esse processo leva a morte do endotélio pulmonar, favorecendo a alta replicação viral, coagulação e hipóxia, resultando em um quadro de pneumonia (Gasmi *et al.*, 2025; Maison *et al.*, 2025).

A partir de 20 de maio de 2020, a atenção começou a se voltar para casos com persistência dos sintomas após a fase aguda da doença, primeiramente denominado "Covid longa" pela pesquisadora britânica Elisa Perego. Inicialmente, o termo foi empregado de forma vaga, sem uma definição precisa. Diante disso, órgãos de saúde pública ao redor do mundo passaram a oficializar nomenclaturas mais padronizadas, acompanhadas de definições mais específicas. (Filho; Lima, 2021).

A OMS e o Ministério da Saúde no Brasil optaram pelo termo “Condição Pós-COVID” (CPC) que abarca manifestações clínicas contínuas ou que se desenvolvem a partir de 4 semanas após a infecção inicial pelo SARS-CoV-2, com duração de pelo menos 2 meses, que não podem ser justificadas por um diagnóstico alternativo. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* [CDC]) dos Estados Unidos da América (EUA) continua a utilizar o termo inicial, “COVID longa”, sendo definido por uma condição contínua ou desenvolvida após a fase aguda da COVID-19, com duração mínima de 4 semanas (Brasil, 2023b).

Em dezembro de 2020 o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (*National Institute for Health and Care Excellence* [NICE]) do Reino Unido distinguiu os termos “COVID-19 sintomática contínua” e “Síndrome pós-COVID”, compreendendo sinais e sintomas persistentes não explicado por diagnóstico alternativo. O que diferencia os dois termos é o início, sendo o primeiro manifestações persistentes de 4 a 12 semanas, e o segundo a partir de 12 semanas após a COVID-19 aguda (Greenhalgh *et al.*, 2024).

A literatura registra que 5 a 50% dos indivíduos desenvolverão a CPC, podendo durar por mais de 18 meses, ademais, há dados relatando uma incidência cumulativa global de 400 milhões de indivíduos, o que se estima ter um impacto econômico anual de aproximadamente US\$ 1 trilhão — equivalente a cerca de 1% da economia global (Hastie *et al.*, 2022). Já um trabalho de revisão sistemática com metanálise, incluindo quase 1,7 milhão de indivíduos em todo o mundo, estimaram uma prevalência global de aproximadamente 0,43 (ou 43%) (Chen *et al.*, 2022). Ainda não há um protocolo padronizado para diagnóstico, tratamento e acompanhamento (Harriott; Ryan, 2024). Atualmente, o diagnóstico é baseado na anamnese dos sinais e sintomas, que abrangem uma ampla gama de manifestações clínicas.

As manifestações primárias incluem dificuldade de memória e concentração (“névoa cerebral”), tosse, dispneia, fadiga, cefaleia, taquicardia, entre outras, porém os acometidos podem apresentar consequências graves como miocardite, pancreatite, Acidente vascular cerebral (AVC), Síndrome de Guillain-Barré, etc. Diante dessa diversidade de manifestações, a CPC é considerada uma condição multissistêmica. (Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Srivastava *et al.*, 2024).

Suas repercussões são evidentes, impactando negativamente a capacidade funcional, a qualidade de vida e a economia, uma vez que, os acometidos podem ficar incapacitados de retornar ao trabalho devido a sintomatologia ou podem, em função do quadro, ter diminuição do rendimento laboral. Além disso, o aumento da demanda por



serviços de saúde sobrecarrega o sistema público, ampliando as desigualdades sociais. É válido ressaltar que os impactos da CPC não se limita ao campo da saúde e bem-estar, dada a sua prevalência e múltiplas manifestações clínicas, ela representa uma grave crise de saúde pública, ameaçando até o progresso da saúde global, incluindo os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (Al-Aly *et al.*, 2024).

Diversos fatores podem influenciar o desenvolvimento da CPC. Entre os fatores de risco mais indicados estão o sexo feminino, comorbidades preexistentes, idade >40 anos, índice de massa corporal (IMC) elevado, gravidade da infecção aguda, hospitalizações prolongadas, reinfecções sucessivas. Por outro lado, os fatores de proteção incluem a prevenção da infecção aguda por meio de medidas sanitárias e a vacinação contra a COVID-19 (Karuturi, 2023).

A patogênese da CPC ainda não foi elucidada, contudo, estudos recentes sugerem alguns mecanismos primários que a impulsiona, dentre eles estão evidências de um estado inflamatório prolongado, envolvendo inflamação endotelial, trombose imunológica e desregulação do sistema complemento, além disso há sugestões de uma persistência viral ou de suas proteínas. Outros trabalhos apontam mecanismos suplementares, incluindo disbiose intestinal, regulação negativa dos genes mitocondriais, disfunções autonômicas e endócrinas, sinalização neurológica alterada, desequilíbrio de serotonina no cérebro e a reativação do vírus Epstein-Barr ou outros herpesvírus (Bergantini *et al.*, 2024; Castanares-Zapatero *et al.*, 2022).

Para o primeiro momento da pandemia, pesquisadores do mundo todo se debruçaram no estudo da infecção aguda, principalmente no desenvolvimento de vacinas, que de fato, alterou sua morbimortalidade (Brasil, 2021). Atualmente as pesquisas estão mais direcionadas na busca dos mecanismos associados a CPC, nesse sentido estudos que envolvam a identificação e compreensão dos biomarcadores e fatores de risco são de fundamental importância e podem proporcionar o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes direcionadas aos acometidos da nova condição (Lin *et al.*, 2019).

Estudos para identificação de biomarcadores podem levar uma melhor compreensão da imunobiologia da CPC. Diversas pesquisas, com os mais variados delineamentos, têm mostrado uma elevação significativa em mais de 100 possíveis biomarcadores, sendo eles classificados como marcadores de estresse oxidativo, proteínas de fase aguda, marcadores vasculares, entretanto muitos estudos tem sido convergentes ao mostrar que as citocinas/interleucinas (IL), principalmente IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, tem uma melhor relação com a CPC (Lai *et al.*, 2023; Saito *et al.*, 2024).

Apesar da relevância, a ocorrência de CPC segue subestimada, já que até o momento a maioria dos estudos são relatos de manifestações clínicas, com tratamento sintomáticos e sem um diagnóstico preciso, apresentando lacunas que precisam ser preenchidas. Paralelo a estas questões estão a falta de testes durante a fase aguda, diminuição da vacinação, desassistência de pacientes e ausência de programas governamentais criados para a pós infecção viral, se transformando em empecilhos para prevenção da nova condição. Portanto, a CPC tem sido uma doença negligenciada, desmobilizada, estigmatizada e com restrição de acesso à saúde que notoriamente traz problemas sociais e afetará mais países subdesenvolvidos, contudo não se restringindo apenas a eles, uma vez que é um problema mundial (Diniz *et al.*, 2022; Jr; Novaes, 2024).

Além dos desafios diagnósticos e de tratamento, há um fator adicional de confundimento - os sintomas da CPC se sobrepõem aos de arboviroses e outras doenças virais, dificultando ainda mais sua identificação e manejo clínico. A similaridade de manifestações clínicas, como fadiga, cefaleia, dores musculares e comprometimentos neurológicos, é que torna essencial o desenvolvimento de métodos mais precisos para diferenciar essas condições (Souza; Leite; Rodrigues, 2024).

Diante disso, este trabalho teve como objetivo realizar revisões sistematizadas da literatura (2020-2025) sobre a relação entre biomarcadores e fatores de risco para a CPC, podendo servir como referência para orientar profissionais de saúde, aprimorar o diagnóstico e o cuidado clínico, além de contribuir para a melhoria da assistência aos pacientes no sistema público de saúde no manejo da CPC. Ademais, os achados deste trabalho podem auxiliar na mitigação dos impactos econômicos gerados pela nova condição, estimular novas pesquisas com abordagens específicas e auxiliar a formulação de políticas públicas mais eficazes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

- Identificar potenciais biomarcadores e fatores de risco envolvidos na Condição Pós-COVID.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Mapear, por meio de uma revisão de escopo, os principais biomarcadores da Condição Pós-COVID, destacando os mais prevalentes e influentes, bem como sua exequibilidade na prática clínica.
- Avaliar de forma sistemática os fatores de risco da Condição Pós-COVID e os biomarcadores selecionados da revisão de escopo.
- Analisar estatisticamente, por meio de metanálise, os dados referentes aos biomarcadores identificados nos artigos incluídos na revisão sistemática sobre a Condição pós-COVID.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 HISTÓRICO E PANORAMA ATUAL DA COVID-19

Em algum momento no final de 2019 surge um caso de pneumonia de etiologia incerta na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China. Tal doença, de origem desconhecida se espalhou rapidamente para a Tailândia em 13 de janeiro de 2020 e mais tarde para outras partes do Sudeste Asiático, seguido por países Europeus e Americanos. Mais tarde o Comitê Internacional de Taxonomia para Vírus (ICTV) nomeou SARS-CoV-2, que significa “Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2” e em 15 de janeiro de 2020, a OMS emitiu um alerta de preocupação internacional. No mesmo ano, em 11 de fevereiro, a OMS definiu a doença causada pelo SARS-CoV-2 como COVID-19. Um mês após ter sido nomeada, a COVID-19 tornou-se oficialmente uma pandemia, de acordo com a OMS (Chokroverty; Becker, 2022).

A origem do vírus ainda é incerta, mas acredita-se que tenha vindo de morcegos, afetando posteriormente humanos em um mercado úmido chamado *Huanan Seafood Wholesale Market* em Wuhan, na qual eram vendidos não apenas frutos do mar, mas também animais vivos, incluindo aves e animais selvagens, o fato é que questão de dias e meses a nova doença contaminou o mundo todo, tendo sua morbimortalidade alterada somente quando surgiu a vacina (Childs; Vearrier, 2021).

Embora há evidências genéticas sugestivas de que o SARS-CoV-2 se originou de animais, podendo ser classificada como zoonose, não há nenhuma conclusão sobre quando e onde o vírus entrou pela primeira vez em humanos, visto que alguns dos primeiros infectados não tinham ligação epidemiológica com o mercado de frutos do mar, sendo sugestivo que tal local pode não ter sido a fonte inicial de infecção humana (Hu *et al.*, 2021).

Desde seu início até a atualidade o mundo testemunhou situações desafiadoras com a COVID-19, principalmente devido a sua velocidade de contágio, que se deve a abundância de viagens internacionais e grandes aglomerados populacionais. A taxa de mortalidade, durante a pandemia, variou de 1 a 7% a depender de fatores como tempo de infecção confirmado, eficácia de testes, políticas locais de resposta pandêmica, idade populacional e comorbidades relatadas (Ceylan; Ozkan; Mulazimogullari, 2020).

Devido a COVID-19 ser transmitida por gotículas respiratória, contato próximo com pessoas infectadas e através de aerossóis em ambientes fechados, muitos países adotaram medidas de distanciamento social, uso de máscaras e álcool, higiene das mãos

e restrições de viagem como formas de controle, que se mostraram eficazes na redução da morbimortalidade, bem como a vacinação, introduzida em dezembro de 2020 em alguns países do mundo, porém essa medida só chegou ao Brasil no dia 17 de janeiro de 2021, que reduziu de forma drástica o quantitativo de casos e óbitos (Costa *et al.*, 2023).

Desde o início da pandemia as análises genéticas mostraram que o vírus sofreu algumas mutações, gerando variantes do SARS-CoV-2 (Figura 1). A disseminação das variantes reforçou a necessidade de respostas pandêmicas mais eficazes e coordenadas, uma vez que elas podem afetar transmissibilidade, gravidade da doença, eficácia da vacina e evasão imune (Holmes, 2024).

Afim de facilitar a compreensão e o acompanhamento das evoluções genéticas do SARS-CoV-2, as variantes foram classificadas, pela OMS (2025), em três categorias principais:

- I. Variantes sendo monitorada (VBM): traz um impacto a saúde pública, porém não representa alto risco para a população.
- II. Variantes de interesse (VOI): são causadoras de transmissão comunitária ou podem ser identificadas em vários países.
- III. Variantes de preocupação (VOC): são mais transmissíveis e provocam infecções mais graves de Covid-19, com menor efetividade dos tratamentos e/ou vacinas.

**Figura 1.** Variantes encontradas no Brasil até o ano de 2022

<b>Variante/sub-variante</b>	<b>Classificação atual</b>
Gamma, V3 ou P.1	VBM
Alpha, V1 ou B.1.1.7	VBM
Delta 21J ou B.1.617.2	VBM
Omicron 21K ou BA.1	VOC
Omicron 21L ou BA.2	VOC
Omicron 22A ou BA.4	VOC
Omicron 22B ou BA.5	VOC
Omicron 22E ou BQ.1	VOC
Omicron 22D ou BA.2.75	VOC
Omicron 22F ou XBB	VOC

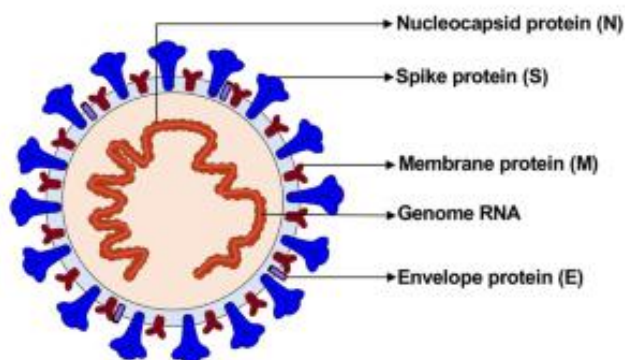
**Fonte:** FioCruz (2023)

No dia 05 de maio de 2023 a OMS marcou o “fim da pandemia” após três anos e três meses desde a adoção da emergência global. Entretanto, isso não significa que a doença foi erradicada, ela continua presente nos mais diversos países, agora com novas variantes do vírus, porém numa escala menor de prevalência. A pandemia trouxe diversas repercussões e impactos sociais, econômicos, políticos, culturais e históricos sem precedentes na história recente das epidemias (Silva, 2023).

### 3.2 ESTRUTURA VIRAL E PATOGENICIDADE

Até a atualidade 7 coronavírus foram descobertos, sendo eles HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2. Eles pertencem à ordem *Nidovirales* na família *coronaviridae*, que são divididas em subfamílias, *Coronavirinae* e *Torovirinae*. A subfamília *Coronavirinae* é ainda dividida em quatro gêneros: *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* e *Deltacoronavirus*. O SARS-CoV-2, pertencente ao gênero beta-coronavírus, e possui um RNA fita simples de sentido positivo e quatro proteínas principais de superfície (Figura 2): a proteína estrutural Spike (S), a proteína do Envelope (E), a proteína de Membrana (M), a proteína Nucleocapsídeo (N), cada qual com sua atribuição (Mohamadian *et al.*, 2021).

**Figura 2.** Estrutura viral do SARS-CoV-2



**Fonte:** Adaptado de Zhang *et al.*, 2021.

A proteína S é responsável pela entrada do vírus na célula-alvo, portanto, ela facilita a ligação do envelope viral aos receptores das células hospedeiras. Já a proteína M, sua promove a montagem e brotamento de partículas virais por meio da interação com as proteínas N e proteínas acessórias. A proteína N está presente no capsídeo e atua no empacotamento do genoma em partículas virais sendo envolvida no ciclo replicação. Por

fim, a proteína E, que é o menor componente na estrutura do SARS-CoV-2 tem a função de facilitar a produção, maturação e liberação de vírions (Uzunian, 2020).

A principal característica dos coronavírus é a presença da proteína S, porém essa proteína também pode ser encontrada nos vírus HIV, vírus influenza, paramixovírus e Ebola. Responsável pela transmissibilidade, ela reconhece e se liga ao receptor de superfície celular da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), por meio da L-catepsina e da serina protease-2 transmembrana (TMPRSS2) e inicia a entrada viral em pneumócitos tipo II no pulmão humano, através da fusão da membrana do vírus com a membrana celular da célula hospedeira. Uma boa interação entre o vírus e a célula hospedeira é fundamental para o início da doença e sua progressão. Portanto, a proteína S do SARS-CoV-2, é um alvo importante para o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (Shi *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 sofre mutações frequentes e as alterações na proteína Spike, principalmente, podem facilitar a infecção e reduzir a eficácia de vacinas e anticorpos. Já foram identificadas mais 13 mutações na proteína S. Algumas variantes, como Delta, tornaram-se mais agressivas, enquanto Ômicron se espalhou rapidamente com sintomas mais leves. Essas mudanças exigem vigilância contínua para adaptar vacinas e estratégias de controle, garantindo uma resposta eficaz à evolução do vírus (Wang *et al.*, 2020).

### 3.3 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

Após a proteína S adentrar na célula hospedeira, por meio de uma fusão de membranas, com a ECA-2, que é encontrada no sistema respiratório, trato gastrointestinal, coração e rins, o RNA viral é liberado na célula, que por sua vez é forçada a produzir mais cópias do vírus que são amplamente disseminadas no corpo. A partir desse processo o sistema imunológico começa a agir com a resposta imune inata e adaptativa. Como resultância do processo imunológico surgem as manifestações clínicas da doença (Primorac *et al.*, 2022).

De acordo com Parasher (2021) doença pode ser agrupada em quatro categorias ou estágios de gravidade:

- I. A primeira é assintomática, geralmente até 2 dias iniciais de infecção, com carga viral baixa, entretanto os indivíduos são altamente infecciosos. Nesta fase o vírus sofre replicação e propagação no trato respiratório superior.
- II. A segunda categoria possui como apresentação a doença leve, com manifestação de pouca sintomatologia (febre, mal-estar e tosse seca) e não ocorre necessidade

de internação. Nesta fase a resposta imune adaptativa começa a se desenvolver, com produção de anticorpos e linfócitos T para combater o vírus.

- III. No estágio 03, marcado pela doença moderada, há evidências de doença respiratória inferior durante avaliação clínica ou exame de imagem (vidro fosco) e que apresentam saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>)  $\geq 94\%$  em ar ambiente. Nesse estágio o vírus atinge os alvéolos prejudicando a hematose.
- IV. Já no último estágio ocorre a doença severa/crítica. Cerca de um quinto de todos os pacientes infectados progridem para esse estágio da doença que é caracterizada pela hipoxia, necessidade de unidade de terapia intensiva (UTI), síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico induzido por vírus, choque cardíaco, resposta inflamatória exagerada, doença trombótica e exacerbação de comorbidades subjacentes.

O papel exato da imunidade inata contra a COVID-19 não é totalmente compreendido, mas há evidências de elevação de várias citocinas inatas, incluindo fator estimulador de colônias de granulócitos, IP-10, TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$  e IL-6, IL-8, então a COVID-19 é considerada uma doença mediada por citocinas. A grande quantidade de citocinas mobiliza várias células imunes, como por exemplo neutrófilos, macrófagos e células T do sangue para o sítio da infecção causando danos alveolares difusos, danos capilares e à barreira vascular e comprometimento de múltiplos órgãos (El Karoui; De Vriese, 2022).

Quanto a imunidade adaptativa fica por responsabilidade, principalmente, das células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, que tem o papel de secretar anticorpos específicos através da ativação das células B, matando as células infectadas pelos vírus. Com a progressão viral pode ocorrer uma redução de células T e um prolongamento da infecção. Quando os monócitos e neutrófilos chegam ao local da infecção há uma ativação novamente de outras cascatas de quimiocinas e citocinas, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL8, MCP-1, etc. intensificando o processo inflamatório (Duro *et al.*, 2023).

Em um estudo traçando o perfil das citocinas em pacientes graves revelou que os pacientes que foram a óbito exibiram níveis significativamente elevados de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TGF- $\beta$  e IFN- $\gamma$ , em relação aos pacientes sobreviventes. Corroborando com pesquisas anteriores, esses resultados indicam que a resposta imune da COVID-19 é desequilibrada, sendo conhecida como “tempestade de citocinas” e suas dosagens de classes e subclasses foram e tem sido avaliada como marcadores de prognóstico da



gravidade da COVID-19 e agora, com o prolongamento dos sintomas, a CPC, é necessário a continuação desses estudos (Lemos *et al.*, 2025).

### 3.4 CONDIÇÃO PÓS-COVID: DEFINIÇÃO E MECANISMOS ENVOLVIDOS

Apesar da OMS ter decretado o fim da pandemia do COVID-19, muitas pessoas ainda enfrentam suas consequências. Os sintomas persistentes, a qualidade de vida prejudicada e o sofrimento prolongado são características marcantes da CPC (Tebeka *et al.*, 2024).

Essa condição ainda não está completamente definida, apresentando lacunas que dificultam o avanço no diagnóstico e tratamento. A nomenclatura e a definição variam entre os diferentes órgãos de saúde pública, como ilustrado na Tabela 1, o que representa um desafio para a padronização clínica. Nesta dissertação, adotou-se o termo oficial utilizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

**Tabela 1.** Nomenclatura e definição da CPC

Órgão	Nome	Definição
OMS <sup>1</sup>	Condição Pós-COVID	Sintomas persistentes 3 meses após a infecção inicial, com duração de pelo menos 2 meses, sem outra explicação diagnóstica.
Ministério da Saúde do Brasil <sup>2</sup>	Condição Pós-COVID	Manifestações clínicas que continuam ou se desenvolvem 4 semanas ou mais após a infecção inicial, não explicada por um diagnóstico alternativo.
Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA <sup>3</sup>	COVID longo	Trata-se de uma condição crônica que ocorre após a infecção aguda, presente pelo menos 3 meses como um estado de doença contínuo, recorrente e remitante ou progressivo que afeta um ou mais órgãos.
Instituto Nacional de Saúde e Excelência	COVID-19 sintomático em andamento	Sintomas persistentes durante 4 a 12 semanas, após a fase aguda, não explicado por um diagnóstico alternativo.
Clínica do Reino Unido <sup>4</sup>	Síndrome pós-COVID-19	Manifestações clínicas que persistem por mais de 12 semanas após a COVID-19 aguda, não justificada por um diagnóstico alternativo.

**Fontes:** OPAS (2024)<sup>1</sup>; Brasil (2023a)<sup>2</sup>; Ely *et al.* (2024)<sup>3</sup>; Greenhalgh *et al.* (2024)<sup>4</sup>.

De acordo com a OMS, a CPC possui uma vasta gama de manifestações clínicas, o que prejudica o diagnóstico dos acometidos. Os sintomas mais comuns são fadiga, falta

de ar, tosse, dor (muscular, articular, torácica, de cabeça), alteração do olfato e do paladar, distúrbios de atenção, bem como ansiedade e depressão. Muitos autores relatam que o aparecimento da sintomatologia não depende da gravidade da fase aguda, além disso a duração exata de tal acometimento ainda é incerta, com estudos relatando até 6 meses e outros por mais de 18 meses (Lu *et al.*, 2024; Rosa-Souza *et al.*, 2024).

Alguns estudos sugerem que a CPC pode ser impulsionada por uma combinação de mecanismos primários e/ou suplementares, os quais são detalhados na Tabela 2. Esses mecanismos representam possíveis explicações à persistência dos sintomas e à progressão da condição, destacando a complexidade do seu desenvolvimento e os desafios para seu tratamento.

**Tabela 2.** Mecanismos que podem impulsionam a CPC

Mecanismo primário	Explicação	Exemplos de moléculas envolvidas
Persistência do vírus ou de seus componentes (Swank <i>et al.</i> , 2022)	O RNA viral ou proteína S pode persistir por muitas semanas no trato respiratório, sangue, neurônios de indivíduos que se recuperaram da fase aguda indicando que a ampla disseminação de diferentes sistemas de órgãos pode ocasionar respostas imunes repetidas e sustentadas levando a sintomas crônicos.	RNA viral, proteína Spike.
Mimetismo molecular (Monsalve <i>et al.</i> , 2025)	Ocorre quando os antígenos virais são semelhantes às proteínas do hospedeiro, desencadeando respostas imunes autorreativas contra os tecidos do hospedeiro, promovendo autoimunidade e inflamação sustentada.	Proteínas virais homólogas a proteínas do hospedeiro (ex.: miosina, anexina A2)
Resposta imune desregulada (Phetsouphanh <i>et al.</i> , 2022)	A CPC está associada a uma resposta imune desregulada, com inflamação crônica e ativação imunológica persistente. A disfunção de linfócitos e a presença prolongada de mediadores inflamatórios podem contribuir para sintomas duradouros.	Citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), IFN tipo I (IFN- $\beta$ ) e IFN tipo III (IFN- $\lambda$ 1), etc.
Desregulação do sistema do complemento (Cervia-Hasler <i>et al.</i> , 2024)	A ativação excessiva e descontrolada desse sistema pode contribuir para a persistência da inflamação e dos danos teciduais, levando a microtromboses, autoimunidade e disfunção endotelial.	Aumento de: C2, C5, C5bC6; Diminuição de: C7.

Inflamação endotelial e trombose imunológica (Turner <i>et al.</i> , 2023)	A inflamação endotelial na CPC contribui para disfunção vascular e persistência dos sintomas. A ativação imune excessiva pode levar à trombose imunológica, caracterizada por microcoágulos e disfunção da coagulação. Esses fenômenos prejudicam a oxigenação e a circulação. Assim, a disfunção endotelial e a hipercoagulação podem ser fatores centrais na persistência da doença.	Von Willebrand Factor (vWF), P-selectina, fibrinogênio, trobina, etc.
Mecanismo secundário	Explicação	Exemplo de moléculas envolvidas
Disbiose intestinal (Raj <i>et al.</i> , 2024)	Está associada à redução de bactérias benéficas e aumento de microrganismos inflamatórios, impactando a resposta imune sistêmica. Esse desequilíbrio favorece inflamação crônica e permeabilidade intestinal aumentada, permitindo a translocação de toxinas bacterianas.	Lipopolissacarídeo, ácidos graxos de cadeia curta (butirato), etc.
Reativação do vírus Epstein-Barr ou de outros vírus do herpes (Chen <i>et al.</i> , 2023)	Os mecanismos conhecidos de reativação de alguns vírus em cenários não-COVID incluem miRNAs hospedeiros/virais, outros genes virais, modificações de histonas, a resposta ao estresse celular e fatores de transcrição celular que se ligam a promotores virais, reativação mediada por citocina ou perda do controle imunológico.	
Sinalização neurológica disfuncional (Shahbaz <i>et al.</i> , 2025)	A regulação positiva de alguns genes ligados a respostas neuro inflamatórias, deficiências cognitivas e distúrbios hematopoiéticos, sugerindo distúrbios neurológicos e imunológicos contínuos em pacientes com CPC. Proteínas indicam dano à barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de toxinas e células imunes no cérebro.	Fezf2, BRINP2, HOXC12, MEIS2, ZFHX3, RELN, Citocinas pró-inflamatórias, etc.
Desequilíbrio de serotonina no cérebro (Wong <i>et al.</i> , 2023)	A infecção aguda e a inflamação induzida pelo INF-I reduzem a serotonina por meio de diminuição da absorção intestinal do precursor da serotonina triptofano; hiperativação plaquetária e trombocitopenia, que afeta o armazenamento de serotonina e aumento da sua rotatividade. Sua	Serotonina.

---

redução impede a atividade do nervo vago e prejudica as respostas fisiológicas impulsionando os sintomas persistentes.

---

**Fonte:** Autora (2025).

A CPC tornou-se um problema de saúde pública, e pouco se sabe sobre sua fisiopatologia, duração e fatores que podem levar a essa condição. Desse modo, diversos estudiosos se concentram para explicar a persistência ou o aparecimento desses sintomas que podem flutuar ao longo do tempo, dentre esses estudos para elucidar a fisiopatologia e propor medidas de diagnóstico e acompanhamento estão as pesquisas com biomarcadores (Schultheiß *et al.*, 2022).

### 3.5 BIOMARCADORES E A CONDIÇÃO PÓS-COVID

Um biomarcador (da junção marcador biológico) pode ser definido como qualquer parâmetro biológico que seja objetivamente mensurável e capaz de indicar um estado particular de um organismo, podendo está presente em processos fisiológicos, patológicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. A identificação desses candidatos pode ser obtida pelas mais diversas metodologias, dentre elas técnicas de análises clínicas e moleculares. A partir da identificação de biomarcadores, a suscetibilidade, diagnóstico, prognóstico e a predição de uma doença podem ser determinados com maior exatidão (Zamora-Obando *et al.*, 2022).

Células específicas, moléculas, genes, proteínas são exemplos dos mais variados biomarcadores. Eles podem ser categorizados em biomarcador de diagnóstico e prognóstico. Os de diagnóstico são utilizados para determinar a presença ou ausência da doença, já os de prognóstico determinam o risco de desenvolver determinada condição ou fornece informação sobre a evolução de saúde do paciente (Storch *et al.*, 2017).

A identificação de possíveis biomarcadores associados a CPC é fundamental para entender seus mecanismos subjacentes e apoiar um diagnóstico mais eficaz, além de uma terapia direcionada. Atualmente os estudos envolvendo possíveis biomarcadores na CPC estão estratificando-os em quatro grupos principais:

- I. Biomarcadores inflamatórios: indicadores biológicos que refletem a presença e a intensidade de processos inflamatórios no organismo. Ex. citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10), IFN- $\gamma$ , lactato desidrogenase (LDH) etc. (Yong *et al.*, 2023).

- II. Biomarcadores vasculares: indicam alterações ou danos nos vasos sanguíneos. Ex. Endocan (ESM-1), endotelina-1 (ET-1), D-dímero, molécula de adesão de células vasculares 1 (VCAM-1), fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) etc. (Haffke *et al.*, 2022).
- III. Marcadores de estresse oxidativo: indicadores que refletem o desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes (radicais livres e espécies reativas) e a capacidade do organismo de neutralizá-los por meio de sistemas antioxidantes. Ex. ácido tiobarbitúrico (TBARS), coenzima Q10, etc. (Vazquez-Agra *et al.*, 2022).
- IV. Proteínas de fase aguda: proteínas cujas concentrações plasmáticas aumentam ou diminuem significativamente logo após um evento inflamatório. Ex. PCr, ferritina, etc. (Tsilingiris *et al.*, 2023).

Com base nesses estudos, é possível perceber que existem diversos possíveis biomarcadores associados à condição investigada. No entanto, para que tenham aplicabilidade clínica, é essencial identificar aqueles que possam ser incorporados de forma viável à prática clínica pública. Entre os diferentes tipos de biomarcadores analisados, os inflamatórios se destacam como os mais consistentes com a hipótese de desregulação imunológica, sugerindo um papel central na fisiopatologia da doença e reforçando sua relevância para futuras abordagens diagnósticas e terapêuticas.

Entre os biomarcadores inflamatórios mais investigados na CPC, destacam-se as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, que desempenham papéis centrais na resposta imune inata e adaptativa. A IL-1 $\beta$  é uma citocina pró-inflamatória fundamental na ativação de processos de febre, dor e inflamação sistêmica, frequentemente associada a dano tecidual persistente e à ativação contínua do inflamassoma. Estudos apontam que níveis elevados de IL-1 $\beta$  em indivíduos convalescentes podem contribuir para sintomas como fadiga, dor musculoesquelética e manifestações neurocognitivas, sugerindo que a manutenção de sua atividade está relacionada à perpetuação da inflamação crônica (Schultheiß *et al.*, 2022).

A IL-6 tem sido consistentemente reportada como um dos principais marcadores inflamatórios na COVID-19 aguda e também em sua fase pós-infecciosa. Trata-se de uma citocina pleiotrópica que atua tanto na resposta inflamatória quanto no metabolismo e na regulação imunológica. Níveis persistentemente elevados de IL-6 após a fase aguda foram associados a maior risco de sequelas cardiovasculares, respiratórias e psiquiátricas, reforçando seu potencial como marcador de prognóstico na CPC (Phetsouphanh *et al.*, 2022; Yong *et al.*, 2023). Já a IL-8, conhecida como um potente quimioatraente de

neutrófilos, desempenha papel central na lesão endotelial e na formação de microtrombos. Sua persistência em concentrações aumentadas pode estar relacionada a sintomas de dispneia, intolerância ao exercício e fadiga prolongada, reforçando a hipótese de que a ativação neutrofílica sustentada contribui para o quadro clínico da condição (Perico *et al.*, 2021; Su *et al.*, 2022).

Para além disso, esses estudos preliminares já começam a ajudar a entender quais os grupos mais afetados e suas principais características, sendo importante para apoiar um melhor manejo clínico e como consequência do processo uma melhoria na qualidade de vida dos acometidos.

### 3.6 FATORES DE RISCO DA CONDIÇÃO PÓS-COVID

Muitos estudos tem demonstrado que a CPC apresenta uma ampla gama de apresentações de forma longa, sendo assim ela pode afetar os indivíduos em termos de diferentes manifestações e janelas de tempo tendo como consequência a diminuição da qualidade de vida e impactos econômicos (Moy *et al.*, 2022). Portanto, a identificação de preditores dessa nova condição pode trazer um aprimoramento do cuidado.

Nesse viés, já de conhecimento que doenças subjacentes, como por exemplo doenças cardiovasculares, pulmonares, diabetes e doenças renais foram identificadas como poderosos fatores associados a um maior risco de desenvolver a CPC, como apontado em análises multivariadas de um estudo de coorte prospectivo no Irã. Além disso, também se identificou que ter um quantitativo maior de sintomas durante a fase aguda, pode ser um fator de risco significativo para a forma longa. Contudo, uma maior gama de manifestações clínicas na COVID aguda pode resultar em casos mais graves, que desencadeia uma resposta imunológica grave e ativação de citocinas resultando em sequelas duradouras (Sadat Larijani *et al.*, 2022).

Embora a CPC seja relatada como complexa, os estudos tem sido convergentes ao identificar que há uma associação significativa entre sexo feminino como fator de risco. Levando em consideração a dinâmica do sistema imunológico, as mulheres têm uma resposta imune mais forte do que os homens devido a fatores genéticos e hormonais, portanto, sua produção de marcadores inflamatórios e anticorpos são mais potentes que os homens, sendo assim, os estudos mostram que as taxas de mortalidade pelo COVID-19 são menores no sexo feminino, em contrapartida que essa resposta pode causar o surgimento da forma longa (Moy *et al.*, 2022; Müller *et al.*, 2023).

Em relação a faixa etária os estudos tem apontado que idades mais avançadas há um maior risco de desenvolver a CPC, sendo que a maior prevalência ocorre em idades acima dos 30-60 anos. Acredita-se que, o principal motivo para esse achado é que com o aumento da idade há um maior risco de doenças subjacentes e um enfraquecimento no sistema imune e como consequência o desenvolvimento da COVID longa. Também já se espera que o habito de fumar seja um fator de risco, uma vez que induz lesão pulmonar danificando os tecidos respiratórios (Su *et al.*, 2024).

Outro fator de risco importante é o Índice de Massa Corpórea (IMC), que aponta que indivíduos obesos tem um maior risco de desenvolver a CPC, sendo explicado pelas modificações imunológicas, com uma maior amplificação do estado imune desregulado, modificações metabólicas e uma maior geração de estresse oxidativo e hormonais ocasionados pela obesidade (Lapa *et al.*, 2023).

Notavelmente, os estudos mostram que fatores como idade, sexo, tabagismo, IMC, doenças subjacentes, gravidade da COVID aguda são potenciais preditores de COVID longa. Nesse sentido, identificar os grupos de risco pode ajuda a direcionar ações preventivas e diagnóstico precoce, permitindo a personalização de tratamentos e acompanhamento mais rigoroso. Além disso, identificar fatores associados ajuda a estimar a carga de casos futuros e planejar alocação de recursos, incluindo clínicas especializadas e serviços de reabilitação.

### 3.7 A CONDIÇÃO PÓS-COVID NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE

O prolongamento da sintomatologia da CPC deixa marcas na vida dos acometidos, isso porque afeta em larga escala a qualidade de vida e economia dos mesmos. A natureza prolongada e debilitante da condição pode resultar em incapacidades e dificuldades, dentre elas sentimentos que levam a ansiedade e depressão, o não retorno as atividades laborais e exigem cuidados multidisciplinares, incluindo reabilitação e suporte de saúde mental. Em um estudo transversal que avaliou a qualidade de vida em 179 pacientes com CPC, concluiu-se que mais da metade apresentavam a persistência  $\geq 3$  sintomas com associação significativa a diminuição da qualidade de vida (Cázares-Lara *et al.*, 2025).

Estudos já demonstraram que durante o curso da pandemia houve um impacto substancial no sistema previdenciário brasileiro com aumento na demanda por benefícios previdenciários e assistenciais, revelando um aumento de 2019 para 2020, de 29%, sendo assim mais pessoas buscaram auxílio-doença, aposentadorias, seguro-desemprego, entre outros, sobrecarregando o sistema. Atualmente, com o surgimento da continuação de

sintomas da COVID-19, o Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) já determinou que as pessoas com CPC que ficaram com sequelas, sejam elas temporárias ou permanentes, podem receber benefícios previdenciários impondo novos desafios financeiros e sustentabilidade do sistema (Contábeis, 2022; Silva; Camargo, 2023).

Uma questão discutida atualmente é a associação da CPC com as vulnerabilidades sociais relacionado ao status socioeconômico, composição familiar e deficiências. As pessoas com a CPC que possuem essas vulnerabilidades necessitam de uma atenção maior, principalmente porque nelas há um maior risco de desenvolver e sustentar sintomas depressivos pós-infecção por COVID-19 pode estar associado a fatores sociais e econômicos. É evidente que a pandemia do COVID-19 destacou ainda mais as desigualdades estruturais/disparidades de saúde no bem-estar de populações marginalizadas socialmente vulneráveis e a CPC dá continuidade a esse status. Portanto, é necessário medidas e estudos que minimizem esses impactos (Menzies *et al.*, 2024).

As recomendações para o tratamento da CPC incluem intervenções de reabilitação pulmonar, cardiovascular, musculoesquelética, neurológica e psicológica, dependendo das necessidades particulares de cada indivíduo, incluindo equipe multidisciplinar. Entretanto, nem todas as pessoas possuem condições financeiras para pagar convênios médicos que cobrem essas demandas, sendo necessário esperar longas filas no SUS, gerando possíveis complicações e aumento de demandas (Svensson *et al.*, 2024).

As descobertas, principalmente relacionadas a fisiopatologia e diagnóstico da CPC, podem ser úteis para o planejamento e a política de saúde, aprimorando a condução, logística operacional e o cuidado a esses pacientes. Dessa forma é possível minimizar os impactos no âmbito da qualidade de vida e na economia, visto que os mais acometidos com a CPC são adultos em idade produtiva, e essas pessoas tem uma tendencia em reduzir a produtividade, devido às limitações na execução de tarefas diárias e no cumprimento de responsabilidades de trabalho, ou diretamente atribuíveis ao aumento do absenteísmo e à redução das horas de trabalho (Nurchis *et al.*, 2024).

Portanto, é evidente que as lacunas das multifacetadas da CPC devem ser preenchidas, com a ajuda de pesquisas, pois há uma necessidade de evidências mais abrangentes sobre o fardo epidemiológico e econômico da CPC e a identificação de intervenções eficazes de políticas de saúde, nesse sentido, o estudo de possíveis biomarcadores, que possam ser incorporados no sistema público de saúde torna-se de grande valia, afim de diagnosticar, tratar e acompanhar os acometidos em tempo oportuno, além disso, os fatores associados podem melhor direcionar o foco as pessoas mais vulneráveis.



## 4. METODOLOGIA

A revisão da literatura assume uma importante função de propiciar o encontro de pesquisas similares, fornecendo uma análise de evidências e uma linha de raciocínio a cerca de um determinado tema, contribuindo com o avanço científico (Dorsa, 2020).

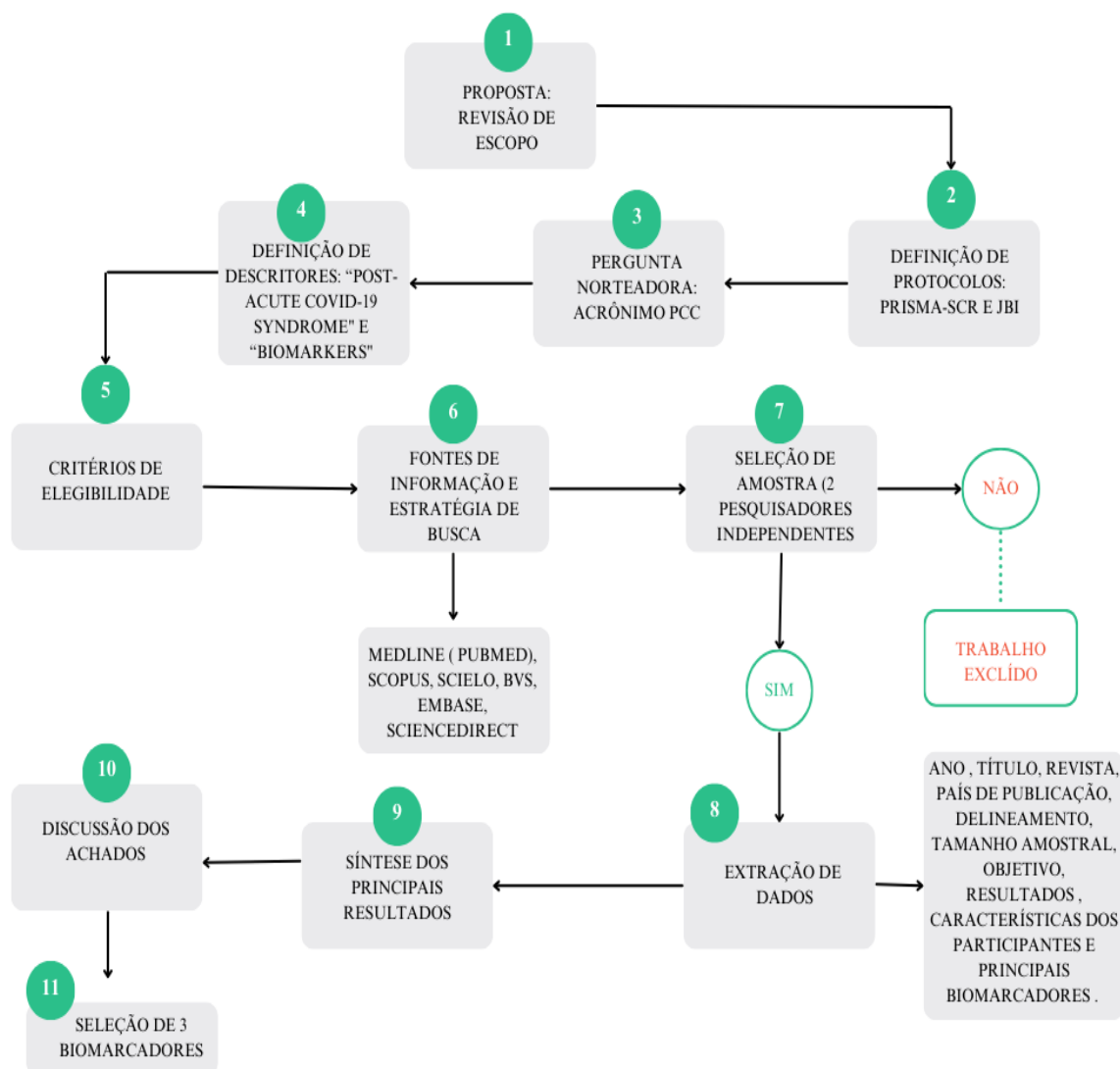
Partindo desse pressuposto, a metodologia da presente dissertação, cujo cronograma de desenvolvimento está disponível no anexo A, consiste em pesquisa bibliográfica estruturada e sistematizada em duas etapas distintas e complementares. Primeiramente, foi realizada uma Revisão de Escopo, e com base nos achados dessa primeira etapa, foi conduzida uma Revisão Sistemática com Metanálise. Essa abordagem sequencial permitiu um aprofundamento progressivo da análise, garantindo maior rigor metodológico e contribuindo para a consolidação do conhecimento na área.

Vale ressaltar que este estudo não envolve a realização de testes em humanos e está em conformidade com as diretrizes da Resolução nº 510/2016, não sendo necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Brasil, 2016).

### 4.1 REVISÃO DE ESCOPO

A revisão de escopo possui a importante função de mapear a literatura acerca dos principais estudos sobre um determinado tema e identificar lacunas no conhecimento, sem profundidade analítica, mas orientando a prática da saúde baseada em evidências (SBE), podendo embasar revisões sistemáticas ou estudos experimentais mais aprofundados. Em suma, ela estrutura o conhecimento existente, promove a construção de novas teorias e métodos (Coelho *et al.*, 2021).

A fim de responder o primeiro objetivo específico, na revisão foi utilizado os principais estudos observacionais analíticos com a finalidade de determinar os possíveis biomarcadores encontrados nos estudos científicos. Nesse sentido, esta revisão foi embasada por um protocolo e diretrizes, afim de garantir a transparência e reprodutibilidade e pelo seguinte questionamento: Quais os biomarcadores encontrados na literatura que podem ser úteis para apoiar o diagnóstico e manejo clínico das pessoas com condição pós-Covid? A Figura 3 apresenta um fluxograma síntese da metodologia aplicada na revisão de Escopo. A metodologia completa poderá ser lida na seção de resultados.

**Figura 3.** Fluxograma da metodologia aplicada na revisão de Escopo

**Fonte:** Autora (2024).

## 4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

A partir da revisão de Escopo, identificou-se três biomarcadores que podem ser exequíveis na prática clínica. Afim de estudá-los com maior profundidade, objetivando reunir e sintetizar todas as evidências disponíveis, e analisar estatisticamente a associação dos três marcadores biológicos com a Condição Pós-COVID, bem como fatores associados a perpetuação dos sintomas se fez necessário a construção de uma revisão sistemática com metanálise, respondendo assim aos dois últimos objetivos específicos.

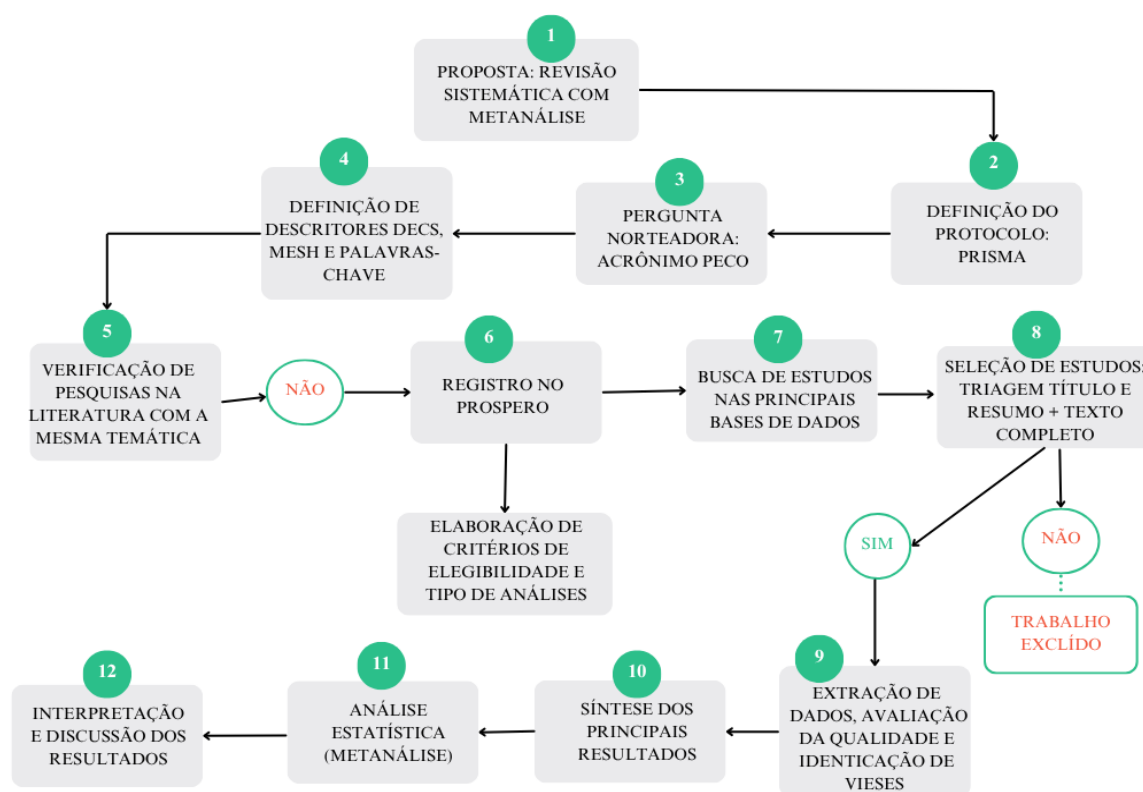
O objetivo da sistematização é reduzir possíveis vieses que ocorreriam em uma revisão não-sistemática. Já a metanálise é o método estatístico utilizado na revisão

sistemática que integra os resultados dos estudos incluídos e aumenta o poder estatístico da pesquisa primária. Trata-se de um trabalho com metodologia rigorosa e essencial para a SBE, pois sintetiza quantitativamente os resultados de múltiplos estudos avaliando a eficácia de uma intervenção ou associação de variáveis (Sousa; Ribeiro, 2009).

Dentre seus principais benefícios estão auxiliar no desenvolvimento de diretrizes clínicas e políticas públicas ao consolidar evidências sobre o que é eficaz e seguro, permite a análise de subgrupos e a identificação de fatores que podem modificar o efeito das intervenções, oferecendo insights sobre populações específicas e fornece uma síntese abrangente do conhecimento disponível, ajudando pesquisadores e gestores a evitarem estudos redundantes e a focarem em lacunas relevantes (Atallah; Castro, 1997).

A revisão sistemática com metanálise, registrada no PROSPERO (Anexo B), foi definida por um problema de pesquisa formulada usando o acrônimo PECO, a saber “Existem diferenças nos níveis das interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 entre pacientes com CPC e indivíduos saudáveis?” e “Quais são os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da CPC?”. A Figura 4 apresenta um fluxograma síntese da metodologia aplicada na revisão de Sistemática com metanálise. A metodologia completa poderá ser lida na seção de resultados.

**Figura 4.** Fluxograma da metodologia aplicada na revisão sistemática com metanálise



**Fonte:** Autora (2025)

## 5. RESULTADOS

### 5.1 ARTIGO 1

#### **INSIGHTS SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS NA CONDIÇÃO PÓS-COVID: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

#### **INSIGHTS ON BIOLOGICAL MARKERS IN POST-COVID CONDITION: A SCOPE REVIEW**

#### **INFORMACIÓN SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA CONDICIÓN POST-COVID: UNA REVISIÓN DEL ALCANCE**

Amanda dos Santos de Amorim (Universidade Federal da Bahia– Brasil / E-mail: aamorimbiomed@gmail.com / ORCID: 0009-0001-9186-1142)

Evailson Ferreira Porto (Universidade Federal da Bahia– Brasil / E-mail: evailsonporto@gmail.com / ORCID: 0009-0005-2559-5148)

Márcio Vasconcelos Oliveira (Universidade Federal da Bahia– Brasil / E-mail: marciomvof@gmail.com / ORCID: 0000-0002-8959-0478)

## **RESUMO**

A condição pós-COVID (CPC) é caracterizada pela persistência de sintomas após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2. Esta revisão de escopo teve como objetivo identificar e reunir evidências científicas sobre biomarcadores associados à CPC, visando esclarecer sua fisiopatologia e apoiar o diagnóstico e manejo clínico. A busca sistemática foi realizada em seis bases de dados (PubMed, Scopus, SciELO, BVS, Embase e ScienceDirect), selecionando artigos originais publicados entre maio de 2020 e abril de 2024. Foram incluídos estudos observacionais que investigaram biomarcadores clínicos e prognósticos em pacientes com CPC. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 estudos foram selecionados. Os biomarcadores mais frequentemente relatados foram as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, interleucinas associadas à inflamação persistente e disfunção imunológica. Outros marcadores relevantes incluíram D-dímero, proteína C reativa (PCR), VEGF-A e metaloproteinases. Os resultados reforçam que os biomarcadores inflamatórios desempenham papel essencial na caracterização e monitoramento da CPC. Conclui-se que a identificação de biomarcadores acessíveis e integráveis à prática clínica pode auxiliar na elaboração de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes.

**Palavras-chave:** Biomarcadores; COVID longa; Inflamação; Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda.

\*Este artigo foi submetido e aceito pela Revista Ciência & Saúde Coletiva. A comprovação do aceite está disponível no Anexo C. O artigo está disponível online em: <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/insights-sobre-marcadores-biologicos-na-condicao-poscovid-uma-revisao-de-escopto/19781>

## ABSTRACT

Post-COVID condition (PCC) is characterized by the persistence of symptoms following acute SARS-CoV-2 infection. This scoping review aimed to identify and compile scientific evidence on biomarkers associated with PCC to elucidate its pathophysiology and support clinical diagnosis and management. A systematic search was conducted in six databases (PubMed, Scopus, SciELO, BVS, Embase, and ScienceDirect), selecting original studies published between May 2020 and April 2024. Observational studies investigating clinical and prognostic biomarkers in PCC patients were included. After applying eligibility criteria, 10 studies were selected. The most frequently reported biomarkers were interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-8, proteins associated with persistent inflammation and immune dysfunction. Other relevant markers included D-dimer, C-reactive protein (CRP), VEGF-A, and matrix metalloproteinases. Results highlight that inflammatory biomarkers play a key role in characterizing and monitoring PCC. It is concluded that identifying accessible biomarkers, easily integrated into clinical practice, can aid in developing more effective diagnostic and therapeutic strategies.

**Keywords:** Biomarkers; Long COVID; Inflammation; Post-Acute COVID-19 Syndrome.

## RESUMEN

La condición post-COVID (CPC) se caracteriza por la persistencia de síntomas tras la infección aguda por SARS-CoV-2. Esta revisión de alcance tuvo como objetivo identificar y recopilar evidencia científica sobre biomarcadores asociados con la CPC, con el fin de esclarecer su fisiopatología y apoyar el diagnóstico y manejo clínico. Se realizó una búsqueda sistemática en seis bases de datos (PubMed, Scopus, SciELO, BVS, Embase y ScienceDirect), seleccionando estudios originales publicados entre mayo de 2020 y abril de 2024. Se incluyeron estudios observacionales que investigaron biomarcadores clínicos y pronósticos en pacientes con CPC. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 10 estudios. Los biomarcadores más frecuentemente reportados fueron las interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, proteínas asociadas con inflamación persistente y disfunción inmunológica. Otros marcadores relevantes incluyeron D-dímero, proteína C reactiva (PCR), VEGF-A y metaloproteinasas. Los resultados destacan que los biomarcadores inflamatorios desempeñan un papel clave en la caracterización y el monitoreo de la CPC. Se concluye que la identificación de biomarcadores accesibles e integrables en la práctica clínica puede contribuir al desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas más eficaces.

**Palabras clave:** Biomarcadores; COVID largo; Inflamación; Síndrome Post-Agudo COVID-19.

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi identificado em Wuhan, China um novo tipo de vírus CoV, mais tarde nomeado de SARS-CoV-2<sup>1</sup>. O que era apenas um surto transformou-se em uma pandemia, de fácil disseminação pessoa a pessoa, que disparou o alarme em todos os países do mundo, sendo relatado como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, sendo o agravo denominado COVID-19<sup>2</sup>.

Após entrar no organismo, o vírus se replica e forma novos vírions com capacidade de infectar diversas células humanas, porém eles apresentam maior tropismo pelas células pulmonares, sendo a pneumonia é um achado clínico primário em pacientes com COVID-19<sup>3</sup>. A infecção do COVID-19 pode levar a uma resposta imune desregulada, com uma hiperinflamação conhecida como “tempestade de citocinas”, que em alguns casos apresenta dano tecidual considerável e um desfecho desfavorável<sup>4</sup>.

Apesar da COVID-19 ter se disseminado de forma rápida, a doença aguda pode ser branda na maioria dos pacientes e não ocorrer o desfecho óbito. Um dado importante é que 20 a 90% desses pacientes apresentam continuação ou o desenvolvimento de novos sintomas 4 semanas ou mais após a infecção inicial por SARS-CoV-2, com duração de pelo menos 2 meses sem diagnóstico alternativo<sup>5</sup>. Tal condição é apresentada na literatura como “COVID-longa”, “Síndrome Pós-COVID aguda”, dentre outros sinônimos. No entanto, muitos autores e a Organização Mundial de Saúde (OMS), optaram por padronizar como “Condição pós-COVID” (CPC) que abarca uma gama de manifestações clínicas que é diagnosticada por meio de exclusão<sup>6</sup>.

A CPC é um problema cíclico, persistente e multifásico<sup>7</sup>. Algumas instituições, como o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) do Reino Unido, Ministério da Saúde do Brasil, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e *US Department of Health and Human Services* classificam seus sintomas, de forma independente, conforme o sistema afetado. Portanto, manifestações clínicas como tosse, dispneia e taquicardia estão relacionadas ao sistema respiratório, já dor torácica, palpitação, coagulopatias são sintomas cardiovasculares, sendo os mais prevalentes a dificuldade de memória e concentração (“névoa cerebral”) e transtorno do sono, que estão relacionados ao sistema neurológico. De modo geral, tratam-se de manifestações incapacitantes que prejudicam a qualidade de vida da pessoa acometida<sup>6,8</sup>.

Mesmo com os avanços tecnológicos, a CPC ainda permanece enigmática com manifestações sintomáticas distintas e fisiopatologia multifacetadas. Atualmente,

diversos pesquisadores iniciaram uma busca por biomarcadores, através de estudos observacionais controlados, afim de tentarem preencher as lacunas para explicar a persistência ou o aparecimento desses sintomas que podem flutuar ao longo do tempo e apoiar o diagnóstico<sup>9</sup>.

Essas pesquisas já identificaram como biomarcadores úteis para CPC a Proteína C Reativa (PCr), D-dímero, Interleucina 6 (IL-6)<sup>10</sup>, Interleucina 17 (IL-17), Interleucina 2 (IL-2)<sup>11</sup>, Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e Interleucina 8 (IL-8)<sup>12</sup> que foram encontradas com níveis elevados para esses pacientes, corroborando com o perfil imunológico desregulado. No mesmo sentido aos estudos originais uma revisão de escopo realizada por Espín e colaboradores<sup>13</sup>, que incluiu um total de 23 estudos, apontou que os biomarcadores associados a CPC mais frequentes encontrados foram IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ . Contudo, estudos dessa natureza têm sido pouco explorados mesmo diante da sua importância que é apoiar pesquisas futuras através de um conjunto de saberes.

Dito isso, estudo dos biomarcadores associados à CPC pode desempenhar um papel fundamental na compreensão do curso da doença e até sugerir novos tratamentos e acompanhamento, através do apoio a diretrizes clínicas<sup>14,15</sup>. Dentro dessa intenção, é importante incentivar estudos que identifiquem e mapeiem essas evidências científicas por meio de uma avaliação ampliada.

Diante do exposto, a presente revisão de escopo tem como finalidade identificar e reunir evidências sobre biomarcadores candidatos presentes em pacientes com condição pós-COVID, de modo a promover um maior esclarecimento sobre a temática, bem como apoiar estudos futuros.

## 2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática do tipo revisão de escopo, que tem como característica principal mapear a literatura e sintetizar evidências de determinado assunto, de forma transparente e rigorosa<sup>16</sup>. Essa revisão foi desenvolvida com base no método de revisão proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)<sup>17</sup> e embasado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR), um roteiro norteador para construção da revisão de escopo<sup>18</sup>.

A pergunta de pesquisa foi construída a partir do acrônimo PCC: População – Pessoas com condição pós-COVID; Conceito – Perfil dos biomarcadores; Contexto – relação da condição pós-COVID com os biomarcadores disponíveis na literatura.

## 2.1 Critérios de elegibilidade dos estudos

Em relação aos tipos de estudos, foram incluídas publicações que trataram da investigação de biomarcadores clínicos e prognósticos, associados à Condição Pós-Covid, publicados em inglês, português e espanhol, a partir do período de 20 de maio de 2020 (quando o termo foi usado pela primeira vez) a abril de 2024 englobando artigos originais.

Foram incluídos estudos com delineamento de ensaio clínico, caso-controle, transversal, coorte, tipo retrospectivo e prospectivo, sendo excluídos artigos de revisão e metanálise, relatos de casos, teses, dissertações e estudos que não foram realizados em seres humanos.

Quanto aos tipos de participantes, optou-se por pacientes com condição pós-Covid-19, que são definidos como pessoas com persistência dos sinais e sintomas, não atribuíveis a diagnósticos alternativos, com duração média de dois ou três meses, após a Covid-19 aguda. Os estudos incluíram participantes sem comorbidades ou com comorbidades claramente descritas, desde que não comprometessem a interpretação dos resultados. Os trabalhos selecionados apresentam como intervenção medições únicas ou seriadas de biomarcadores para efeito de diagnóstico e/ou prognósticos, em sangue, soro, plasma ou urina em paciente com a condição Pós-Covid.

## 2.2 Fontes de informação e estratégia de busca

Para a estratégia de busca foram consultadas as bases de dados MEDLINE (via *United States National Library of Medicine* – PubMed), *Scopus* (via Portal CAPES), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Embase, *Scencedirect*, que foram avaliadas sistematicamente entre os dias 20 de março de 2024 à 19 de abril de 2024. Os artigos foram localizados pelos descritores MESH/DECS: “*Post-Acute COVID-19 Syndrome*” e “*Biomarkers*” atrelados aos booleanos (AND, OR) e alguns filtros disponíveis nas bases.

Nas buscas realizadas nas bases de dados, foram aplicados filtros específicos com o objetivo de refinar a seleção dos estudos incluídos. Na plataforma PubMed, utilizaram-se os filtros para tipo de estudo — ensaios e estudos clínicos —, restringindo-se apenas a estudos conduzidos em humanos. Na base Scopus, selecionaram-se artigos classificados como do tipo “artigo científico”, sendo obrigatória a presença do termo “Biomarkers” como palavra-chave. Na BVS, os filtros aplicados incluíram estudos cujo tema principal



fosse a COVID-19, com delimitação por tipo de estudo: prognóstico, fator de risco, diagnóstico, observacional, rastreamento, etiologia, guia de prática clínica e prevalência. Na Embase, as buscas foram refinadas com a inclusão dos termos “Long COVID” como palavras-chave, e a seleção se limitou a estudos do tipo caso-controle, clínicos ou longitudinais. Por fim, na plataforma *ScienceDirect*, foram selecionados exclusivamente artigos de pesquisa, escritos no idioma inglês.

### 2.3 Seleção de amostra

A fim de evitar possíveis vieses de seleção, dois autores (Amorim, A.S. & Porto, E.) avaliaram e selecionaram sistematicamente os artigos de forma independente. Posteriormente, foram verificados e excluídos os artigos duplicados, de forma manual, seguido da leitura e seleção dos resumos. Foram excluídos aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Por fim, foram lidos os textos completos dos artigos, selecionando os que atendiam aos critérios de inclusão. Em caso de dúvida ou discordância, foi considerada a opinião de um terceiro autor (Oliveira, M.V.) quanto à inclusão ou exclusão do estudo.

### 2.4 Processo de coleta dos dados e síntese dos resultados

As informações extraídas dos estudos incluíram: ano de publicação, título, periódico/revista, país de publicação, desenho do estudo, tamanho amostral, objetivo do artigo, síntese dos resultados da pesquisa, características dos participantes e principais biomarcadores encontrados. Sendo que essas informações foram agrupadas em uma tabela no Microsoft Excel. O nível de evidência, bem como grau de recomendação, categorizados conforme a classificação do JBI<sup>19</sup>, da versão do ano de 2019, apresentadas na tabela 01.

**Tabela 01:** Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos, segundo a classificação do Instituto Joanna Briggs

Nível de evidência	Grau de recomendação
Nível 01: Projetos experimentais	1.a – Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs)
	1.b – Revisão sistemática de ECRs e outros desenhos de estudo
	1.c – Ensaio clínico randomizado controlado
	1.d – Pseudo ensaio clínico randomizado controlado.
	2.a – Revisão sistemática de estudos quase experimentais

Nível 02: Projetos quase experimentais	2.b – Revisão sistemática de projetos de estudo quase experimentais e outros estudos inferiores 2.c – Estudo prospectivo controlado quase experimental 2.d – Pré-teste e pós-teste ou estudo de grupo controle histórico/retrospectivo 3.a – Revisão sistemática de estudos de coortes comparáveis 3.b – Revisão sistemática de coortes comparáveis e outros desenhos de estudo de menor evidência
Nível 03: Projetos analíticos observacionais	3.c – Estudo de coorte com grupo controle 3.d – Estudo caso controle 3.e – Estudos observacionais sem um grupo controle
Nível 04: Projetos descritivos observacionais	4.a – Revisão sistemática de estudos descritivos 4.b – Estudo transversal 4.c – Séries de casos 4.d – Estudo de caso
Nível 05: Opinião de especialista e pesquisa de bancada	5.a – Revisão sistemática de opinião de especialistas 5.b – Consenso de especialistas 5.c – Pesquisa de bancada/opinião de um especialista

**Fonte:** JBI (2019).

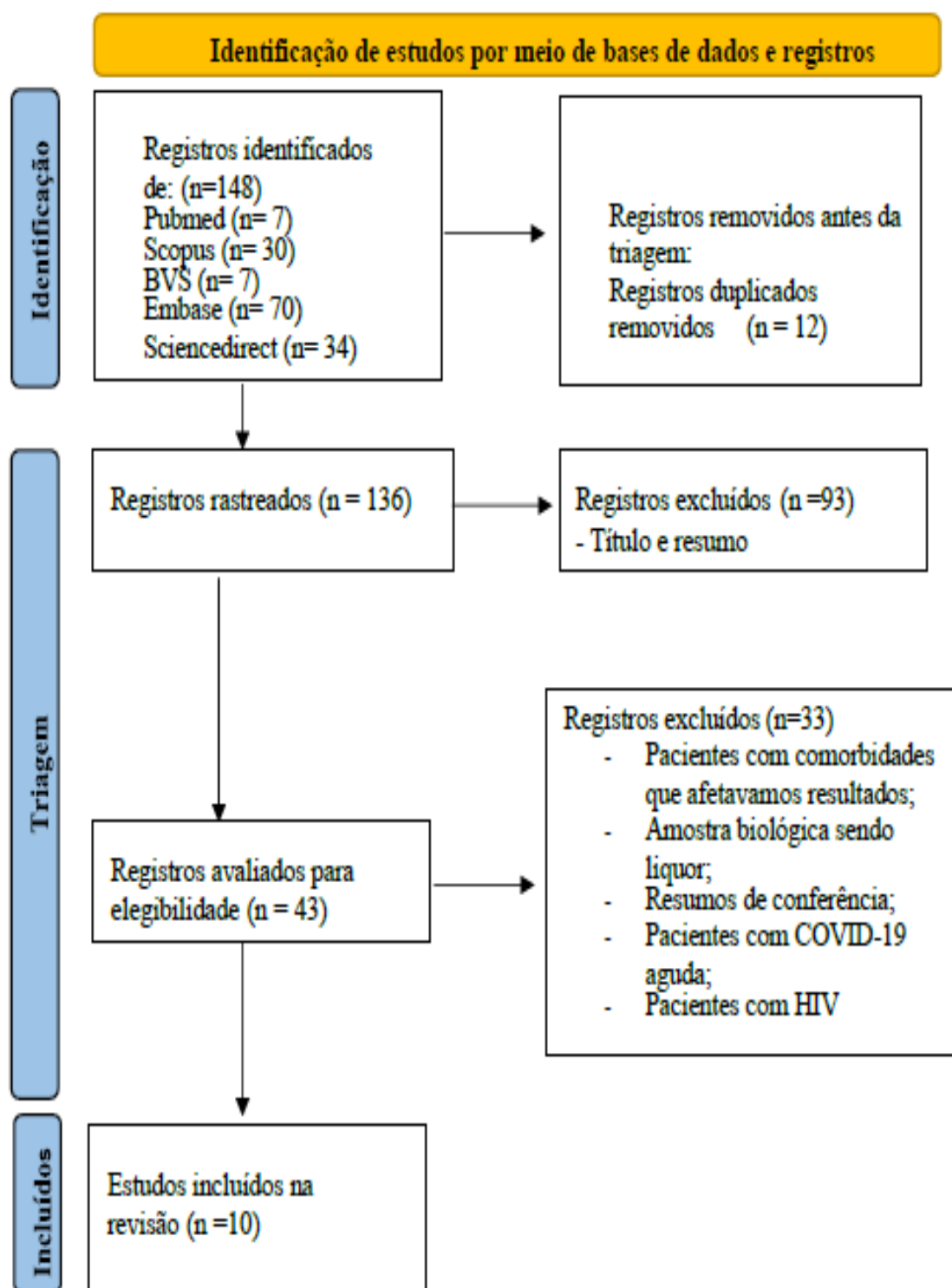
### 3 RESULTADOS

Após a aplicação das palavras-chave e filtros de pesquisa, foram encontrados 148 artigos, que após a remoção dos duplicados, leitura do título e resumo, e em última etapa leitura do texto na íntegra restaram 10 trabalhos para compor a discussão. A figura 01 detalha o procedimento de seleção.

#### Características das publicações

Foram selecionados 10 artigos publicados nos anos de 2022 (n= 3), 2023 (n= 2) e 2024 (n=5), a maioria dos trabalhos possuía como delineamento do tipo coorte prospectivo (n=9). Os estudos foram desenvolvidos em sua grande maioria nos países europeus, porém não somente, sendo encontrado estudos na América. A tabela 02 retrata as principais características das publicações, nível de evidência, bem como os biomarcadores encontrados em cada estudo associados com o sistema acometido.

**Figura 01:** Fluxograma PRISMA de seleção de estudos



Fonte: Adaptado de Page<sup>20</sup>

**Tabela 02:** Caracterização das publicações.

Autor/Ano	Periódico/ Qualis*	Tipo	Nível de evidência	Objetivo do estudo	Delineamento	País do estudo	Biomarcador encontrado	Sistema vulnerável
Kedor <i>et al.</i> <sup>21</sup> (2022)	Nature Communications (A1)	Artigo	3.C	Caracterizar pacientes com CPC (características clínicas e biomarcadores)	Coorte prospectiva	Alemanha	IL-8 e PCR	Cardiovascular
Rubas <i>et al.</i> <sup>22</sup> (2024)	Scientific Reports (A1)	Artigo	3.C	Identificar biomarcadores de suscetibilidade ao PASC e/ou potenciais alvos terapêuticos.	Coorte prospectiva	Estados Unidos	HMGB1, IL-6	Cardiovascular e Gastrointestinal
Sbierski-Kind <i>et al.</i> <sup>23</sup> (2024)	Infection (A2)	Artigo	3.C	Identificar alterações imunológicas específicas em PCS.	Coorte prospectiva	Alemanha	Células linfoides inatas, IL-8, IL-6	Cardiovascular e Neurológico
Allan-Blitz <i>et al.</i> <sup>24</sup> (2023)	Clinical and Experimental Medicine (A2)	Artigo	3.C	O objetivo foi avaliar os perfis inflamatórios e de citocinas imunológicas na urina e no plasma	Coorte prospectiva	Estados Unidos	Leucotrieno E4 urinário, IL-6, CXCL6, TRAF2 e SH2B3	Cardiovascular e Pulmonar
Gomes <i>et al.</i> <sup>25</sup> (2023)	Journals Plos One (A1)	Artigo	4.B	Investigar o perfil inflamatório de pacientes com COVID-19 aguda e CPC.	Transversal	Brasil	IL-1 $\beta$ e IL-6 pró-inflamatórias	Cardiovascular e Neurológico
Zoodsma <i>et al.</i> <sup>26</sup> (2022)	Frontiers in Immunology (A1)	Artigo	3.C	Investigar as concentrações de proteínas circulantes de pacientes hospitalizados, CPC e indivíduos saudáveis.	Coorte prospectiva	Europa Ocidental	TNF $\alpha$ e metaloproteinases de matriz (MMPs)	Cardiovascular
García-Abellán <i>et al.</i> <sup>27</sup> (2022)	Frontiers in Immunology (A1)	Artigo	3.C	Caracterizar o fenótipo imunológico, em pacientes com CPC de 6 meses e até 1 ano.	Coorte prospectivo	Espanha	ANA, PCR e D-dímero.	Cardiovascular e Neurológico

Autor/Ano	Periódico/ Qualis*	Tipo	Nível de evidência	Objetivo do estudo	Delineamento	País do estudo	Biomarcador encontrado	Sistema vulnerável
Di Ciaula <i>et al</i> <sup>28</sup> . (2024)	European Journal of Clinical Investigation (A2)	Artigo	3.C	Produzir um painel abrangente de sintomas e avaliar biomarcadores séricos envolvidos durante CPC.	Coorte prospectiva	Itália	MMP-8, MPO e L-selectina, P- selectina e leptina	Cardiovascular e Neurológico
Philippe <i>et</i> <i>al.</i> <sup>29</sup> (2024)	Angiogenesis (A2)	Artigo	3.C	Investigar a potencial correlação entre biomarcadores de disfunção endotelial.	Coorte prospectiva	França	VEGF-A	Cardiovascular
Saito <i>et</i> <i>al.</i> <sup>30</sup> (2024)	Frontiers in Immunology (A1)	Artigo	3.C	Investigar mecanismos potenciais, o metaboloma plasmático de pacientes com LC e comparar com COVID-19, assintomático e controle saudável.	Coorte prospectiva	Canadá	IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , Flt-1 e sCD14, mas a redução no ATP	Cardiovascular e neurológico

\*Qualis consultado através da Plataforma Sucupira

**Fonte:** Autores (2024)

### 3.1 Descrição, contexto e características dos participantes

O total amostral acumulado de indivíduos envolvidos nos estudos alcançou 1.579 participantes (855 mulheres e 724 homens), classificados em pacientes com COVID-19 aguda, pacientes com condição pós-COVID-19 e controles saudáveis e/ou recuperados, com uma média de idade de 46,52 anos de idade. A prevalência de pacientes com Condição Pós-COVID foi de 797 participantes (50,47%). Em relação a aplicação de vacinas, 552 participantes não estavam vacinados, destes 342 pacientes com condição pós-COVID (informação disponível em 4 estudos), 191 já haviam sido aplicadas a vacina contra o COVID-19, destes 60 pacientes com condição pós-COVID (informação disponível em 2 estudos) e 836 participantes não relataram se eram imunizados contra o COVID-19 ou não. A grande maioria dos participantes dos estudos residem na Europa (n= 1.324), sendo o restante está na América do Norte (n= 208) e América do Sul (n= 47).

## **4 DISCUSSÃO**

A COVID-19 representou um importante desafio para os mais diversos sistemas de saúde pública do mundo, agora a CPC assume esse papel, afetando consideravelmente a qualidade de vida dos acometidos<sup>31</sup>. Atualmente, essa nova condição ainda permanece enigmática, trazendo uma necessidade em identificar biomarcadores afim de permitir um diagnóstico conveniente e preciso dos pacientes, ajudando na busca pela mudança do quadro clínico.

A maioria dos estudos selecionados para compor a presente discussão apresenta a CPC como uma síndrome complexa, multifatorial que tem como principal característica a persistência das manifestações clínicas, contudo a duração inicial ainda é motivo de discussão, alguns autores trazem com duração de pelo menos 2-3 meses<sup>21-23,25,26,29</sup>, outros trazem uma duração de pelo menos 6-12 meses<sup>24,27,28,30</sup>, após o início da COVID-19, sem evidência de um diagnóstico alternativo. Portanto, a CPC é descrita como uma doença flutuante de sintomas díspares<sup>32</sup>.

Devido a CPC apresentar uma gama de sintomas, o foco de cada estudo nessa temática foi heterogêneo, ou seja, os sintomas descritos diferiram de um estudo para outro. Sendo as manifestações clínicas mais relatadas: fadiga (90%)<sup>21-24,26-30</sup>, dificuldade para respirar (50%)<sup>22,24,25,28,29</sup>, insônia (50%)<sup>23,24,26,27,30</sup>, intolerância ao esforço físico

(40%)<sup>21,22,25,26</sup>, tosse (40%)<sup>22,24,25,28</sup>, névoa cerebral (40%)<sup>23,24,27,30</sup>, febre (30%)<sup>22,24,29</sup> e ansiedade/depressão (10%)<sup>26</sup>.

Os sintomas da CPC podem diminuir substancialmente a qualidade de vida dos acometidos, e, sem um diagnóstico e tratamento curativo à vista, esse grande quantitativo de casos da forma longa indica um desafio de saúde pública<sup>33,34</sup>. Portanto, é necessário entender a fisiopatologia da CPC, sendo essenciais a ocorrência de estudos para identificação de biomoléculas capazes de serem medidas e avaliadas, e que, auxiliem no diagnóstico precoce, no monitoramento da progressão da doença e na orientação de estratégias terapêuticas eficazes.

Uma preocupação importante, é que não basta só a identificação de biomarcadores, mas que sejam moléculas facilmente integrados à prática clínica de rotina, garantindo acessibilidade, simplicidade e custo-efetividade em sua aplicação, afim de que possam ser introduzidas rotineiramente em laboratórios, incluindo os de menor porte<sup>35</sup>. Na presente revisão, os biomarcadores prováveis relatados foram identificados em medições únicas ou seriadas em amostras de sangue, soro, plasma e urina, que se tratam de amostras biológicas que podem ser introduzidos nas rotinas laboratoriais.

Nos estudos selecionados para esta revisão, 38 possíveis biomarcadores foram indicados, sendo os mais frequentemente relatados: Interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Anticorpo antinuclear (ANA), Células T reguladoras (Treg) e Metaloproteinases (MMPs). Tendo sido isoladas em diferentes momentos, a maioria (60%) foi detectada na fase de convalescença tardia ( $\geq 3$  meses); 20% na fase de convalescença inicial ( $< 3$  meses) e o restante durante a fase aguda da infecção até o período considerado CPC (10%).

Os biomarcadores identificados fornecem um norte essencial para novas pesquisas voltadas a esclarecer a fisiopatologia da CPC, com destaque para a compreensão da resposta imune desregulada e descontrolada. Estudos apontam que a infecção aguda pelo SARS-CoV-2 desencadeia uma imunidade humoral desregulada e específica, sugerindo que a CPC pode resultar de efeitos prejudiciais prolongados nos órgãos linfoides, comprometendo a recuperação adequada da imunidade protetora<sup>27</sup>.

Uma hipótese é que a resposta da imunidade humoral desregulada aumenta os níveis de ANA, com títulos positivos  $\geq 1/160$  na diluição, que por sua vez, desempenha um papel patogênico no organismo, principalmente com a deposição de complexos imunes<sup>27</sup>. Estudos já sugerem que uma maior proporção de títulos positivos de ANA pode estar relacionada a uma frequência significativamente maior de vários sintomas de

COVID longa, principalmente neurocognitivos e dispneia. Propondo que a autoimunidade um cofator potencial na etiologia da COVID longa, podendo desencadear doenças autoimunes<sup>36</sup>.

O aumento de células T também está associado a autoimunidade e a capacidade aumentada de produzir mediadores inflamatórios, sugerindo uma inflamação crônica contínua, esse processo faz com que os níveis de proteína C reativa (PCr) e D-dímero continue elevado nesses pacientes. Tal elevação encontrada na pesquisa, corrobora com uma revisão sistemática escrita por Lai e colaboradores<sup>37</sup> que identificou a partir de 28 estudos biomarcadores associados a CPC, dentre esses a PCr e o D-dímero, sugerindo que o aumento, principalmente da PCr, está relacionado com sintomas pulmonares e um maior risco de desenvolver fibrose pulmonar após infecção por SARS-CoV-2.

Outro biomarcador importante é o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A). Trata-se de um marcador angiogênico preditivo de CPC. Uma pesquisa demonstrou que o nível mediano de VEGF-A foi significativamente maior em pacientes com CPC (31,22 pg/mL) do que em voluntários saudáveis (13,6 pg/mL)<sup>29</sup>. Sugerindo que seu aumento contribui para manutenção de sintomas respiratórios, uma vez que, ele aumenta a permeabilidade vascular e prejudica a hematose diminuindo assim a função pulmonar. Em uma serie de casos relacionou-se o VEGF-A a fadiga, e sugere que a utilização de medicamentos com o intuito de diminuir os níveis dessa molécula pode aliviar esse sintoma, constituindo como ponto de partida para estudos controlados nessa linha. Ambos estudos traçam uma relação clara do VEGF-A a danos pulmonares<sup>38</sup>.

Três possíveis biomarcadores promissores da prática clínica que muitos estudos recentes mostram em pacientes com sintomas persistentes são as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8<sup>21,23,30</sup>. O aumento de tal citocinas, principalmente IL-1 $\beta$  e IL-6 está associado a doença hiperinflamatória crônica e grave, uma característica crucial da COVID-19 aguda (“tempestade de citocinas”)<sup>39</sup>, visto que, seus altos níveis contribuem para uma resposta imune desequilibrada e perpetuando o meio inflamado<sup>25</sup>, já que essas vias permanecem aumentadas durante o pós-COVID-19<sup>26</sup>. Já o aumento de IL-8 está relacionado a alterações fibróticas pulmonares após a infecção por COVID-19<sup>40</sup>. Portanto, estudos tem apoiado a ideia de que a COVID-19 causa a exaustão imunológica, fato que impulsiona a CPC e impede que os pulmões e outros órgãos se curem após infecção aguda<sup>41</sup>.

Em um estudo com delineamento de coorte realizado nos Estados Unidos encontrou-se níveis urinários elevados de leucotrieno E4 e CXCL6 plasmático entre indivíduos com COVID longa. Tal pesquisa afirma que o leucotrieno E4 urinário nesses



pacientes pode servir como um marcador de inflamação pulmonar contínua de baixo nível, já o CXCL6 plasmático está associado a inflamação não específica de lesão tecidual<sup>24</sup>. Portanto, esses biomarcadores podem ser uma boa opção para acompanhamento de sintomas pulmonares de CPC, visto que as lesões na árvore respiratória são uma das sequelas mais comuns da infecção por COVID-19, entretanto, vale destacar que dosagens plasmáticas desses marcadores podem ampliar o entendimento desses biomarcadores, sobretudo porque existem muitos pacientes com a CPC que podem ter insuficiência renal, dificultando a dosagem urinária.

Entender a fisiopatologia atrelada ao quadro de inflamação prolongada se faz de fundamental importância, uma vez que dentre algumas consequências desse processo estar a interferência na produção de anticorpos e a capacidade de neutralização viral, e esse entendimento é importante para consolidar a ocorrência de sintomas prolongados após o quadro agudo<sup>42</sup>. Investigações apontaram que monócitos e neutrófilos podem servir como reservatório de replicação viral e armazenamento de partículas virais, culminando na desgranulação de neutrófilos desregulada e secreção de metaloproteases-8 (MMP-8) e mieloperoxidase (MPO)<sup>28</sup>.

O aumento sérico de MMP-8 e MPO está sendo associado a maiores chances de sintomas de CPC. A MPO faz parte da resposta inata e seu aumento desregulado pode gerar espécies reativas e estresse oxidativo, causando comprometimento cognitivo, já encontrada em algumas doenças, como por exemplo a doença de Alzheimer<sup>43</sup>. Em relação a MMP-8 concluiu-se que durante a fase aguda da COVID-19 seu nível plasmático aumentado é associado a lesões da substância branca, indicando que mesmo após essa fase seus níveis continuam elevado. Na CPC, o aumento dessas moléculas está relacionado a sintomas fisioafetivos, afetando principalmente quadros neurológicos, portanto, sendo apontado como marcadores que podem ser melhor explorados<sup>28</sup>.

A ativação dos monócitos é regulada pela proteína *High mobility group box 1* (HMGB1), que é secretada por células epiteliais pulmonares necróticas, na COVID. Sua atuação na resposta imune pode contribuir para lesões teciduais e amplificação da inflamação com ativação de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e IL-1 $\beta$ ). Já é de conhecimento que a desregulação da HMGB1 está associada a muitas doenças, especialmente distúrbios inflamatórios e câncer<sup>44</sup>. Em pacientes com COVID longa, níveis elevados de HMGB1 podem persistir, indicando um estado de inflamação de baixo grau prolongado, responsável pela manutenção da sintomatologia. Portanto, níveis elevados de HMGB1 no sangue podem ser usados como um indicador de gravidade na

COVID-19 aguda e como um potencial marcador para COVID longa, com implicações para o desenvolvimento de intervenções profiláticas e terapêuticas<sup>22</sup>.

É importante destacar que pacientes que apresentaram quadros graves de COVID-19 possuem maior probabilidade de desenvolver CPC. Contudo, indivíduos que tiveram casos leves também podem ser acometidos pela condição<sup>45,46</sup>. Nesse contexto, torna-se essencial identificar os grupos prioritários para acompanhamento e estabelecer biomarcadores que possam ser utilizados nos diferentes fluxos de atendimento, levando em conta as diversidades estruturais presentes em todo o território nacional. Assim, os biomarcadores destacados nesta revisão representam um ponto de partida valioso para estudos futuros e, quando integrados à prática clínica, podem contribuir tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento desses pacientes, mesmo em países com menor poder econômico.

O presente estudo apresenta algumas limitações, dentre elas o número de estudos que compõe, lembrando que se trata de uma condição nova com alguns pontos pouco explorados, por outro lado a falta de padronização acerca da definição de CPC e dos grupos de pacientes, incluindo pequenos tamanhos amostrais, bem como a dependência de autorrelato para verificar a presença de sintomas de CPC. Ademais, a inclusão do termo “biomarcadores” nas estratégias de busca, por ser bastante específico, pode ter limitado a abrangência dos estudos analisados.

É importante destacar que, até onde sabemos, está é a primeira revisão de escopo, desenvolvida por pesquisadores brasileiros, que se trata dos principais biomarcadores para essa nova condição, tornando-se um trabalho pioneiro nesse campo. Além disso, a análise abrangeu diferentes metodologias nos estudos selecionados, o que permitiu um mapeamento abrangente dos biomarcadores propostos na literatura atual. Por fim, ao compilar achados de diversos estudos com diferentes populações, o trabalho oferece uma visão ampla e atualizada do tema, que pode colaborar para a construção de novos estudos e tomadas de decisões por gestores e profissionais.

## 5 CONCLUSÃO

A análise realizada nesta revisão revela que as interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 se destacam como os biomarcadores mais promissores para incorporação na prática clínica. Esses marcadores foram consistentemente identificados com concentrações alteradas na maioria dos pacientes, e seus níveis elevados estão fortemente associados à hipótese de desregulação imunológica provocada pela tempestade de citocinas. Esses achados

reforçam a relevância dessas interleucinas não apenas como indicadores diagnósticos, mas também como potenciais alvos terapêuticos em pacientes com CPC, oferecendo uma base sólida para avanços futuros em manejo clínico e pesquisas translacionais.

No tocante a relação entre pessoas com a condição Pós-COVID e pesquisas acerca dos biomarcadores, indicam um meio promissor de elucidar sua fisiopatologia, permitindo uma maior compreensão do curso da sua forma longa, tendo como saldo final uma melhor abordagem terapêutica, a nova condição. Portanto, segue-se a importância de estudos nessa área com tal temática, visto que os resultados demonstram que ainda há pouca produção científica acerca dos biomarcadores e da COVID longa.

Pesquisas nessa área, com as mais variadas metodologias, poderão fornecer suporte para a formulação de políticas de saúde pública e diretrizes clínicas destinadas à prevenção, diagnóstico e manejo clínico da COVID Longa; aprimorando-se, portanto, a atenção prestada aos acometidos e a logística operacional dos sistemas de saúde, de forma que essa nova condição não traga um colapso aos serviços de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Sheervalilou R, Shirvaliloo M, Dadashzadeh N, Shirvalilou S, Shahraki O, Pilehvar-Soltanahmadi Y, et al. COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease. *J Cell Physiol* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 1º de agosto de 2024];235(12):8873–924. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283670/>
2. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 1º de março de 2020 [citado 1º de agosto de 2024];55(3):105924. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300674>
3. Souza ASR, Amorim MMR, Melo AS de O, Delgado AM, Florêncio ACMC da C, Oliveira TV de, et al. Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. *Rev Bras Saúde Materno Infant* [Internet]. 24 de fevereiro de 2021 [citado 1º de agosto de 2024];21:29–45. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/8phGbzmbBsSynCQRWjpXJL9m/?lang=pt>
4. Silva CC da, Carvalho CMO de, Lima DC de, Costa ES, Andrade VMB de, Tenorio BM, et al. Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [Internet]. 2 de março de 2021 [citado 1º de agosto de 2024];13(3):e6542. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6542>

5. Hamlin RE, Blish CA. Challenges and opportunities in long COVID research. *Immunity*. 11 de junho de 2024;57(6):1195–214.
6. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Diário Oficial da União, NOTA TÉCNICA N.º 57/2023 – DGIP/SE/MS 2023 p. 17. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/gestao-do-sus/articulacao-interfederativa/cit/pautas-de-reunioes-e-resumos/2023/dezembro/atualizacao-acerca-das-condicoes-pos-covid-no-ambito-do-ms-com-a-publicacao-da-nt-57-2023-dgip-se-ms/view>
7. Park GE, Park YH. Long COVID symptoms and associated factors in registered nurses with COVID-19. *J Korean Acad Soc Nurs Educ* [Internet]. 28 de fevereiro de 2024 [citado 1º de agosto de 2024];30(1):49–60. Disponível em: <http://jkasne.org/journal/view.php?doi=10.5977/jkasne.2024.30.1.49>
8. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 1º de junho de 2021;72(11):384–96.
9. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 22 de março de 2022;20(1):138.
10. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Shammari BR, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol*. março de 2023;33(2):e2424.
11. Queiroz MAF, Neves PFM das, Lima SS, Lopes J da C, Torres MK da S, Vallinoto IMVC, et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:922422.
12. Wang K, Khoramjoo M, Srinivasan K, Gordon PMK, Mandal R, Jackson D, et al. Sequential multi-omics analysis identifies clinical phenotypes and predictive biomarkers for long COVID. *Cell Rep Med* [Internet]. 21 de novembro de 2023 [citado 20 de novembro de 2024];4(11):101254. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379123004317>
13. Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, He D, Tebbutt SJ. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine*. maio de 2023;91:104552.
14. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. abril de 2023;44(4):695–709.
15. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. novembro de 2023;623(7985):139–48.
16. Cordeiro L, Soares CB. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *BIS Bol Inst Saúde Impr*

[Internet]. 2019 [citado 1º de agosto de 2024];37–43. Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/b5fnb>

17. JBI. Development of a scoping review protocol - JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki [Internet]. 2024 [citado 1º de agosto de 2024]. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355862619/10.2+Development+of+a+scoping+review+protocol>

18. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2 de outubro de 2018;169(7):467–73.

19. JBI. Developed by the Joanna Briggs Institute Levels of Evidence and Grades of Recommendation Working Party October 2013 [Internet]. The Joanna Briggs Institute; 2013 [citado 3 de julho de 2024]. Disponível em: [https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence\\_2014\\_0.pdf](https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf)

20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29 de março de 2021 [citado 1º de agosto de 2024];372:n71. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>

21. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun* [Internet]. 30 de agosto de 2022 [citado 1º de agosto de 2024];13(1):5104. Disponível em: <https://www-nature-com.ez10.periodicos.capes.gov.br/articles/s41467-022-32507-6>

22. Rubas NC, Peres R, Kunihiro BP, Allan NP, Phankitnirundorn K, Wells RK, et al. HMGB1 mediates microbiome-immune axis dysregulation underlying reduced neutralization capacity in obesity-related post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Sci Rep* [Internet]. 3 de janeiro de 2024 [citado 1º de agosto de 2024];14(1):355. Disponível em: <https://www-nature-com.ez10.periodicos.capes.gov.br/articles/s41598-023-50027-1>

23. Sbierski-Kind J, Schlickeiser S, Feldmann S, Ober V, Grüner E, Pleimelding C, et al. Persistent immune abnormalities discriminate post-COVID syndrome from convalescence. *Infection* [Internet]. 5 de maio de 2023 [citado 1º de agosto de 2024];2023.05.02.23289345. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.05.02.23289345v1>

24. Allan-Blitz LT, Akbari O, Kojima N, Saavedra E, Chellamuthu P, Denny N, et al. Unique immune and inflammatory cytokine profiles may define long COVID syndrome. *Clin Exp Med* [Internet]. 1º de outubro de 2023 [citado 1º de agosto de 2024];23(6):2925–30. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01065-6>

25. Gomes SMR, Brito AC de S, Manfro WFP, Ribeiro-Alves M, Ribeiro RS de A, Cal MS da, et al. High levels of pro-inflammatory SARS-CoV-2-specific biomarkers revealed by in vitro whole blood cytokine release assay (CRA) in recovered and long-COVID-19 patients. *PLOS ONE* [Internet]. 5 de abril de 2023 [citado 1º de agosto de 2024];18(4):e0244444. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244444>

2024];18(4):e0283983. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0283983>

26. Zoodsma M, de Nooijer AH, Grondman I, Gupta MK, Bonifacius A, Koeken VACM, et al. Targeted proteomics identifies circulating biomarkers associated with active COVID-19 and post-COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 3 de novembro de 2022 [citado 1º de agosto de 2024];13. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1027122/full>

27. García-Abellán J, Fernández M, Padilla S, García JA, Agulló V, Lozano V, et al. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol* [Internet]. 24 de agosto de 2022 [citado 1º de agosto de 2024];13. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.920627/full>

28. Di Ciaula A, Liberale L, Portincasa P, Khalil M, Galerati I, Farella I, et al. Neutrophil degranulation, endothelial and metabolic dysfunction in unvaccinated long COVID patients. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2024 [citado 1º de agosto de 2024];54(4):e14155. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.14155>

29. Philippe A, Günther S, Rancic J, Cavagna P, Renaud B, Gendron N, et al. VEGF-A plasma levels are associated with impaired DLCO and radiological sequelae in long COVID patients. *Angiogenesis* [Internet]. 1º de fevereiro de 2024 [citado 1º de agosto de 2024];27(1):51–66. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09890-9>

30. Saito S, Shahbaz S, Luo X, Osman M, Redmond D, Cohen Tervaert JW, et al. Metabolomic and immune alterations in long COVID patients with chronic fatigue syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 18 de janeiro de 2024 [citado 1º de agosto de 2024];15. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1341843/full>

31. Mill JG, Polese J. Post-COVID Syndrome or Long COVID: A New Challenge for the Healthcare System. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 22 de dezembro de 2023 [citado 1º de agosto de 2024];120:e20230750. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abc/a/wVrM7TyMhLtgskrTGv49CsB/?lang=en>

32. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* [Internet]. 27 de setembro de 2021 [citado 1º de agosto de 2024];6(9):e005427. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8478580/>

33. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 1º de outubro de 2021 [citado 29 de novembro de 2024];55:103268. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034821005356>

34. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron* [Internet]. 2 de novembro de 2022 [citado 29 de novembro de 2024];110(21):3484–96. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627322009102>
35. Cawley A. Biomarker analysis. *Drug Test Anal* [Internet]. 2022 [citado 1º de agosto de 2024];14(5):791–3. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.3268>
36. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, et al. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1º de abril de 2022 [citado 29 de novembro de 2024];74(7):1191–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
37. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med*. 2023;10:1085988.
38. Patterson BK, Yogendra R, Guevara-Coto J, Mora-Rodriguez RA, Osgood E, Bream J, et al. Case series: Maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/Post-acute sequelae of COVID (PASC). *Front Med*. 2023;10:1122529.
39. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJC, Shikotra A, et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 1º de agosto de 2022 [citado 7 de agosto de 2024];10(8):761–75. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260022001278>
40. Alfadda AA, Rafiullah M, Alkhowaiter M, Alotaibi N, Alzahrani M, Binkhamis K, et al. Clinical and biochemical characteristics of people experiencing post-coronavirus disease 2019-related symptoms: A prospective follow-up investigation. *Front Med* [Internet]. 6 de dezembro de 2022 [citado 7 de agosto de 2024];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.1067082/full>
41. Bergantini L, Gangi S, d'Alessandro M, Cameli P, Perea B, Meocci M, et al. Altered serum concentrations of IL-8, IL-32 and IL-10 in patients with lung impairment 6 months after COVID-19. *Immunobiology* [Internet]. 1º de julho de 2024 [citado 7 de agosto de 2024];229(4):152813. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298524000317>
42. Galúcio VCA, Menezes DC de, Lima PDL de, Palácios VR da CM, Vasconcelos PF da C, Quaresma JAS, et al. Evaluation of the Hematological Patterns from Up to 985 Days of Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Viruses* [Internet]. abril de 2023 [citado 7 de agosto de 2024];15(4):879. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/4/879>
43. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, et al. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 24 de março de 2022 [citado 29 de novembro de 2024];10(1):38. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01347-2>

44. Wang S, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer. *J Hematol Oncol* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 29 de novembro de 2024];13(1):1–4. Disponível em: <https://jhoonline-biomedcentral-com.ez10.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/s13045-020-00950-x>
45. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D, et al. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci* [Internet]. janeiro de 2023 [citado 7 de agosto de 2024];24(13):10458. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10458>
46. Menezes DC de, Lima PDL de, Lima IC de, Uesugi JHE, Vasconcelos PF da C, Quaresma JAS, et al. Metabolic Profile of Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* [Internet]. janeiro de 2023 [citado 7 de agosto de 2024];15(5):1197. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/5/119>



## 5.2 ARTIGO 2

**FATORES DE RISCO E A RELAÇÃO DAS INTERLEUCINAS 1 $\beta$ , 6 E 8 NA OCORRÊNCIA DA CONDIÇÃO PÓS-COVID: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE****RISK FACTORS AND THE RELATIONSHIP OF INTERLEUCINS 1 $\beta$ , 6 AND 8 IN THE OCCURRENCE OF POST-COVID CONDITION: A SYSTEMATIC REVIEW WITH METANALYSIS**

Amanda dos Santos de Amorim (Universidade Federal da Bahia- Brasil / E-mail: aamorimbiomed@gmail.com / ORCID: 0009-0001-9186-1142)

Evailson Ferreira Porto (Universidade Federal da Bahia- Brasil / E-mail: evailsonporto@gmail.com / ORCID: 0009-0005-2559-5148)

Caroline Tianeze de Castro (Universidade Federal da Bahia- Brasil / E-mail: carolinetianeze@gmail.com / ORCID: 0000-0002-9445-8842.

Márcio Vasconcelos Oliveira (Universidade Federal da Bahia- Brasil / E-mail: marciomvof@gmail.com / ORCID: 0000-0002-8959-0478)

**RESUMO**

A condição pós-COVID (CPC) envolve sintomas persistentes após a fase aguda da infecção. Esta revisão sistemática com metanálise avaliou 14 estudos com 925 pacientes com CPC e 521 controles, investigando as concentrações séricas das interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8. Os resultados revelaram aumento significativo de IL-6 e IL-8 em pacientes com CPC, sugerindo inflamação crônica, enquanto a IL-1 $\beta$  mostrou apenas tendência de elevação. A análise de subgrupos indicou que idade avançada, maior gravidade da COVID-19 aguda e comorbidades como hipertensão e obesidade estão associadas a níveis elevados dessas interleucinas. IL-6 e IL-8 destacam-se como potenciais biomarcadores para o monitoramento e manejo clínico da CPC. Esses achados reforçam a importância do acompanhamento clínico de pessoas pós-COVID e da padronização metodológica em pesquisas futuras para melhor compreensão e enfrentamento dessa condição emergente. Do ponto de vista clínico, a detecção e monitoramento de IL-6 e IL-8 podem auxiliar na estratificação de risco, no direcionamento de terapias anti-inflamatórias e no desenvolvimento de estratégias personalizadas de cuidado. No campo da saúde coletiva, tais evidências subsidiam políticas públicas voltadas ao acompanhamento de grupos vulneráveis, integrando vigilância epidemiológica e atenção primária à saúde para reduzir o impacto social e econômico da CPC.

**Palavras-chave:** Biomarcadores, condição Pós-COVID, COVID longa, marcadores inflamatórios, saúde pública.

\*Este artigo foi submetido no periódico Epidemiologia e Serviços de Saúde. A comprovação da submissão está disponível no Anexo D

## INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, foi identificada na China em dezembro de 2019, após surtos de pneumonia de origem desconhecida. A doença se espalhou rapidamente e ainda impõe consequências à saúde global, incluindo sintomas persistentes após a fase aguda — condição inicialmente nomeada por Elisa Perego em 2020 (1).

Até hoje, não há consenso sobre uma única denominação para essa condição. Diferentes órgãos de saúde, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde do Brasil, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), utilizam nomenclaturas e critérios distintos, como Condição Pós-COVID (CPC), COVID longa e Síndrome pós-COVID-19. De modo geral, a OMS a define como sintomas que persistem por mais de três meses após a infecção inicial, sem explicação por outro diagnóstico (2–4).

Essa diversidade reflete a complexidade da CPC, cuja prevalência é estimada em 43% (variando de 9% a 81%), e está associada a diferentes fatores de risco. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, dispneia, dores musculares e articulares, cefaleia e disfunção cognitiva, embora também possam ocorrer complicações graves, como miocardite, pancreatite e acidente vascular cerebral (AVC) (5).

Algumas evidências sugerem mecanismos que podem impulsioná-la, dentre eles, um estado inflamatório prolongado, inflamação endotelial, trombose imunológica e desregulação do sistema complemento, além de possível persistência viral. Um elemento-chave entre os mecanismos impulsionadores pode ser a presença de um estado de hiperinflamação crônica e as interleucinas inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, têm sido apontadas como de grande importância na patogênese da CPC (6,7).

Apesar da relevância a CPC é negligenciada e representa um grande desafio clínico devido ao seu impacto na qualidade de vida. A inflamação crônica, especialmente mediada pelas interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, tem sido apontada como um fator-chave na sua fisiopatologia. Portanto, este estudo busca avaliar sistematicamente a literatura a fim de verificar se existem diferenças nos níveis destas interleucinas entre pacientes com CPC, em relação a indivíduos saudáveis, apontando-as, em última instância, como biomarcadores atrelados aos fatores de risco para a nova condição, contribuindo para um melhor entendimento da CPC e possíveis estratégias diagnósticas e terapêuticas.

## METODOLOGIA

Esta revisão sistemática com metanálise seguiu as diretrizes do PRISMA de 2020 (8). O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD42024610712). As perguntas norteadoras foram: “Existem diferenças nos níveis das interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 entre pacientes com CPC e indivíduos saudáveis?” e “Quais são os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da CPC?”

### Critérios de elegibilidade e desfechos

Foram definidos critérios de inclusão com base na estrutura PECO:

(1) Participantes diagnosticados com CPC, que apresentaram teste de determinação de cadeia da polimerase (PCR) positivo para SARS-CoV-2 ou sorologia (anti-SARS-CoV-2-IgG) e sintomatologia característica, além de controles sem histórico de COVID-19 (indivíduos saudáveis).

(2) Estudos que investigaram os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 no soro ou plasma dos participantes, com medições únicas ou seriadas.

(3) Níveis das interleucinas medidas quantitativamente, independente da técnica utilizada.

(4) Estudos que apresentaram pelo menos dois fatores de risco para CPC.

(5) Pesquisas primárias (originais), como estudos clínicos, transversais, caso-controle ou de coorte.

Ademais, foram excluídos trabalhos não publicados, resumos, estudos piloto, teste de drogas, relatos de caso, revisões, preprints, estudos com animais e aqueles com dados insuficientes.

Apesar da diversidade de técnicas, a comparação entre a população exposta e o grupo saudável foi realizada utilizando a mesma metodologia para ambos os grupos, garantindo assim a consistência e a confiabilidade dos resultados obtidos.

### Estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, ScienceDirect, Scielo, BVS e Portal OASISbr, de agosto a outubro de 2024, com atualização em janeiro de 2025. Foram usados descritores MeSH, DeCS e palavras-chave. Também se revisaram referências dos estudos incluídos. Detalhes completos do processo de busca estão disponíveis no Apêndice S1.

### Seleção dos estudos e extração de dados

Os artigos recuperados foram importados para o Zotero (v.7.0), com remoção de duplicatas. A triagem foi feita por dois revisores independentes (Amorim e Porto), com discordâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor (Oliveira).

Os dados extraídos dos estudos incluídos foram informações sobre o título do artigo, país e ano do estudo, delineamento, tamanho amostral, objetivos, síntese dos resultados, método empregado para determinação do biomarcador, medidas de associação (média e desvio padrão) para o grupo exposto (CPC) e controle (indivíduos saudáveis) – nos estudos de coorte que apresentaram medições seriadas das ILs em diferentes pontos do tempo, os valores foram consolidados por meio do cálculo da média aritmética –, características demográficas (sexo e idade), estilo de vida (consumo de tabaco e álcool, prática de atividade física), condições de saúde (principais comorbidade e IMC), tempo de acompanhamento no estudo e principais sintomas relatados.

Na ausência da média e desvio padrão os autores dos estudos eram contactados. Quando não houve resposta ou fornecimento dos dados, a estimativa foi realizada utilizando o método descrito por Wan *et. al.* (9). Quando necessário, o programa *WebPlotDigitizer* (versão 5.2) foi empregado para extrair dados de gráficos e tabelas apresentados nos artigos.

### Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada utilizando dois instrumentos, de acordo com o desenho metodológico de cada estudo: a Escala de *Newcastle-Ottawa* (*Newcastle-Ottawa Scale* [NOS]) para estudos de coorte – considerando estudos de alta qualidade aqueles  $\geq 7$  estrelas e qualidade moderada 5-6 estrelas (10); e o *Checklist do Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos transversais, considerando estudos de alta qualidade aqueles que atendem 6 a 8 critérios (11). Detalhes completos são mostrados no Apêndice suplementar S2.

### Análise estatística

As variáveis nominais, como características demográficas, estilo de vida, condições de saúde, tempo de acompanhamento e principais sintomas relatados, presentes nos estudos originais foram descritas numa síntese narrativa e apresentadas como porcentagem.

A diferença média padronizada (SMD) de *Hedge* com intervalos de confiança de 95% foram utilizados para estimar a diferença dos níveis das interleucinas entre o grupo exposição e controle. Essas medidas foram obtidas por meio de um modelo aleatório ou de efeitos fixos, de acordo com a heterogeneidade entre os estudos, que foi avaliada pelo teste Q de Cochran ( $p < 0,10$ ) e pelo teste  $I^2$  (baixa:  $I^2 < 30\%$ ; moderada:  $I^2 30-75\%$ ; alta:  $I^2 > 75\%$ ) (12).

Análises de subgrupos por idade (com base no corte de média da população incluída,  $<40$  anos vs.  $\geq 40$  anos), desenho do estudo, tempo de seguimento, conforme classificação da OMS, ( $< 3$  meses vs.  $\geq 3$  meses) e gravidade do quadro na fase aguda (COVID não grave vs. COVID grave) foram conduzidas para criar grupos mais homogêneos. Realizou-se análise de sensibilidade *leave-one-out* para avaliar a influência de cada estudo individual sobre o efeito combinado (13).

A significância estatística foi estabelecida em um valor de  $p < 0,05$ . A análise de risco de viés de publicação e a construção de gráfico de funil não foram realizadas, pois considera-se um número mínimo de dez estudos para que sejam adequadas (14). Todas as análises foram realizadas no programa R (versão 4.4) utilizando o pacote META (15).

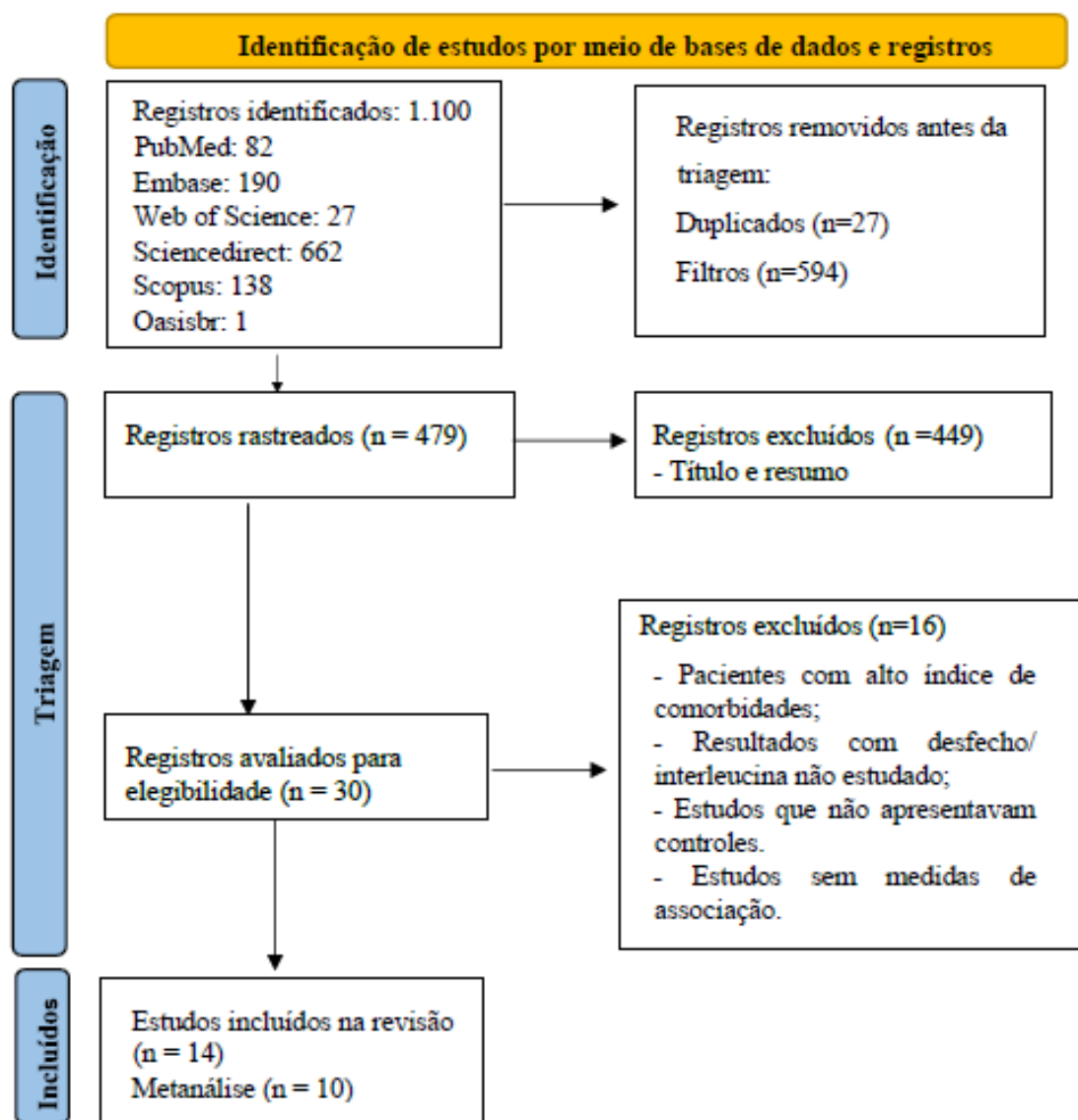
## RESULTADOS

### Estudos selecionados

A busca resultou em 1.100 estudos. Após remoção de duplicatas e filtros, 479 foram selecionados por título e resumo, e 30 foram lidos na íntegra. Destes, 16 foram excluídos (Figura 1; Apêndice S3). Assim, 14 estudos foram incluídos na revisão; 10 compuseram a metanálise: 6 avaliaram a IL-1 $\beta$  (16–21), 9 a IL-6 (16,17,20–26) e 4 a IL-8 (16,17,20,21).

Os demais estudos compõem apenas a análise qualitativa, uma vez que não possuíam dados suficientes para o cálculo dos efeitos nos indivíduos saudáveis. Do total de trabalhos avaliado metodologicamente 8 eram de alta qualidade e 6 de qualidade moderada (Apêndice S2).

**Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudo.



Fonte: Page *et al.* (8).

## Características dos estudos

### *Características demográficas*

Os 14 estudos incluídos na presente revisão sistemática foram conduzidos em diferentes países, refletindo a diversidade geográfica da investigação sobre a CPC. Essa distribuição evidencia o interesse global no tema, com contribuições relevantes tanto de países desenvolvidos quanto de nações em desenvolvimento, o que amplia a aplicabilidade dos achados a diferentes contextos populacionais e sistemas de saúde.

Total de participantes foi de 521 indivíduos saudáveis e 925 com CPC, sendo 420 (45,41%) mulheres. Dois estudos não informaram o sexo dos participantes (17,24). A idade média ou mediana dos indivíduos com CPC variou entre  $48,75 \pm 14,1$  e 49,5 anos, concentrando-se entre 40 e 50 anos. Os controles saudáveis apresentaram faixas etárias semelhantes. Detalhes adicionais, incluindo país de realização do estudo, delineamento, número de participantes, faixa etária dos casos de CPC e indivíduos saudáveis, sexo, gravidade da COVID-19 aguda e tempo de seguimento, podem ser consultados no Apêndice S4.

#### *Estilo de vida*

Três variáveis de estilo de vida foram avaliadas como possíveis fatores de risco para a CPC: atividade física, tabagismo e etilismo. Apenas o tabagismo apresentou dados em três estudos (18,20,21), envolvendo 242 indivíduos com CPC, dos quais 61 (25,2%) eram fumantes ou ex-fumantes.

#### *Condições de saúde e aspectos clínicos*

Comorbidades prévias foram relatadas em 233 indivíduos (25,2%) (17,18,20-23,25-28), com destaque para hipertensão (57,9%) e obesidade (27%). Quatro estudos não apresentaram essa informação (16,19,24,29). O IMC foi reportado em cinco estudos (n=380) (18,20-22,26) com média de  $24,5 \text{ kg/m}^2$  (peso normal) (30).

Em relação aos sintomas mais relatados tem-se a fadiga, como o mais frequente, com prevalência variando de 25,8% a 93% dentro dos estudos. Distúrbios cognitivos, como dificuldade de concentração e névoa cerebral, foram relatados entre 59% a 81%. Dispneia apareceu em até 64,2% dos casos. Outros sintomas comuns incluíram fraqueza geral (até 41,9%), tosse (66,6%), palpitações (59%), cefaleia e tontura (ambas até 40%), além de ansiedade (27,8%) e depressão (43,1%). Sintomas como mialgia, artralgia e distúrbios do olfato/paladar também foram mencionados, embora com menor frequência. Dois estudos não descreveram os sintomas (19,27). O tempo de seguimento variou entre 14 e 730 dias, contudo a maioria dos trabalhos apresentou seguimento entre 90 e 270 dias, com média relatadas de 195,9 dias. Dois estudos não informaram o tempo (19,24). O ELISA foi a técnica mais utilizada para dosar as interleucinas, com kits MyBioSource, R&D Systems e Ella ProteinSimple. Informações complementares (critérios diagnósticos de CPC de cada estudo, interleucinas analisadas, fatores de risco e sintomas da CPC) estão disponíveis no Apêndice S5.

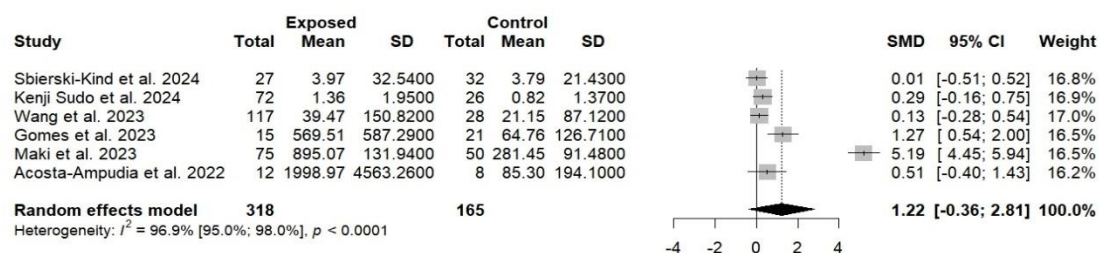
## Metanálise

### Geral

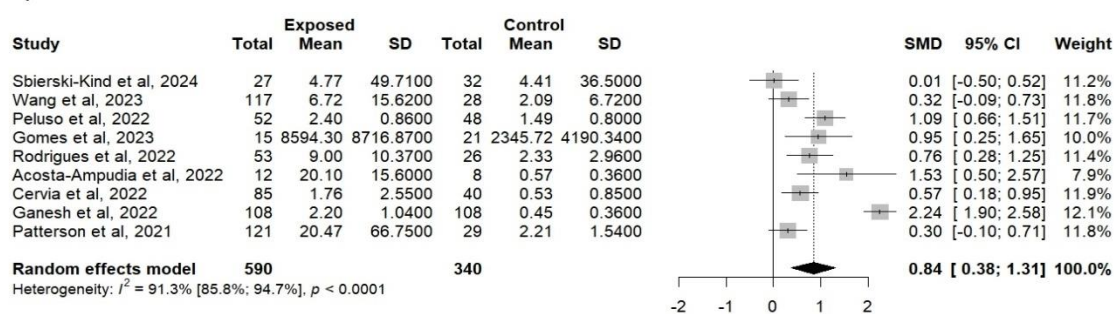
A IL-1 $\beta$  foi avaliada em 6 estudos, com SMD combinada de 1,22 (IC 95%: -0,36 – 2,81), sem significância estatística, embora os indivíduos com CPC apresentassem níveis mais elevados em comparação aos saudáveis (IS). A alta heterogeneidade exigiu análise de subgrupo. Já a IL-6 foi analisada em 9 estudos, com SMD de 0,84 (IC 95%: 0,38 – 1,31), estatisticamente significativa, indicando níveis mais altos em pacientes com CPC. Também houve alta heterogeneidade, sendo necessária análise de subgrupo. A IL-8 foi avaliada em 4 estudos, com SMD de 0,50 (IC 95%: 0,02 – 0,98), também significativa. A heterogeneidade foi moderada, e análise de subgrupo foi realizada para investigar a variabilidade. Essas informações podem ser visualizadas na Figura 2.

**Figura 2.** Forest plot da SMD dos níveis séricos de IL-1 $\beta$  (a), IL-6 (b) e IL-8 (c) entre pacientes com CPC e indivíduos saudáveis.

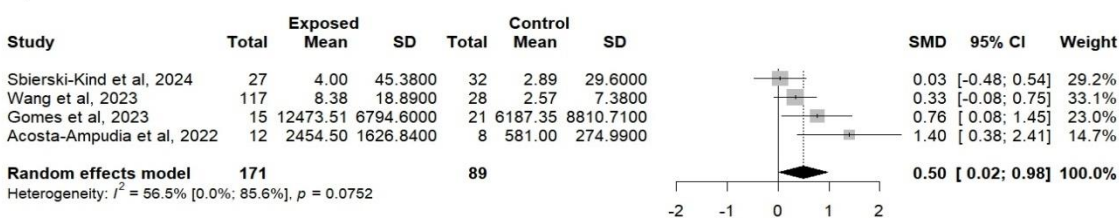
a)



b)



c)





### Análise de subgrupo

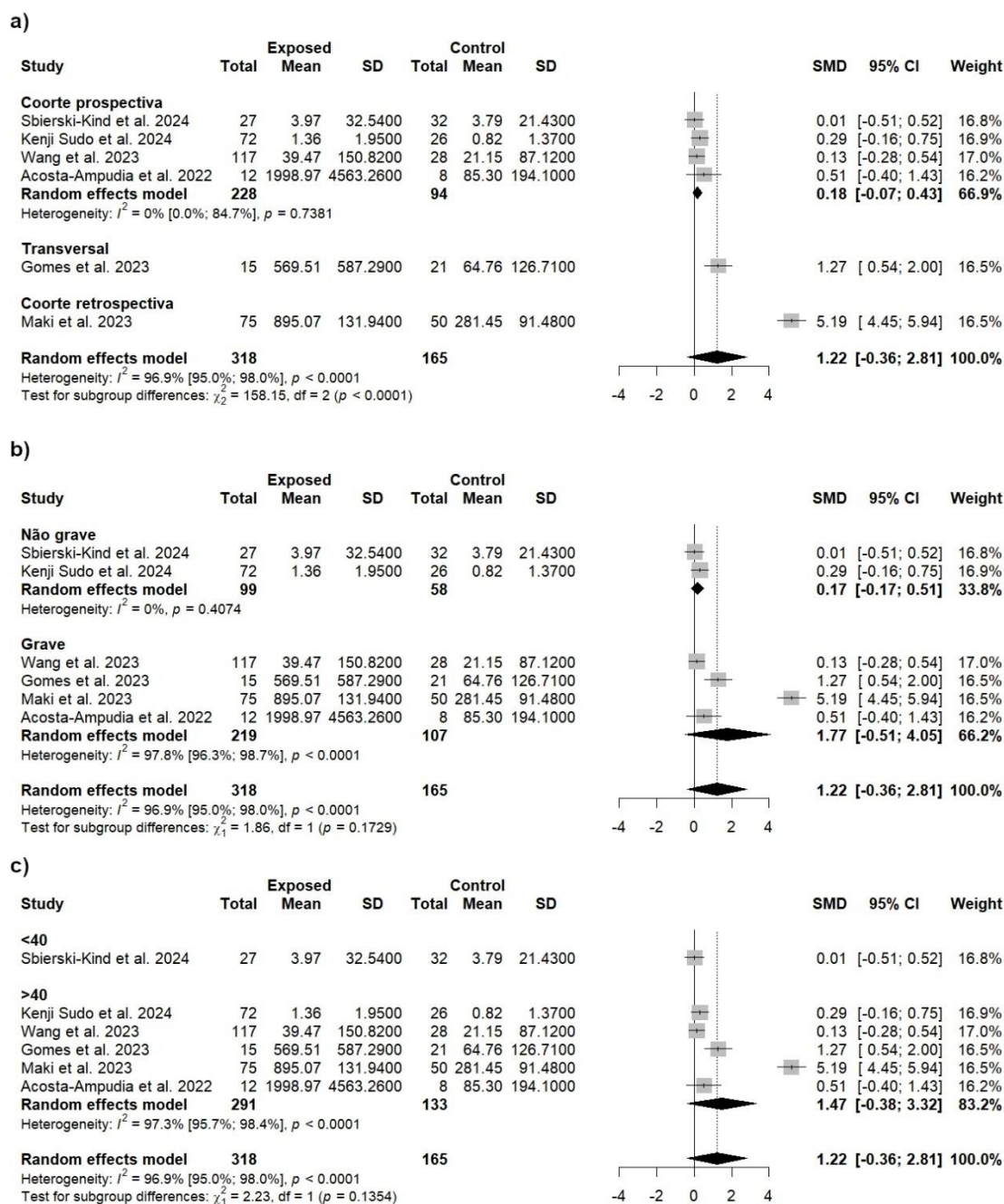
Com o objetivo de investigar possíveis fontes de heterogeneidade entre os estudos incluídos na metanálise e identificar padrões mais específicos de resposta inflamatória, foram conduzidas análises de subgrupo, estratificando os desfechos.

#### *IL-1 $\beta$*

Na análise por delineamento metodológico, os estudos prospectivos (4) apresentaram SMD de 0,18 (IC 95%: -0,07 - 0,43), sem significância e sem heterogeneidade. O estudo transversal mostrou SMD de 1,27 (IC 95%: 0,54 - 2,00), e o retrospectivo, SMD de 5,19 (IC 95%: 4,45 - 5,94), contribuindo para a heterogeneidade global. Houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos indicando que o delineamento pode influenciar de forma importante os níveis observados de IL-1 $\beta$ .

Na análise de subgrupo por gravidade da COVID-19 aguda, os estudos foram divididos entre pacientes com COVID não grave (2 estudos; SMD = 0,17; IC 95%: -0,17 - 0,51; sem heterogeneidade) e grave (4 estudos; SMD = 1,77; IC 95%: -0,51 - 4,05; heterogeneidade muito alta), ambos sem significância estatística. A comparação entre subgrupos também não foi significativa ( $p = 0,1729$ ), mas observou-se tendência a maiores níveis de IL-1 $\beta$  em casos graves.

Na análise por faixa etária, o estudo com participantes < 40 anos mostrou SMD de 0,01 (IC 95%: -0,51 - 0,52), sem diferença significativa. Nos  $\geq 40$  anos (5 estudos), a SMD foi de 1,47 (IC 95%: -0,38 - 3,32), também sem significância, mas com alta heterogeneidade, sugerindo tendência a níveis mais elevados de IL-1 $\beta$  nessa faixa etária. Todas as informações podem ser visualizadas na Figura 3.

**Figura 3** –Análise de subgrupo para os níveis de IL-1 $\beta$ 

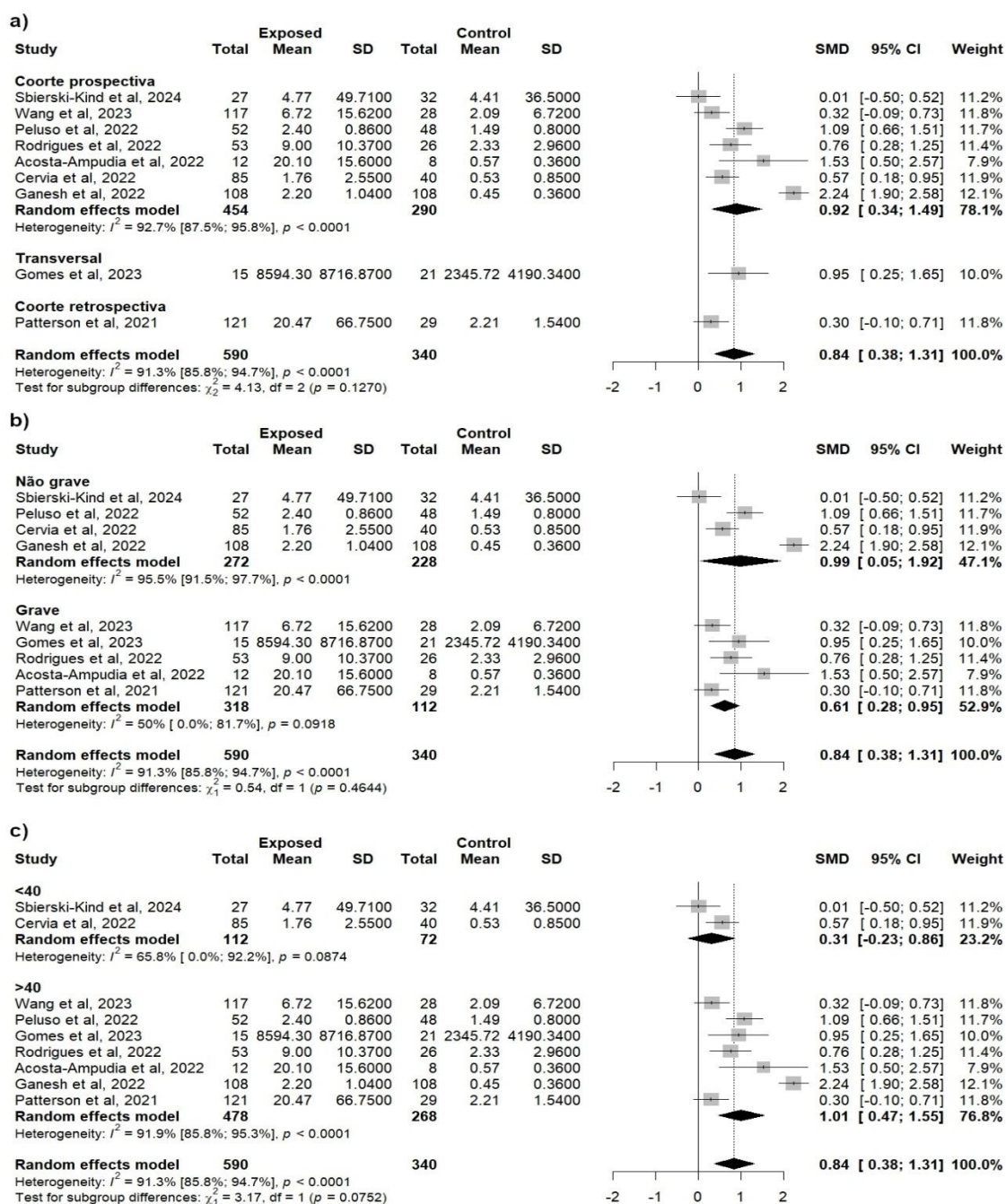
Legenda: a) Análise de subgrupo por delineamento; b) Análise de subgrupo por gravidade da COVID-19 aguda; c) Análise de subgrupo por idade.

## IL-6

Na análise por delineamento, coortes prospectivas (7 estudos) mostraram SMD de 0,92 (IC 95%: 0,34 - 1,49); estudo transversal, 0,95 (IC 95%: 0,25 - 1,65); retrospectivo, 0,30 (IC 95%: -0,10 - 0,71), sem diferença significativa, embora os estudos prospectivos tenham contribuído de forma mais consistente para o efeito global. Quanto a gravidade

da COVID-19, COVID não grave (4 estudos) teve SMD de 0,99 (IC 95%: 0,05–1,92) com alta heterogeneidade, e COVID grave (5 estudos) SMD de 0,84 (IC 95%: 0,28–0,95), com heterogeneidade moderada. A comparação entre subgrupos não foi significativa. Por idade, < 40 anos (2 estudos) teve SMD de 0,31 (IC 95%: -0,23 - 0,86);  $\geq$  40 anos (7 estudos), SMD de 1,01 (IC 95%: 0,47 a 1,55), sem diferença estatística, mas com tendência a maiores níveis de IL-6. As informações podem ser visualizadas na Figura 4.

**Figura 4** –Análise de subgrupo para os níveis de IL-6

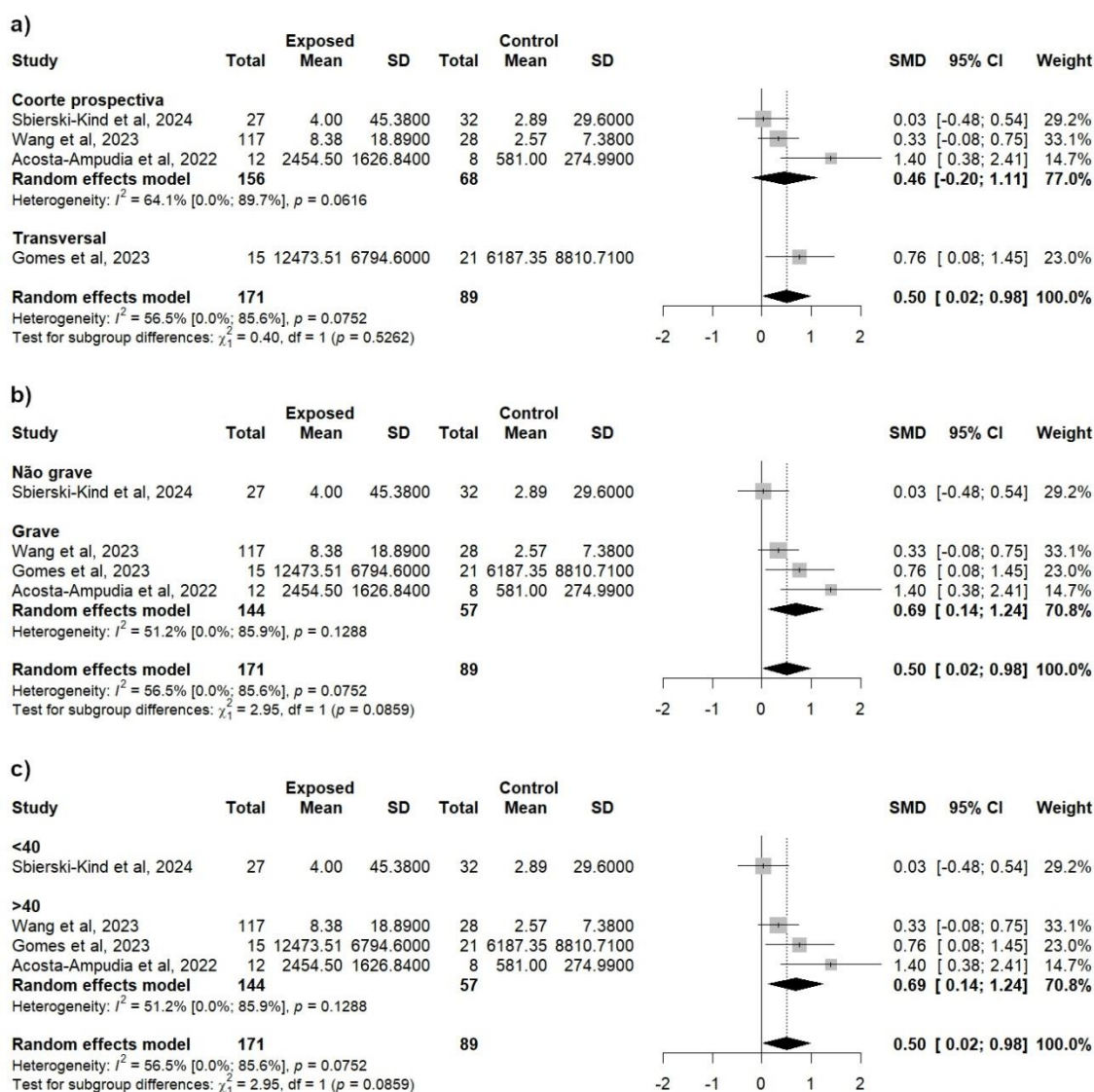


Legenda: a) Análise de subgrupo por delineamento; b) Análise de subgrupo por gravidade da COVID-19 aguda; c) Análise de subgrupo por idade.

## IL-8

Na análise por delineamento, coortes prospectivas (3 estudos) tiveram SMD de 0,46 (IC 95%: -0,20 a 1,11) e o estudo transversal, SMD de 0,76 (SMD = 0,76; IC 95%: 0,08 a 1,45), sem diferença significativa. Na análise por gravidade da COVID-19, o único estudo com casos não graves mostrou SMD de 0,03 (IC 95%: -0,48 a 0,54), enquanto três estudos com COVID grave apresentaram SMD combinada de 0,69 (IC 95%: 0,14 a 1,24), sem diferença estatística ( $p = 0,0859$ ), mas com tendência clínica relevante. Por faixa etária, < 40 anos teve SMD de 0,03 (IC 95%: -0,48 a 0,54) e > 40 anos, 0,69 (IC 95%: 0,14 a 1,24), sugerindo maior persistência inflamatória em indivíduos mais velhos. Todas as informações podem ser visualizadas na Figura 5.

**Figura 5** –Análise de subgrupo para os níveis de IL-8



Legenda: a) Análise de subgrupo por delineamento; b) Análise de subgrupo por gravidade da COVID-19 aguda; c) Análise de subgrupo por idade.

### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade *leave-one-out* foi utilizada para investigar a influência de estudos individuais sobre a heterogeneidade ( $I^2$ ) das metanálises. Para o primeiro desfecho, a IL-1 $\beta$ , a heterogeneidade permaneceu elevada na maioria das exclusões, exceto ao omitir Maki *et al.* (19), quando houve redução substancial do  $I^2$  (54,9%) indicando que este estudo contribui de forma relevante para a variabilidade entre os resultados. No segundo desfecho, a IL-6, a exclusão de qualquer estudo individual resultou em pequenas variações do  $I^2$ , com exceção de Ganesh *et al.* (23) cuja retirada reduziu o  $I^2$  (62,0%), sugerindo influência moderada deste estudo na heterogeneidade. Para o terceiro desfecho, a IL-8 observou-se maior sensibilidade, a omissão de Acosta-Ampudia *et al.* (16) reduziu a heterogeneidade para níveis baixos ( $I^2$  29,6%), evidenciando que este estudo é um dos principais responsáveis pela heterogeneidade observada. Esses resultados demonstram que a heterogeneidade, em geral, é influenciada por estudos específicos, sendo importante considerar tais achados na interpretação dos resultados globais da metanálise. Os gráficos podem ser visualizados no Apêndice S6.

## DISCUSSÃO

Neste estudo analisaram-se os níveis das interleucinas (IL): 1 $\beta$ , 6 e 8 em indivíduos com CPC comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, buscou-se avaliar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da CPC. As evidências demonstraram que a IL-1 $\beta$  apresentou tendência de elevação nos indivíduos com CPC, porém sem significância estatística. Por outro lado, a IL-6 e IL-8 estavam significativamente elevadas em indivíduos expostos, sugerindo um estado inflamatório persistente.

O aumento e a persistência dos níveis séricos das ILs iniciam-se em resposta ao vírus na fase aguda, quando o sistema imunológico estimula a liberação de moléculas inflamatórias, podendo causar, em muitos casos, uma hiperinflamação. Os achados desta revisão apontam para a presença de uma inflamação persistente mesmo após a fase aguda, sugerindo que essas interleucinas desempenham papel fundamental na fisiopatologia da CPC.

A IL-1 $\beta$ , assim como as outras duas ILs estudadas, integra a imunidade inata, sendo uma das primeiras citocinas liberadas após infecção. É considerada uma “guardiã” da inflamação, cuja produção crônica pode superestimular a resposta imune e causar



danos teciduais. Já foi demonstrado que a IL-1 $\beta$  induz a produção de outras citocinas inflamatórias, como a IL-6, intensificando o estado inflamatório crônico observado em diversas patologias, incluindo HIV/AIDS e COVID-19 (31).

Embora os achados da metanálise para a IL-1 $\beta$  não tenham alcançado significância estatística, observou-se tendência consistente de níveis mais elevados em indivíduos com CPC. Na análise estratificada, pacientes com quadros graves na fase aguda e indivíduos com mais de 40 anos tendem a apresentar maiores concentrações dessa interleucina. Esses dados reforçam estudos prévios que indicam que, enquanto os níveis de várias citocinas diminuem após a infecção, a IL-1 $\beta$  pode permanecer elevada em pacientes com sintomas persistentes. Ainda assim, são necessários estudos futuros com maior padronização e critérios diagnósticos uniformes.

A IL-6 tem sido amplamente estudada e descrita como mediadora central da inflamação persistente. Os resultados desta metanálise, mostrando elevação significativa da IL-6, reforçam seu papel como biomarcador inflamatório em contextos pós-virais. Evidências anteriores apontam que concentrações elevadas de IL-6 estão associadas a pacientes que apresentaram quadros graves na fase aguda da COVID-19, sugerindo que a intensidade da resposta inflamatória inicial pode influenciar na cronificação dos sintomas (32).

Corroborando a hipótese apresentada, um estudo prospectivo conduzido por Lemos *et al.*(5) revelou que pacientes que evoluíram para óbito em decorrência da COVID-19 grave apresentavam níveis aumentados de diversos mediadores inflamatórios, incluindo a IL-1 $\beta$  e IL-6, reforçando o papel central dessas citocinas na resposta exacerbada ao SARS-CoV-2 contribuindo para sintomatologia persistente.

Na análise de subgrupos, observou-se tendência de níveis mais elevados de IL-6 em pacientes com COVID grave, idade  $\geq 40$  anos e no estudo transversal, sem significância estatística. Fisiopatologicamente, essas tendências são coerentes com a literatura, pois indivíduos mais velhos e com infecção grave tendem a apresentar resposta inflamatória exacerbada. No estudo transversal, os achados podem refletir superestimação dos níveis por captarem um único momento da evolução clínica.

Por fim, a IL-8 é uma quimiocina pró-inflamatória que contribui para lesão tecidual. Sua elevação tem sido associada aos sintomas persistentes da CPC, principalmente aos danos neurológicos. A metanálise mostrou níveis significativamente mais altos de IL-8 em pacientes com CPC, corroborando estudos prévios sobre seu papel na inflamação prolongada pós-SARS-CoV-2 (33,34). A análise de subgrupo indicou

tendência de níveis mais elevados em pacientes com COVID grave e idade  $\geq 40$  anos, embora sem significância estatística entre os estratos analisados.

As metanálises mostraram heterogeneidade considerável, especialmente para IL-1 $\beta$  e IL-6, possivelmente devido a métodos, seguimento, características clínicas e delineamentos diferentes. A análise de sensibilidade indicou forte influência de alguns estudos. Esses resultados reforçam a necessidade de cautela e a importância da padronização metodológica em futuras pesquisas.

Outro aspecto importante a ser considerado, é que enquanto alguns trabalhos realizaram a dosagem das interleucinas em soro, outros utilizaram plasma, o que pode impactar os valores obtidos. Sabe-se que a presença de anticoagulantes na coleta para plasma, assim como o processo de coagulação no preparo do soro, podem alterar a concentração final das citocinas detectadas. Essa variabilidade metodológica constitui uma potencial fonte de heterogeneidade, reforçando a necessidade de padronização das técnicas laboratoriais em futuras investigações.

Além disso, optou-se por excluir estudos que apresentavam amostras com alta frequência de comorbidades, tanto no grupo de pacientes com CPC quanto nos controles. Essa decisão metodológica foi necessária para reduzir o risco de confundimento, uma vez que doenças como síndrome metabólica, obesidade, diabetes e hipertensão já estão associadas a um estado inflamatório basal com níveis aumentados de IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ . Caso esses indivíduos fossem incluídos, haveria a possibilidade de superestimar os níveis das interleucinas e atribuir erroneamente tais alterações apenas à CPC. Por outro lado, reconhece-se que essa escolha reduziu o número de estudos elegíveis e pode limitar a generalização dos resultados para populações com maior carga de comorbidades, que são justamente as mais afetadas pela COVID-19.

Este trabalho também investigou fatores associados ao desenvolvimento da CPC, confirmando achados prévios. A idade avançada foi frequente entre pacientes com CPC, reforçando que o envelhecimento imunológico dificulta a resolução da inflamação pós-aguda. Comorbidades pré-existentes também contribuem, promovendo um estado pró-inflamatório basal que agrava ou prolonga os efeitos da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, o histórico de COVID grave parece aumentar o risco de desenvolver CPC, indicando múltiplos fatores que influenciam a persistência dos sintomas (35,36).

Embora os dados sobre estilo de vida tenham sido limitados, identificou-se tabagismo em parte dos indivíduos com CPC. Apesar de não permitir relação causal, o achado sugere que comportamentos ou exposições prévias, como fumar, podem estar

associados à pior progressão da COVID-19 e à persistência inflamatória (37). Esses aspectos merecem investigação mais aprofundada em estudos futuros.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Dentre elas a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos, inexistência de critério único para definição de pacientes com CPC e a disponibilidade limitada de dados sobre variáveis qualitativas e quantitativas.

Outra limitação relevante é a ausência de controles constituídos por indivíduos que tiveram COVID-19 aguda, mas não evoluíram com CPC. A decisão metodológica por incluir apenas controles saudáveis visou reduzir a heterogeneidade e permitir uma comparação mais direta entre indivíduos sem histórico de infecção e aqueles com sintomas persistentes. Contudo, reconhece-se que tal escolha restringe a interpretação sobre se as alterações das ILs. Assim, investigações futuras que incluam o terceiro grupo de comparação serão fundamentais para elucidar de forma mais precisa a dinâmica inflamatória associada à doença.

Por outro lado, os achados desta revisão sistemática com metanálise são contundentes e apontam o papel da inflamação persistente na CPC, especialmente por meio da elevação significativa das interleucinas IL-6 e IL-8, que se mostram potenciais biomarcadores para monitoramento clínico e possíveis alvos terapêuticos, enquanto o papel da IL-1 $\beta$  requer maior investigação. Por fim, esta é a primeira revisão, até o momento, a avaliar de forma integrada os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 em comparação a controles saudáveis, com aprofundamento metodológico por análises de diversos subgrupos, além de aplicar análise de sensibilidade para verificar a robustez dos achados. Os resultados contribuem para o avanço do conhecimento sobre a CPC e indicam a necessidade de estudos longitudinais com amostras representativas e padronização metodológica.

## CONCLUSÃO

Os achados sugerem que IL-6 e IL-8 podem atuar como biomarcadores na CPC, indicando inflamação persistente. A ausência de significância estatística para IL-1 $\beta$  reforça a necessidade de mais estudos. As limitações metodológicas restringem a generalização dos dados. Assim, futuras pesquisas devem priorizar estudos clínicos bem controlados e padronizados, capazes de validar esses biomarcadores em diferentes contextos populacionais. Somente a partir dessa consolidação será possível avançar na



incorporação dos marcadores inflamatórios à prática clínica, apoiando protocolos de rastreamento, intervenções precoces e estratégias de cuidado integral. Tal avanço é fundamental para evitar que a CPC seja subestimada no âmbito da saúde pública.

## REFERÊNCIAS

1. Guarienti FA, Gonçalves JIB, Gonçalves JB, Antônio Costa Xavier F, Marinowic D, Machado DC. COVID-19: a multi-organ perspective. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 18 de outubro de 2024 [citado 11 de março de 2025];14. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2024.1425547/full>
2. Brasil. Coronavírus Brasil - Ministério da Saúde [Internet]. 2025 [citado 11 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
3. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV. Long Covid Defined. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 6 de novembro de 2024 [citado 27 de fevereiro de 2025];391(18):1746–53. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2408466>
4. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *The Lancet* [Internet]. 17 de agosto de 2024 [citado 8 de novembro de 2024];404(10453):707–24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362401136X>
5. Lemos FFB, Lopes LW, Brito GC, Viana AIS, de Castro CT, Luz MS, et al. Prognostic significance of cytokine dysregulation in critically ill COVID-19 patients. *Cytokine* [Internet]. 1º de março de 2025 [citado 27 de fevereiro de 2025];187:156867. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466625000146>
6. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Revista Clínica Española (English Edition)* [Internet]. 1º de abril de 2022 [citado 11 de março de 2025];222(4):241–50. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S225488742200008X>
7. Hawley HB. Long COVID: Clinical Findings, Pathology, and Endothelial Molecular Mechanisms. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1º de janeiro de 2025 [citado 11 de março de 2025];138(1):91–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934323005399>
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviewsDeclaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas]. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112.
9. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 19 de dezembro de 2014;14:135.

10. Teixeira EP, Lynn FA, Souza M de L de. GUIA PARA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS. Texto contexto - enferm [Internet]. 13 de maio de 2024 [citado 12 de março de 2025];33:e20230221. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/tce/a/876BLxXM3XxsXZTwGXSKCKM/?lang=pt&utm\\_source=.com](https://www.scielo.br/j/tce/a/876BLxXM3XxsXZTwGXSKCKM/?lang=pt&utm_source=.com)
11. Munn Z, Stone JC, Aromataris E, Klugar M, Sears K, Leonardi-Bee J, et al. Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. JBI Evidence Synthesis [Internet]. março de 2023 [citado 20 de março de 2025];21(3):467. Disponível em: [https://journals.lww.com/jbisrir/fulltext/2023/03000/assessing\\_the\\_risk\\_of\\_bias\\_of\\_quantitative.2.aspx](https://journals.lww.com/jbisrir/fulltext/2023/03000/assessing_the_risk_of_bias_of_quantitative.2.aspx)
12. Deeks J, Higgins J, Altman D, McKenzie J, Veroniki A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2024 [citado 8 de maio de 2025]. Chapter 10: Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
13. Qian G, Mahdi A. Sensitivity analysis methods in the biomedical sciences. Math Biosci. maio de 2020;323:108306.
14. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 [Internet]. Cochrane; 2024. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
15. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. BMJ Ment Health [Internet]. 23 de outubro de 2019 [citado 9 de maio de 2025];22(4). Disponível em: <https://mentalhealth.bmj.com/content/22/4/153>
16. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Ramírez-Santana C, et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 15 de junho de 2022 [citado 11 de abril de 2025];225(12):2155–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac017>
17. Gomes SMR, Brito AC de S, Manfro WFP, Ribeiro-Alves M, Ribeiro RS de A, Cal MS da, et al. High levels of pro-inflammatory SARS-CoV-2-specific biomarkers revealed by in vitro whole blood cytokine release assay (CRA) in recovered and long-COVID-19 patients. PLOS ONE [Internet]. 5 de abril de 2023 [citado 11 de abril de 2025];18(4):e0283983. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0283983>
18. Kenji Sudo F, Pinto TP, G. Q. Barros-Aragão F, Bramati I, Marins TF, Monteiro M, et al. Cognitive, behavioral, neuroimaging and inflammatory biomarkers after hospitalization for COVID-19 in Brazil. Brain, Behavior, and Immunity [Internet]. 1º de janeiro de 2024 [citado 11 de abril de 2025];115:434–47. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159123003185>
19. Maki FM, AL-Thwani AN, Jiad KS. Study of some immunological signatures and their association with COVID-19 in a sample of recovered Iraqi patients. Immunobiology [Internet]. 1º de março de 2023 [citado 11 de abril de 2025];127(1):1–10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589223000111>

2025];228(2):152348. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298523000165>

20. Sbierski-Kind J, Schlickeiser S, Feldmann S, Ober V, Grüner E, Pleimelding C, et al. Persistent immune abnormalities discriminate post-COVID syndrome from convalescence. *Infection* [Internet]. 1º de junho de 2024 [citado 11 de abril de 2025];52(3):1087–97. Disponível em: <https://link-springer-com.ez10.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s15010-023-02164-y>

21. Wang K, Khoramjoo M, Srinivasan K, Gordon PMK, Mandal R, Jackson D, et al. Sequential multi-omics analysis identifies clinical phenotypes and predictive biomarkers for long COVID. *Cell Reports Medicine* [Internet]. 21 de novembro de 2023 [citado 11 de abril de 2025];4(11):101254. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379123004317>

22. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun* [Internet]. 25 de janeiro de 2022 [citado 11 de abril de 2025];13(1):446. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27797-1>

23. Ganesh R, Grach SL, Ghosh AK, Bierle DM, Salonen BR, Collins NM, et al. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 1º de março de 2022 [citado 11 de abril de 2025];97(3):454–64. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(21\)00888-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(21)00888-0/fulltext)

24. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco EB, Long E, Pise A, et al. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. *Front Immunol* [Internet]. 28 de junho de 2021 [citado 11 de abril de 2025];12. Disponível em: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.700782/full>

25. Peluso MJ, Sans HM, Forman CA, Nylander AN, Ho H en, Lu S, et al. Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation* [Internet]. setembro de 2022 [citado 11 de abril de 2025];9(5):e200003. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000200003>

26. Rodrigues RS, Motta Ribeiro G, Barreto MM, Zin WA, de Toledo-Mendes J, Martins PAG, et al. Increased Lung Immune Metabolic Activity in COVID-19 Survivors. *Clinical Nuclear Medicine* [Internet]. dezembro de 2022 [citado 11 de abril de 2025];47(12):1019. Disponível em: [https://journals.lww.com/nuclearmed/abstract/2022/12000/increased\\_lung\\_immune\\_metabolic\\_activity\\_in.2.aspx](https://journals.lww.com/nuclearmed/abstract/2022/12000/increased_lung_immune_metabolic_activity_in.2.aspx)

27. Colarusso C, Maglio A, Terlizzi M, Vitale C, Molino A, Pinto A, et al. Post-COVID-19 Patients Who Develop Lung Fibrotic-like Changes Have Lower Circulating Levels of IFN- $\beta$  but Higher Levels of IL-1 $\alpha$  and TGF- $\beta$ . *Biomedicines* [Internet].

dezembro de 2021 [citado 11 de abril de 2025];9(12):1931. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/12/1931>

28. Townsend L, Dyer AH, Naughton A, Kiersey R, Holden D, Gardiner M, et al. Longitudinal Analysis of COVID-19 Patients Shows Age-Associated T Cell Changes Independent of Ongoing Ill-Health. *Front Immunol* [Internet]. 7 de maio de 2021 [citado 11 de abril de 2025];12. Disponível em: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.676932/full>

29. Sorokina E, Pautova A, Fatuev O, Zakharchenko V, Onufrievich A, Grechko A, et al. Promising Markers of Inflammatory and Gut Dysbiosis in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. junho de 2023 [citado 11 de abril de 2025];13(6):971. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/13/6/971>

30. OMS. Obesity and overweight [Internet]. 2025 [citado 10 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

31. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H. The role of IL-1 $\beta$  during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Reviews in Medical Virology* [Internet]. 2023 [citado 2 de junho de 2025];33(1):e2400. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.2400>

32. Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, et al. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol*. junho de 2021;17(6):601–18.

33. Valente Coronel PM, Luiz Soares Basilio DC, Teixeira Espinoça I, Souza de Souza KF, Miranda Campos N, Seiji Nakano Ota R, et al. Involvement of oxidative stress in post-acute sequelae of COVID-19: clinical implications. *Redox Rep*. dezembro de 2025;30(1):2471738.

34. Duindam HB, Mengel D, Kox M, Göpfert JC, Kessels RPC, Synofzik M, et al. Systemic inflammation relates to neuroaxonal damage associated with long-term cognitive dysfunction in COVID-19 patients. *Brain Behav Immun*. março de 2024;117:510–20.

35. Cawley A. Biomarker analysis. *Drug Testing and Analysis* [Internet]. 2022 [citado 1º de agosto de 2024];14(5):791–3. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.3268>

36. Menezes DC de, Lima PDL de, Lima IC de, Uesugi JHE, Vasconcelos PF da C, Quaresma JAS, et al. Metabolic Profile of Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* [Internet]. janeiro de 2023 [citado 7 de agosto de 2024];15(5):1197. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/5/1197>

37. de Granda-Orive JJ, Solano-Reina S, Jiménez-Ruiz CA. Are Smoking and Vaping Risk Factors of Developing Long and Persistent Post-COVID-19? *Open Respiratory Archives* [Internet]. 1º de outubro de 2022 [citado 2 de junho de 2025];4(4):100195. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2659663622000418>

## Material suplementar

### Apêndice S1

Termos de busca utilizado na pesquisa.

Base de dados	Estratégia de busca	Filtros aplicados	Número de registros
<i>National Library of Medicine</i> (PubMed/MEDLINE)	("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[All Fields] OR "Long COVID"[All Fields]) AND ("biomarker s"[All Fields] OR "biomarkers"[Supplementary Concept] OR "biomarkers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "Immunological Markers"[All Fields]) AND ("interleukine"[All Fields] OR "interleukines"[All Fields] OR "interleukins"[Supplementary Concept] OR "interleukins"[All Fields] OR "interleukin"[All Fields] OR "interleukins"[MeSH Terms] OR ("cytokin"[All Fields] OR "cytokine s"[All Fields] OR "cytokines"[Supplementary Concept] OR "cytokines"[All Fields] OR "cytokine"[All Fields] OR "cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokinic"[All Fields] OR "cytokins"[All Fields]))	Free full text, Full text, Humans, Exclude preprints.	78
<i>Scopus</i>	(TITLE-ABS-KEY ( ( "Post-Acute COVID-19 Syndrome" OR "Long COVID" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( biomarkers OR "Immunological Markers" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( interleukins OR cytokines ) ) )	Language: English / Document type: Article and short research	97
<i>Web of Science</i>	((ALL=((("Post-Acute COVID-19 Syndrome" OR "Long COVID")) AND ALL=((Biomarkers OR "Immunological Markers")) AND ALL=((Interleukins OR Cytokines)))	Document type: Articles	20
<i>Excerpta Medica Database</i> (EMBASE)	('post-acute covid-19 syndrome'/exp OR 'post-acute covid-19 syndrome' OR 'long covid'/exp OR 'long covid') AND ('biomarkers'/exp OR biomarkers OR 'immunological markers') AND ('interleukins'/exp OR interleukins OR 'cytokines'/exp OR cytokines)	Study type: humans; publication type: articles	115
<i>Scientific Electronic Library Online</i> (SciELO)	("Síndrome de COVID-19 Pós-aguda" OR "COVID longa") AND (Biomarcador OR "Marcador Imunológico") AND (Interleucina OR Citocinas)	Sem filtros	0
Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	("Síndrome de COVID-19 Pós-aguda" OR "COVID longa") AND (Biomarcador OR "Marcador Imunológico") AND (Interleucina OR Citocinas)	Sem filtros	0
Portal Brasileiro de Publicações Científicas em Acesso Aberto (OASISbr)	("Síndrome de COVID-19 Pós-aguda" OR "COVID longa") AND (Biomarcador OR "Marcador Imunológico") AND (Interleucina OR Citocinas)	Sem filtros	1
<i>Sciencedirect</i>	("Post-Acute COVID-19 Syndrome" OR "Long COVID") AND (Biomarkers OR "Immunological Markers") AND (Interleukins OR Cytokines)	Document type: Research articles / Open access and open archive	168

## Apêndice S2

### Avaliação crítica da qualidade metodológica usando a Escala de *Newcastle-Ottawa*

Estudos	Itens								Pontuação
	S				C		E		
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Cervia <i>et al.</i> <sup>32</sup>	*	*	*	*	**	*	*	*	9/9
Sbierski-Kind <i>et al.</i> <sup>30</sup>	*	*	*		**	*	*	*	8/9
Kenji Sudo <i>et al.</i> <sup>28</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9
Wang <i>et al.</i> <sup>31</sup>		*	*	*	*	*	*	*	8/9
Peluso <i>et al.</i> <sup>35</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9
Townsend <i>et al.</i> <sup>38</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9
Acosta-Ampudia <i>et al.</i> <sup>26</sup>	*	*	*	*		*	*	*	7/9
Rodrigues <i>et al.</i> <sup>36</sup>	*	*	*	*	*	*			6/9
Maki <i>et al.</i> <sup>29</sup>	*	*	*	*	*	*			6/9
Colarusso <i>et al.</i> <sup>39</sup>	*	*	*	*		*			5/9
Ganesh <i>et al.</i> <sup>33</sup>	*	*		*		*	*		5/9
Patterson <i>et al.</i> <sup>34</sup>	*	*	*	*		*			5/9
Sorokina <i>et al.</i> <sup>40</sup>	*	*	*		*	*			5/9

**Legenda:** S= Seleção; C= Comparabilidade; E= Exposição/Desfecho; 1= Representatividade da coorte; 2= Seleção da coorte não exposta; 3= Verificação da exposição; 4= Desfecho de interesse ausente; 5= Comparabilidade com base no desenho do estudo ou análise dos dados; 6= Determinação do desfecho; 7= Seguimento por tempo suficiente; 8= Adequação de acompanhamento das coortes.

### Avaliação crítica da qualidade metodológica usando o *Checklist* do JBI

Estudo	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Total/Qualidade
Gomes <i>et al.</i> <sup>27</sup>	S	S	S	S	S	N/M	S	S	7/ Alta

**Legenda:** S=Sim; N/M= Não mencionado; Q1= Os critérios para inclusão na amostra foram claramente definidos? Q2= Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes? Q3= A exposição foi medida de forma válida e confiável? Q4= Critérios objetivos e padrão foram usados para medição da condição? Q5= Fatores de confusão foram identificados? Q6= Estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas? Q7= Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? Q8= Análise estatística apropriada foi usada?

## Apêndice S3

### Lista de artigos excluídos e justificativa

Nº	Título (Autor, ano)	Motivo da exclusão
1	Um estudo observacional prospectivo da síndrome da fadiga crônica pós-COVID-19 após a primeira onda pandêmica na Alemanha e biomarcadores associados à gravidade dos sintomas  Referência: Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. Nat Commun [Internet]. 30 de agosto de 2022 [citado 19 de maio de 2025];13(1):5104.	Ausência de controles saudáveis
2	Tratamento precoce com anticorpos, inflamação e risco de condições pós-COVID  Referência: Gebo KA, Heath SL, Fukuta Y, Zhu X, Baksh S, Abraham AG, et al. Early antibody treatment, inflammation, and risk of post-COVID conditions. mBio. 31 de outubro de 2023;14(5):e0061823.	Ausência de controles saudáveis
3	Concentrações séricas alteradas de IL-8, IL-32 e IL-10 em pacientes com comprometimento pulmonar 6 meses após COVID-19  Referência: Bergantini L, Gangi S, d'Alessandro M, Cameli P, Perea B, Meocci M, et al. Altered serum concentrations of IL-8, IL-32 and IL-10 in patients with lung impairment 6 months after COVID-19. Immunobiology. julho de 2024;229(4):152813.	Ausência de controles saudáveis
4	Identificação de grupos inflamatórios na COVID longa por meio da análise dos níveis de biomarcadores plasmáticos  Referência: Dhingra S, Fu J, Cloherty G, Mallon P, Wasse H, Moy J, et al. Identification of inflammatory clusters in long-COVID through analysis of plasma biomarker levels. Front Immunol. 2024;15:1385858.	Ausência de controles saudáveis
5	Examinando a relação entre biomarcadores inflamatórios durante a hospitalização por COVID-19 e os sintomas subsequentes de COVID longa: um estudo longitudinal e retrospectivo  Referência: Sykes DL, Van der Feltz-Cornelis CM, Holdsworth L, Hart SP, O'Halloran J, Holding S, et al. Examining the relationship between inflammatory biomarkers during COVID-19 hospitalization and subsequent long-COVID symptoms: A longitudinal and retrospective study. Immun Inflamm Dis. outubro de 2023;11(10):e1052.	Ausência de controles saudáveis
6	Inflamação prolongada em pacientes hospitalizados por doença do coronavírus 2019 (COVID-19) se resolve 2 anos após a infecção  Referência: Fong SW, Goh YS, Torres-Ruesta A, Chang ZW, Chan YH, Neo VK, et al. Prolonged inflammation in patients hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) resolves 2 years after infection. J Med Virol. maio de 2023;95(5):e28774.	Resultado com desfecho/interleucina não estudada
7	Biomarcadores de inflamação sistêmica sustentada e disfunção microvascular associados aos sintomas da condição pós-COVID-19 24 meses após a infecção por SARS-CoV-2  Referência: Jacobs LMC, Wintjens MSJN, Nagy M, Willems L, Ten Cate H, Spronk HHM, et al. Biomarkers of sustained systemic inflammation and microvascular dysfunction associated with post-COVID-19 condition symptoms at 24 months after SARS-CoV-2-infection. Front Immunol. 2023;14:1182182.	Pacientes com alto índices de comorbidades
8	Impressão digital imunológica em convalescentes com e sem síndrome pós-COVID devido à doença do coronavírus-19	Resultado com desfecho/interleucina não estudada

	Referência: Augustin M, Heyn F, Ullrich S, Sandaradura de Silva U, Albert MC, Linne V, et al. Immunological fingerprint in coronavirus disease-19 convalescents with and without post-COVID syndrome. <i>Front Med.</i> 2023;10:1129288.	
9	Proteômica direcionada identifica biomarcadores circulantes associados à COVID-19 ativa e pós-COVID-19  Referência: Zoodsma M, de Nooijer AH, Grondman I, Gupta MK, Bonifacius A, Koeken VACM, et al. Targeted proteomics identifies circulating biomarkers associated with active COVID-19 and post-COVID-19. <i>Front Immunol.</i> 2022;13:1027122.	Pacientes com alto índices de comorbidades
10	O perfil imunoproteômico revela regulação aberrante de células imunes nas vias aéreas de indivíduos com doença respiratória pós-COVID-19 em curso  Referência: Vijayakumar B, Boustani K, Ogger PP, Papadaki A, Tonkin J, Orton CM, et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. <i>Immunity.</i> 8 de março de 2022;55(3):542-556.e5.	Resultado com desfecho/interleucina não estudada
11	Gravidade dos sintomas a longo prazo e biomarcadores clínicos na síndrome da fadiga crônica/pós-COVID-19: resultados de uma coorte observacional prospectiva  Referência: Legler F, Meyer-Arndt L, Mödl L, Kedor C, Freitag H, Stein E, et al. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort. <i>EClinicalMedicine.</i> setembro de 2023;63:102146.	Ausência de controles saudáveis
12	Alterações metabólicas e imunológicas em pacientes com COVID longa e síndrome da fadiga crônica  Referência: Saito S, Shahbaz S, Luo X, Osman M, Redmond D, Cohen Tervaert JW, et al. Metabolomic and immune alterations in long COVID patients with chronic fatigue syndrome. <i>Front Immunol.</i> 2024;15:1341843.	Ausência de medidas de associação
13	Características clínicas com perfil de inflamação da COVID longa e associação com recuperação de 1 ano após hospitalização no Reino Unido: um estudo observacional prospectivo  Referência: PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. <i>Lancet Respir Med.</i> agosto de 2022;10(8):761–75.	Resultado com desfecho/interleucina não estudada
14	Biomarcadores inflamatórios e protrombóticos contribuem para a persistência de sequelas em pacientes recuperados da COVID-19  Referência: Garcia-Larragoiti N, Cano-Mendez A, Jimenez-Vega Y, Trujillo M, Guzman-Cancino P, Ambriz-Murillo Y, et al. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Contribute to the Persistence of Sequelae in Recovered COVID-19 Patients. <i>Int J Mol Sci.</i> 14 de dezembro de 2023;24(24):17468.	Ausência de medidas de associação
15	A tríade de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF está associada a sequelas pós-agudas da COVID-19  Referência: Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, et al. The IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. <i>Cell Rep Med.</i> 21 de junho de 2022;3(6):100663.	Ausência de controles saudáveis
16	A disfunção imunológica persiste por 8 meses após a infecção inicial leve a moderada por SARS-CoV-2  Referência: Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. <i>Nat Immunol.</i> fevereiro de 2022;23(2):210–6.	Resultado com desfecho/interleucina não estudada



## Apêndice S4

### Características gerais dos estudos incluídos

Estudo (autor, ano)	País	Desenho do estudo	Amostra		Faixa etária (CPC)	Sexo Feminino – CPC (%)	Gravidade COVID aguda	Tempo de seguimento
			CPC	IS				
Cervia <i>et al.</i> (17)	Suíça	Coorte prospectiva	85	40	Md: 34	51,7%	COVID não grave	180 dias
Gomes <i>et al.</i> (22)	Brasil	Transversal	15	21	$\bar{x}$ : 47,5	N/M	COVID grave	Não aplicável
Sbierski-Kind <i>et al.</i> (20)	Alemanha	Coorte prospectiva	27	32	$\bar{x}$ : 36	58%	COVID não grave	730 dias
Kenji Sudo <i>et al.</i> (18)	Brasil	Coorte prospectiva	98	26	$\bar{x}$ : 55,9	36,6%	COVID não grave	168,4 dias
Wang <i>et al.</i> (21)	Canadá	Coorte prospectiva	117	28	Md: 62	43,6%	COVID grave	257 dias
Peluso <i>et al.</i> (25)	EUA	Coorte prospectiva	52	48	Md: 48	71,1%	COVID não grave	135 dias
Townsend <i>et al.</i> (28)	Irlanda	Coorte prospectiva	71	40	$\bar{x}$ : 44,3	70%	COVID não grave	101 dias
Acosta-Ampudia <i>et al.</i> (16)	Colômbia	Coorte prospectiva	12	8	Md: 50	50%	COVID grave	270 dias
Rodrigues <i>et al.</i> (26)	Brasil	Coorte prospectiva	53	26	$\bar{x}$ : 50	36,7%	COVID grave	120 dias
Maki <i>et al.</i> (19)	Iraque	Coorte retrospectiva	75	50	$\bar{x}$ : 54,1	45,3%	N/M	N/M
Colarusso <i>et al.</i> (27)	Itália	Coorte retrospectiva	52	17	$\bar{x}$ : 50	36,5%	COVID grave	90 dias
Ganesh <i>et al.</i> (23)	EUA	Coorte prospectiva	108	108	$\bar{x}$ : 46	75%	COVID não grave	90 dias
Patterson <i>et al.</i> (24)	EUA	Coorte retrospectiva	121	29	$\bar{x}$ : 46,8	N/M	N/M	N/M
Sorokina <i>et al.</i> (29)	Rússia	Coorte prospectiva	39	48	$\bar{x}$ : 56	69%	COVID grave	14 dias

**Legenda:**  $\bar{x}$ = Média; Md= Mediana; IS= Indivíduos saudáveis; CPC= Condição Pós-COVID; N/M= Não menciona

**Fonte:** Autores (2025).

## Apêndice S5

### Aspectos clínicos e laboratoriais dos estudos incluídos

Estudo	Critério diagnóstico de CPC	IL analisada	Técnica de dosagem	Fatores de risco analisados	Principais sintomas CPC
Cervia <i>et al.</i> (17)	Persistência de 1 ou mais sintomas por > 4 semanas, confirmado por PCR	IL-6	Ensaio da R&D Systems	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= 9 indivíduos com doença pulmonar, 9 indivíduos com asma e 7 com hipertensão) e IMC (25,0 - sobrepeso)	Fadiga (25,8%), distúrbio do olfato/paladar (20,2%) e ansiedade e depressão (7,9%)
Gomes <i>et al.</i> (22)	Manifestações e sintomas persistentes consistentes com COVID-19 por > 4 semanas (Infecção confirmada por RT-PCR)	IL-1 $\beta$ IL-6 IL-8	Tecnologia multiplex cytometric bead array (CBA)	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= 53,8% eram obesos e 26,9% tinham diabetes) e IMC (N/M)	Cansaço (73,3%), Tosse (66,6%) e dificuldade em respirar (40%)
Sbierski-Kind <i>et al.</i> (20)	Sintomas persistentes por >12 semanas após infecção aguda por SARS-CoV-2 (Infecção confirmada por PCR).	IL-1 $\beta$ IL-6 IL-8	Citometria de fluxo - Ensaio de citocina multiplex	Consumo de tabaco (CPC=18,5% ex fumante), comorbidades (CPC= 59,3% nenhuma; 11,1% asma) e IMC ( $\bar{x}$ dos grupos 24,2 normal)	Fadiga (93%), distúrbios cognitivos (59%) e palpitações (59%)
Kenji Sudo <i>et al.</i> (18)	Infecção por SARS-CoV-2 determinada por RT-PCR seguida de sintomas persistentes por meses.	IL-1 $\beta$	N/M	Consumo de tabaco (CPC= 6,9% eram fumantes), comorbidades (CPC= 40,8% hipertensos) e IMC (CPC= 16,9% obesos)	Fadiga (36,1%), ansiedade (27,8%) e sintomas depressivos (43,1%).
Wang <i>et al.</i> (21)	Infecção por SARS-CoV-2 determinada por RT-PCR seguida de sintomas persistentes por meses.	IL-1 $\beta$ IL-6 IL-8	Tecnologia Luminex xMAP - análise multiplexada usando o sistema Luminex 200	Consumo de tabaco (CPC= 41,0% eram ex fumante ou fumante atual), comorbidades (CPC= 41,9% diabéticos, 53% hipertensos) e IMC (CPC= 28,2 sobrepeso)	Fadiga (56,4%), fraqueza geral (41,9%) e falta de ar (40,2%)
Peluso <i>et al.</i> (25)	Infecção por SARS-CoV-2 determinada por RT-PCR seguida de sintomas persistentes por meses.	IL-6	Plataforma HD-X Simoa - kits multiplex	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= 11,5%) e IMC (N/M)	Dificuldade de concentração (81%), dor de cabeça (35%) e tontura (35%).
Townsend <i>et al.</i> (28)	Infecção por SARS-CoV-2 determinada por RT-PCR seguida de sintomas persistentes por 14 semanas ou mais	IL-1 $\beta$ IL-6 IL-8	ELISA (Ella ProteinSimple)	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= hipertensão 22%, asma 10%, diabetes 2 17%) e IMC (N/M)	Fadiga, falta de ar e tolerância reduzida ao exercício (não menciona a %)
Acosta-Ampudia <i>et al.</i> (16)	Infecção por SARS-CoV-2 determinada por RT-PCR seguida de sintomas	IL-1 $\beta$ IL-6 IL-8	Cytometric Bead Array	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= N/M) e IMC (N/M)	Artralgia (80%), mialgia (40%) e dor de cabeça (40%)

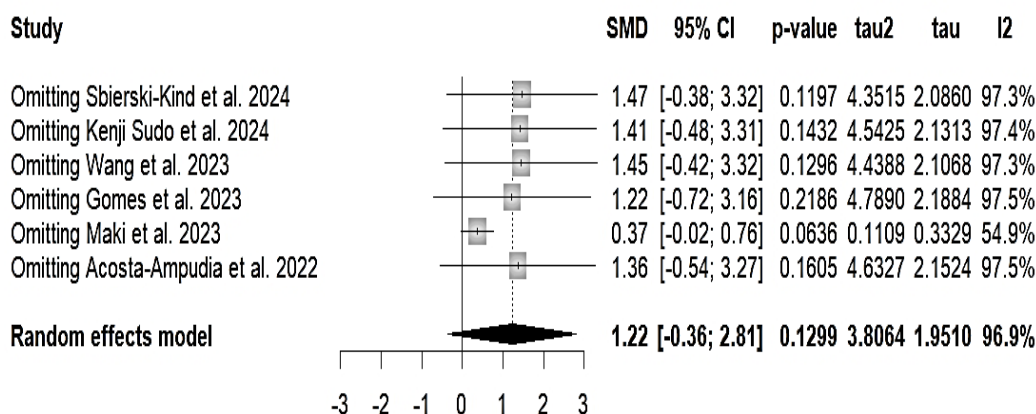
(Continuação)

Estudo	Critério diagnóstico de CPC	IL analisada	Técnica de dosagem	Fatores de risco analisados	Principais sintomas CPC
	persistentes por meses.				
Rodrigues <i>et al.</i> (26)	Infecção por SARS-CoV-2 determinada por RT-PCR seguida de sintomas persistentes por meses.	IL-6	Kits de ensaio imunoenzimático padrão	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= 21 indivíduos obesos) e IMC (29,9 - sobrepeso)	Fadiga (71,7%), falta de ar (64,2%), dificuldade de lembrar ou se concentrar (62,3%)
Maki <i>et al.</i> (19)	Indivíduos que foram infectados pelo SARS-CoV-2 (confirmado por PCR) e apresentam sintomas.	IL-1 $\beta$	Técnica ELISA com kits fornecidos pela MyBioSource	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= N/M) e IMC (N/M)	N/M
Colarusso <i>et al.</i> (27)	Pacientes que tiveram infecção por SARS-CoV-2 (confirmada por swab oral-faríngeo) e possui sintomatologia persistente	IL-6	Kits de ensaio imunoenzimático (ELISAs)	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= 32,7% hipertensão, 17,3% diabetes tipo 2) e IMC (N/M)	N/M
Ganesh <i>et al.</i> (23)	Pessoas com sintomas persistentes que se desenvolveu após a infecção aguda por SARS-CoV-2.	IL-6	N/M	Consumo de tabaco e IMC (N/M), comorbidades (obesidade 39%, ansiedade 33%, depressão 28%)	Fadiga (63,9%), dispneia (21,3%) e mialgia (5,6%)
Patterson <i>et al.</i> (24)	Sintomas persistentes após 12 semanas do início da infecção aguda	IL-6	Ensaio citométrico de fluxo personalizado em um citômetro de fluxo CytoFlex	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= N/M) e IMC (N/M)	Fadiga, névoa cerebral e falta de ar (O estudo não relata a %)
Sorokina <i>et al.</i> (29)	Sintomas persistentes >12 semanas após infecção aguda por SARS-CoV-2 (Infecção confirmada por PCR).	IL-6	Eletroquímio-luminescência	Consumo de tabaco (N/M), comorbidades (CPC= N/M) e IMC (N/M)	Falta de ar, síndrome astênica, fadiga (100%), distúrbios do sono (35%)

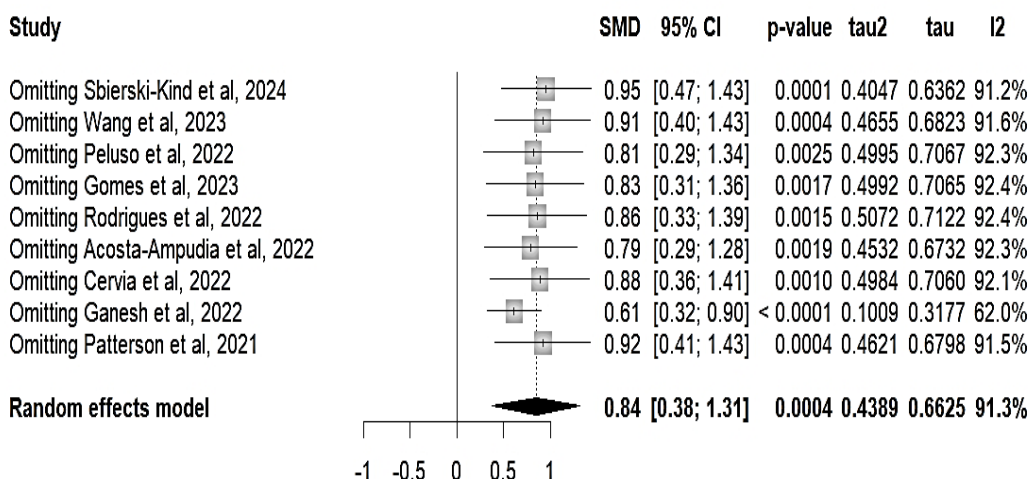
**Legenda:** IL= Interleucina;  $\bar{x}$ = Média; IMC= Índice de Massa Corpórea ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ); N/M= Não menciona;**Fonte:** Autores (2025).

## Apêndice S6

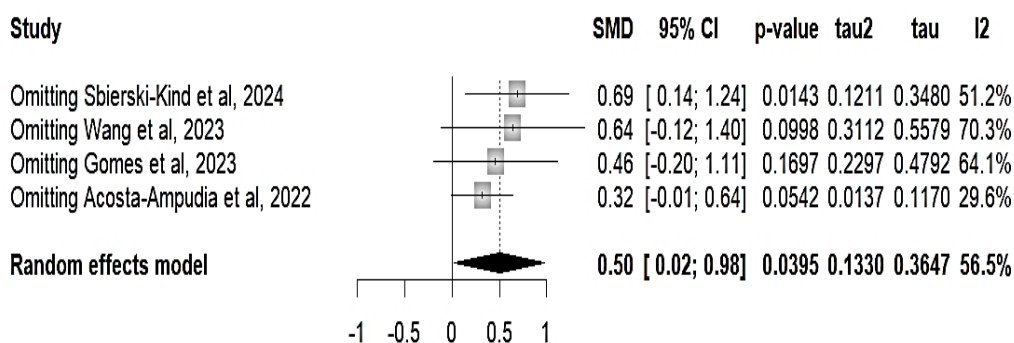
### Análise de sensibilidade *leave-one-out* para IL-1 $\beta$



### Análise de sensibilidade *leave-one-out* para IL-6



### Análise de sensibilidade *leave-one-out* para IL-8



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CPC representa relevante desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo. Seus sintomas, que afetam múltiplos sistemas orgânicos, comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, gerando impactos físicos, cognitivos, emocionais e sociais que dificultam o retorno pleno às atividades diárias, ao trabalho e à convivência social.

Neste estudo, foram integrados os resultados obtidos na revisão de escopo e na revisão sistemática com metanálise, oferecendo uma visão abrangente sobre o papel de biomarcadores na CPC. A revisão de escopo evidenciou a relevância de marcadores inflamatórios, endoteliais e autoimunes, destacando as IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, enquanto a metanálise confirmou níveis significativamente elevados de IL-6 e IL-8 em pacientes com CPC em comparação a controles. Tais achados reforçam o papel dessas citocinas na perpetuação do estado inflamatório e indicam seu potencial uso como biomarcadores clínicos.

A literatura científica sobre a CPC ainda é incipiente e marcada por heterogeneidade metodológica, o que limita comparações e sínteses robustas. Há uma necessidade de estudos mais padronizados, especialmente no que se refere à coleta, mensuração e análise dessas interleucinas, para possibilitar a validação de biomarcadores e sua incorporação em protocolos diagnósticos.

Os impactos da CPC ultrapassam a esfera individual, impondo elevada carga econômica aos sistemas de saúde e à sociedade, especialmente pela perda de produtividade e pelo uso prolongado de recursos assistenciais. A produção de evidências consistentes é fundamental para subsidiar a formulação de diretrizes clínicas e políticas públicas que favoreçam o diagnóstico precoce, a gestão integrada e a reabilitação dos pacientes.

Por fim, é importante reconhecer as limitações inerentes a estudos de revisão, como a dependência da qualidade e disponibilidade dos dados primários, bem como a possível presença de vieses de publicação. Apesar dessas restrições, os resultados desta dissertação oferecem subsídios valiosos para o avanço do conhecimento e para a definição de estratégias de enfrentamento da COVID longa, orientando tanto a pesquisa futura quanto a prática assistencial.

## REFERÊNCIAS GERAIS

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise: **Cochrane**, [S. l.], 1997. Disponível em: [http://www.centrocochranedobrasil.com.br/cms/apl/artigos/artigo\\_530.pdf](http://www.centrocochranedobrasil.com.br/cms/apl/artigos/artigo_530.pdf).

BERGANTINI, L. *et al.* Altered serum concentrations of IL-8, IL-32 and IL-10 in patients with lung impairment 6 months after COVID-19. **Immunobiology**, [S. l.], v. 229, n. 4, p. 152813, 1 jul. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298524000317>. Acesso em: 11 set. 2024.

BISPO JÚNIOR, J. P.; SANTOS, D. B. dos. COVID-19 como sindemia: modelo teórico e fundamentos para a abordagem abrangente em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 37, p. e00119021, 8 out. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/LVBpYxSZ7XbdXKm74TPPmzR>. Acesso em: 11 set. 2024.

BRASIL. Com recorde de entregas, Ministério da Saúde distribui mais de 13,5 milhões de doses em cinco dias. 2021. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/julho/com-recorde-de-entregas-ministerio-da-saude-distribui-mais-de-13-5-milhoes-de-doses-em-cinco-dias>. Acesso em: 11 set. 2024.

BRASIL. Coronavírus Brasil - Ministério da Saúde. 2025. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 11 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO Nº 510, DE 7 DE ABRIL DE 2016. Esta Resolução dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 131, 7 abr. 2016. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510\\_07\\_04\\_2016.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html).

BRASIL. NOTA TÉCNICA N.º 57/2023 – DGIP/SE/MS. 2023a. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nota\\_tecnica\\_n57\\_atualizacoes\\_condicoes\\_poscovid.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nota_tecnica_n57_atualizacoes_condicoes_poscovid.pdf). (1ª edição - Ministério da Saúde).

BRASIL. Saiba o que são ‘condições pós-covid’ e conheça as orientações do Ministério da Saúde para diagnóstico. 28 dez. 2023b. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/saiba-o-que-sao-2018condicoes-pos-covid2019-e-conheca-as-orientacoes-do-ministerio-da-saude-para-diagnostico>. Acesso em: 21 fev. 2025.

CASTANARES-ZAPATERO, D. *et al.* Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. **Annals of Medicine**, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 1473–1487, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9132392/>. Acesso em: 26 fev. 2025.

CÁZARES-LARA, J. O. *et al.* Main Predictors of Decreasing in Quality of Life in Patients With Post-COVID-19: A Cross-Sectional Study. **Value in Health Regional Issues**, [S. l.], v. 45, p. 101039, 1 jan. 2025. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109924000724>. Acesso em: 17 set. 2024.

CERVIA-HASLER, C. *et al.* Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. **Science (New York, N.Y.)**, [S. l.], v. 383, n. 6680, p. eadg7942, 19 jan. 2024.

CEYLAN, R. F.; OZKAN, B.; MULAIZIMOĞULLARI, E. Historical evidence for economic effects of COVID-19. **The European Journal of Health Economics**, [S. l.], v. 21, n. 6, p. 817–823, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270155/>. Acesso em: 14 set. 2024.

CHEN, B. *et al.* Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. **eLife**, [S. l.], v. 12, p. e86015, 4 maio 2023.

CHEN, C. *et al.* Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. **The Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 226, n. 9, p. 1593–1607, 1 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>. Acesso em: 30 set. 2025.

CHILDS, B. H.; VEARRIER, L. A Journal of the COVID-19 (Plague) Year. **Hec Forum**, [S. l.], v. 33, n. 1–2, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7986132/>. Acesso em: 14 set. 2024.

CHOKROVERTY, S.; BECKER, P. M. COVID-19: a 21st century cataclysmic pandemic. **Sleep Medicine**, [S. l.], v. 91, p. 151–153, mar. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8402997/>. Acesso em: 14 set. 2024.

COELHO, T. P. *et al.* Comparação e análise do uso de revisão sistemática e revisão de escopo na área do cuidado ao paciente na Farmácia. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 12, p. e08101219915–e08101219915, 12 set. 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19915>. Acesso em: 9 nov. 2024.

CONTÁBEIS. INSS: trabalhadores com sequela da Covid-19 têm direito a benefícios previdenciários. 2022. Conam. Disponível em: <https://www.conam.com.br/inss-trabalhadores-com-sequela-da-covid-19-tem-direito-a-beneficios-previdenciariosinss-trabalhadores-com-sequela-da-covid-19-tem-direito-a-beneficios-previdenciarios/>. Acesso em: 7 dez. 2024.

COSTA, J. V. R. *et al.* COVID-19: EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 2269–2277, 5 nov. 2023. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/816>. Acesso em: 14 set. 2024.

DINIZ, D. S. *et al.* Covid-19 e Doenças Negligenciadas ante as desigualdades no Brasil: uma questão de desenvolvimento sustentável. **Saúde em Debate**, [S. l.], v. 45, p. 43–55, 24 jun. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/bjcRbk37L6XvbrPmXdhYBkb/>. Acesso em: 26 fev. 2025.

DORSA, A. C. O papel da revisão da literatura na escrita de artigos científicos. **Interações (Campo Grande)**, [S. l.], v. 21, p. 681–683, 14 dez. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/inter/a/cts4sLz6CkZYQfZWBS4Lbr/?format=html&stop=previous&lang=pt>. Acesso em: 8 out. 2024.

DURO, M. *et al.* Immune response to COVID-19 vaccination in a population with and without a previous SARS-CoV-2 infection. **Irish Journal of Medical Science**, [S. l.], v. 192, n. 2, p. 731–739, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9177345/>. Acesso em: 14 set. 2024.

EL KAROUI, K.; DE VRIESE, A. S. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. **Kidney International**, [S. l.], v. 101, n. 5, p. 883–894, maio 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8842412/>. Acesso em: 14 set. 2024.

ELY, E. W.; BROWN, L. M.; FINEBERG, H. V. Long Covid Defined. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 391, n. 18, p. 1746–1753, 6 nov. 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsb2408466>. Acesso em: 27 fev. 2025.

FILHO, A. dos S.; LIMA, A. COVID LONGA E PÓS-COVID. [S. l.], , p. 7, 9 jul. 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1284115/covid-19-covid-longa-e-pos-covid.pdf>.

FIOCRUZ. **Enfrentamento da COVID-19 e demais doenças virais**. 2<sup>a</sup>. FioCruz Pantanal: [s. n.], 2023.

GASMI, A. *et al.* Genetic and Epigenetic Determinants of COVID-19 Susceptibility: A Systematic Review. **Current Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 753–770, 2025.

GREENHALGH, T. *et al.* Long COVID: a clinical update. **The Lancet**, [S. l.], v. 404, n. 10453, p. 707–724, 17 ago. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362401136X>. Acesso em: 8 nov. 2024.

HAFFKE, M. *et al.* Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). **Journal of Translational Medicine**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 138, 22 mar. 2022.

HARRIOTT, N. C.; RYAN, A. L. Proteomic profiling identifies biomarkers of COVID-19 severity. **Heliyon**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. e23320, 15 jan. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844023105287>. Acesso em: 11 set. 2024.

HASTIE, C. E. *et al.* Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. **Nature Communications**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 5663, 12 out. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-33415-5>. Acesso em: 12 set. 2024.

HOLMES, E. C. The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. **Annual Review of Virology**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 21–42, set. 2024.



- HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews. Microbiology**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537588/>. Acesso em: 14 set. 2024.
- JR, R.; NOVAES, A. Desafios da COVID longa no Brasil: uma agenda inacabada para o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 40, p. e00008724, 19 fev. 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/xvVfjNQxX4c5MqmRbZDxSRz/?lang=pt>. Acesso em: 26 fev. 2025.
- KARUTURI, S. Long COVID-19: A Systematic Review. **The Journal of the Association of Physicians of India**, [S. l.], v. 71, n. 9, p. 82–94, set. 2023.
- LAI, Y.-J. *et al.* Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 10, p. 1085988, 20 jan. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9895110/>. Acesso em: 11 set. 2024.
- LAPA, J. *et al.* Prevalence and Associated Factors of Post-COVID-19 Syndrome in a Brazilian Cohort after 3 and 6 Months of Hospital Discharge. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 848, jan. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/1/848>. Acesso em: 9 dez. 2024.
- LEMOS, F. F. B. *et al.* Prognostic significance of cytokine dysregulation in critically ill COVID-19 patients. **Cytokine**, [S. l.], v. 187, p. 156867, 1 mar. 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466625000146>. Acesso em: 27 fev. 2025.
- LIN, Y. *et al.* Computer-aided biomarker discovery for precision medicine: data resources, models and applications. **Briefings in Bioinformatics**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 952–975, 21 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bib/bbx158>. Acesso em: 8 nov. 2024.
- LU, S. *et al.* Early biological markers of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 7466, 29 ago. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-51893-7>. Acesso em: 17 set. 2024.
- MAISON, D. P. *et al.* COVID-19 clinical presentation, management, and epidemiology: a concise compendium. **Frontiers in Public Health**, [S. l.], v. 13, p. 1498445, 31 jan. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11826932/>. Acesso em: 21 fev. 2025.
- MENZIES, V. *et al.* Anxiety and depression among individuals with long COVID: Associations with social vulnerabilities. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 367, p. 286–296, 15 dez. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032724014496>. Acesso em: 17 set. 2024.
- MOHAMADIAN, M. *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. e3303, fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883242/>. Acesso em: 14 set. 2024.

MONSALVE, D. M. et al. NETosis: A key player in autoimmunity, COVID-19, and long COVID. **Journal of Translational Autoimmunity**, [S. l.], v. 10, p. 100280, 1 jun. 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909025000152>. Acesso em: 30 set. 2025.

MOY, F. M. et al. Long COVID and its associated factors among COVID survivors in the community from a middle-income country—An online cross-sectional study. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. e0273364, 30 ago. 2022. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0273364>. Acesso em: 9 dez. 2024.

MÜLLER, S. A. et al. Prevalence and risk factors for long COVID and post-COVID-19 condition in Africa: a systematic review. **The Lancet Global Health**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. e1713–e1724, 1 nov. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X23003844>. Acesso em: 9 dez. 2024.

NURCHIS, M. C. et al. An ecological comparison to inspect the aftermath of post COVID-19 condition in Italy and the United States. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 19407, 21 ago. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-70437-z>. Acesso em: 17 set. 2024.

OCHANI, R. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Le Infezioni in Medicina**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 20–36, 1 mar. 2021.

OMS. COVID-19 epidemiological update – 13 August 2024. 13 ago. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-170>. Acesso em: 11 set. 2024.

OMS. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2025. **Organização Mundial de Saúde**. Disponível em: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 27 fev. 2025.

OPAS. OPAS e OMS debatem COVID longa e impactos das mudanças climáticas na saúde, em sessão do G20 no Brasil - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. 6 jun. 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/6-6-2024-opas-e-oms-debatem-covid-longa-e-impactos-das-mudancas-climaticas-na-saude-em>. Acesso em: 27 fev. 2025. (Organização Pan-Americana de Saúde).

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, [S. l.], v. 97, n. 1147, p. 312–320, maio 2021.

PHETSOUPHANH, C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. **Nature Immunology**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 210–216, fev. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01113-x>. Acesso em: 17 set. 2024.

PRIMORAC, D. *et al.* Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 13, p. 848582, 4 maio 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9114812/>. Acesso em: 14 set. 2024.

RAJ, S. T. *et al.* COVID-19 influenced gut dysbiosis, post-acute sequelae, immune regulation, and therapeutic regimens. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 14, p. 1384939, 2024.

ROSA-SOUZA, F. J. *et al.* Association of physical symptoms with accelerometer-measured movement behaviors and functional capacity in individuals with Long COVID. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 20652, 4 set. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-71589-8>. Acesso em: 17 set. 2024.

SADAT LARIJANI, M. *et al.* Characterization of long COVID-19 manifestations and its associated factors: A prospective cohort study from Iran. **Microbial Pathogenesis**, [S. l.], v. 169, p. 105618, 1 ago. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401022002315>. Acesso em: 9 dez. 2024.

SAITO, S. *et al.* Metabolomic and immune alterations in long COVID patients with chronic fatigue syndrome. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 15, 18 jan. 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1341843/full>. Acesso em: 11 set. 2024.

SBIERSKI-KIND, J. *et al.* Persistent immune abnormalities discriminate post-COVID syndrome from convalescence. **Infection**, [S. l.], v. 52, n. 3, p. 1087–1097, 1 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02164-y>. Acesso em: 11 set. 2024.

SCHULTHEISS, C. *et al.* The IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. **Cell Reports Medicine**, [S. l.], v. 3, n. 6, p. 100663, 21 jun. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9214726/>. Acesso em: 17 set. 2024.

SHAHBAZ, S. *et al.* Upregulation of olfactory receptors and neuronal-associated genes highlights complex immune and neuronal dysregulation in Long COVID patients. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], v. 124, p. 97–114, fev. 2025.

SHI, Y. *et al.* An overview of COVID-19. **Journal of Zhejiang University. Science. B**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 343–360, maio 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205601/>. Acesso em: 14 set. 2024.

SILVA. **O fim da pandemia? – Espaço do Conhecimento UFMG**. 12 maio 2023. [UFMG]. Disponível em: <https://www.ufmg.br/espacodoconhecimento/o-fim-da-pandemia/>. Acesso em: 14 set. 2024.

SILVA, G. C. N.; CAMARGO, K. F. P. O efeito da pandemia sob a ótica previdenciária: Covid-19 e os benefícios relacionados à doença e sua implicação sobre os segurados em condições de vulnerabilidade. [S. l.], n. 2, p. 16, 2023.

SOUSA, M. R. de; RIBEIRO, A. L. P. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v.

92, p. 241–251, mar. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/fM7by9YHVXjb3GbdnnMcdJv/?lang=pt>. Acesso em: 9 nov. 2024.

SOUZA, P. C. de; LEITE, A. F. de A. B.; RODRIGUES, C. F. C. Coinfecções em tempos de pandemia: Navegando pelos impactos conjugados de COVID-19 e arboviroses. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. e9013545825–e9013545825, 22 maio 2024. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/45825>. Acesso em: 26 fev. 2025.

SRIVASTAVA, A. *et al.* Understanding long COVID myocarditis: A comprehensive review. **Cytokine**, [S. l.], v. 178, p. 156584, 1 jun. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466624000875>. Acesso em: 11 set. 2024.

STORCH, A. S. *et al.* Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, [S. l.], 2017. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-56472017000300262](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-56472017000300262). Acesso em: 17 set. 2024.

SU, Z. *et al.* Acute and long COVID-19 symptoms and associated factors in the omicron-dominant period: a nationwide survey via the online platform Wenjuanxing in China. **BMC Public Health**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 1–13, dez. 2024. Disponível em: <https://bmcpublichealth-biomedcentral-com.ez10.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/s12889-024-19510-w>. Acesso em: 9 dez. 2024.

SVENSSON, A. *et al.* Individually tailored exercise in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome related to post-COVID-19 condition – a feasibility study. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 20017, 28 ago. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-71055-5>. Acesso em: 17 set. 2024.

SWANK, Z. *et al.* Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 76, n. 3, p. e487–e490, 2 set. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10169416/>. Acesso em: 17 set. 2024.

TEBEKA, S. *et al.* Complex association between post-COVID-19 condition and anxiety and depression symptoms. **European Psychiatry**, [S. l.], v. 67, n. 1, p. e1, jan. 2024. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/complex-association-between-postcovid19-condition-and-anxiety-and-depression-symptoms/C34AF9C9C855EF6EF669EF6D36861634>. Acesso em: 17 set. 2024.

TSILINGIRIS, D. *et al.* Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 24, n. 13, p. 10458, jan. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10458>. Acesso em: 28 fev. 2025.

TURNER, S. *et al.* Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 321–344, jun. 2023.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S. l.], v. 56, p. e3472020, 25 set. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/Hj6QN7mmmKC4Q9SNNt7xRh/?lang=pt>. Acesso em: 14 set. 2024.

VAZQUEZ-AGRA, N. *et al.* Assessment of oxidative stress markers in elderly patients with SARS-CoV-2 infection and potential prognostic implications in the medium and long term. **PloS One**, [S. l.], v. 17, n. 10, p. e0268871, 2022.

WANG, M.-Y. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 10, 25 nov. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2020.587269/full>. Acesso em: 27 fev. 2025.

WONG, A. C. *et al.* Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. **Cell**, [S. l.], v. 186, n. 22, p. 4851-4867.e20, 26 out. 2023.

YONG, S. J. *et al.* Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. **Reviews in Medical Virology**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. e2424, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.2424>. Acesso em: 28 fev. 2025.

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. **Biosensors & Bioelectronics**, [S. l.], v. 172, p. 112752, 15 jan. 2021.

ZAMORA-OBANDO, H. R. *et al.* BIOMARCADORES MOLECULARES DE DOENÇAS HUMANAS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS, MODELOS DE ESTUDO E APLICAÇÕES CLÍNICAS. **Química Nova**, [S. l.], v. 45, p. 1098–1113, 19 dez. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/XXQbgpjVjbpJkgdZv879Xtb/>. Acesso em: 17 set. 2024.

ZHANG, Q. *et al.* Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 1–19, 11 jun. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00653-w>. Acesso em: 14 set. 2024.

[illegible]

## ANEXO B - COMPROVANTE DE REGISTRO NO PROSPERO DO ARTIGO 2

Your PROSPERO registration records (1 record)			
<div>Registered 1</div> <div>What do these categories mean?</div>			
Registered records published and stable			
ID	Review	Date created	Last edited
CRD42024610712	RISK FACTORS AND THE RELATIONSHIP OF INTERLEUKINS 1 $\beta$ , 6 AND 8 IN THE OCCURRENCE OF POST-COVID CONDITION: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS	5 November 2024	17 June 2025

## ANEXO C - COMPROVANTE DE ACEITE DO ARTIGO 1 A REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA

### Manuscritos com Decisões

AÇÃO	STATUS	EU IA	TÍTULO	ENVIADO	DECIDIDO
	<a href="#">✉Contato Diário</a> ADM: Mangas, Raimunda Matilde ADM: Rocha, Danuzia	CSC-2024-2221.R1	INSIGHTS SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS NA CONDIÇÃO PÓS-COVID: UMA REVISÃO DE ESCOPO <a href="#">Ver Submissão</a>	17 de junho de 2025	20 de agosto de 2025
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aceitar (20/08/2025)</li> <li>Aguardando atribuição ao lote</li> </ul>				
	<a href="#">ver carta de decisão</a>				

### Ciência & Saúde Coletiva

#### Decision Letter (CSC-2024-2221.R1)

**From:** romeugo@gmail.com

**To:** aamorimbiomed@gmail.com

**CC:** cienciaesaudecoletiva8@gmail.com

**Subject:** Ciência & Saúde Coletiva - Decision on Manuscript ID CSC-2024-2221.R1

**Body:** 20-Aug-2025

Amorim, Amanda ; Vasconcelos, Márcio; Porto, Evalson:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "INSIGHTS SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS NA CONDIÇÃO PÓS-COVID: UMA REVISÃO DE ESCOPO" for publication in the Ciência & Saúde Coletiva.

In order for your manuscript to be edited, we would ask that you include the text in a single file with the: (1) Title (in Portuguese and in the foreign languages); (2) Authors (full name, institution, e-mail and ORCID); (3) Summary (in Portuguese and in the foreign languages); (4) Keywords (in Portuguese and in the foreign languages); (5) Full text of the article (from the introduction to the references) and (6) Illustrative material (if any, in up to 5 units).

We note that this file, which cannot be in PDF format, must have the same content as the manuscript which was reviewed. It is this version which shall be published.

<strong>PERMISSION TO RELEASE AHEAD OF PRINT </strong>

Your article has been approved. In anticipation of its publication by SciELO, we ask for your consent to publish it on the journal's website [cienciaesaudecoletiva.com.br](http://cienciaesaudecoletiva.com.br). If your response is positive, please fill out the attached form and return it signed. Your article will be published within 48 hours after the Journal's Editorial Board receives your permission. I would also like to inform you that, once published, your article may be immediately incorporated into your CV. At the end of the ahead of print page, there is guidance on how to cite it. When your article is published, it will be removed from the page and will be universally accessible in the SciELO database [www.scielo.org](http://www.scielo.org) and in all other databases to which C&SC is affiliated.

The file and the declarations attached should be sent to the e-mail: [cienciaesaudecoletiva8@gmail.com](mailto:cienciaesaudecoletiva8@gmail.com)

Thank you for your contribution.



ANEXO D - COMPORVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 A REVISTA  
EPIDEMIOLOGIA E SERVIÇOS DE SAÚDE

# Epidemiologia e Serviços de Saúde



REVISTA DO SUS

---

**FATORES DE RISCO E A RELAÇÃO DAS INTERLEUCINAS 1 $\beta$ ,  
6 E 8 NA OCORRÊNCIA DA CONDIÇÃO PÓS-COVID: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Journal:	<i>Epidemiologia e Serviços de Saúde</i>
Manuscript ID	RESS-2025-1145
Manuscript Type:	Original Article
Keyword:	long COVID, inflammatory markers, Biomarcadores, Condição Pós-COVID, Saúde Pública

SCHOLARONE™  
Manuscripts