Ciência & Saúde Coletiva
cienciaesaudecoletiva.com.br
ISSN 1413-8123. v.31, n.10
DOI: 10.1590/1413-812320263110.22212024

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 https://orcid.org/0009-0001-9186-1142 [1]; Evailson Ferreira Porto https://orcid.org/0009-0005-2559-5148 [1]; Márcio Vasconcelos Oliveira https://orcid.org/0000-0002-8959-0478 [1]

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-1β, 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*

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-1β, 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.*
Key words *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-1β, 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] Universidade Federal da Bahia. R. Hormindo de Barros 58, Candeias. 45029-094 Vitória da Conquista BA Brasil. aamorimbiomed@gmail.com

Introdução

Em dezembro de 2019 foi identificado em Wuhan, China um novo tipo de vírus CoV, mais tarde nomeado de SARS-CoV-2[1]. 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[2].

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[3]. 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[4].

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[5]. 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[6].

A CPC é um problema cíclico, persistente e multifásico[7]. 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, trata-se de manifestações incapacitantes que prejudicam a qualidade de vida da pessoa acometida[6,8].

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, a fim 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[9].

Essas pesquisas já identificaram como biomarcadores úteis para CPC a Proteína C Reativa (PCr), D-dímero, Interleucina 6 (IL-6)[10], Interleucina 17 (IL-17), Interleucina 2 (IL-2)[11], Interleucina 1 beta (IL-1β) e Interleucina 8 (IL-8)[12] 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 *et al.*[13], que incluiu um total de 23 estudos, apontou que os biomarcadores associados a CPC mais frequentes encontrados foram IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ. 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[14,15]. 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.

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[16]. Essa revisão foi desenvolvida com base no método de revisão proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)[17] e embasado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Re-*

view (PRISMA-ScR), um roteiro norteador para construção da revisão de escopo[18].

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

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.

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, *Sciencedirect*, que foram avaliadas sistematicamente entre os dias 20 de março de 2024 a 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.

Seleção de amostra

A fim de evitar possíveis vieses de seleção, dois autores (Amorim AS e 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 MV) quanto à inclusão ou exclusão do estudo.

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[19], da versão do ano de 2019, apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. 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.
Nível 02: Projetos quase experimentais	2.a – Revisão sistemática de estudos 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
Nível 03: Projetos analíticos observacionais	3.a – Revisão sistemática de estudos de coortes comparáveis
	3.b – Revisão sistemática de coortes comparáveis e outros desenhos de estudo de menor evidência
	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).

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 1 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. O Quadro 2 retrata as principais características das publicações, nível de evidência, bem como os biomarcadores encontrados em cada estudo associados com o sistema acometido.

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).

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[31]. Atualmente, essa nova condição ainda permanece enigmática, trazendo

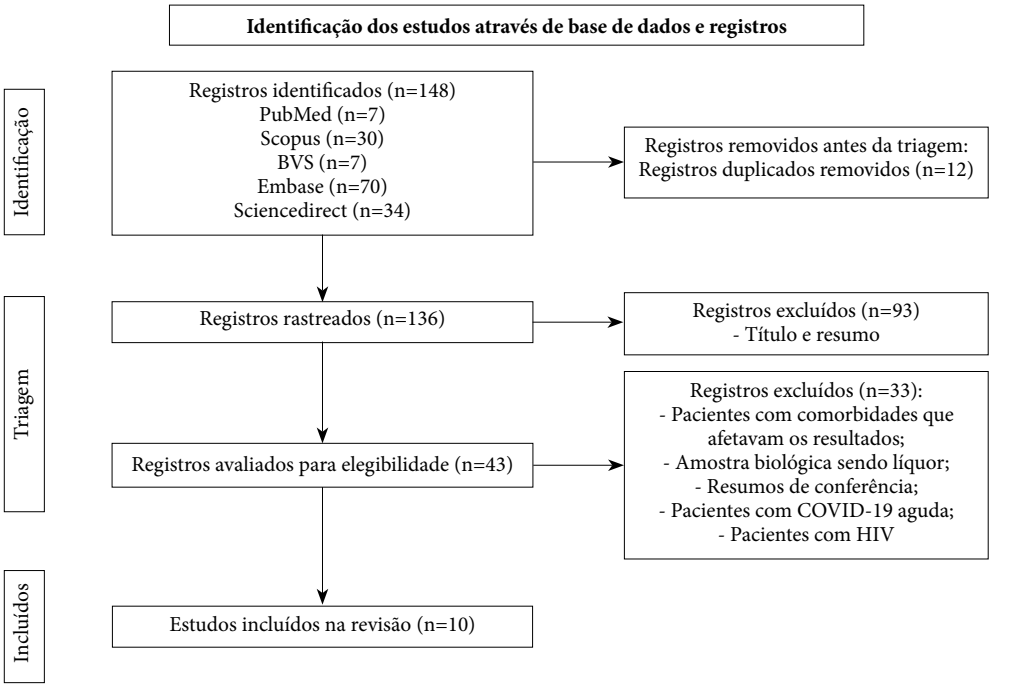


Figura 1. Fluxograma PRISMA de seleção de estudos.

Fonte: Adaptado de Page *et al.*[20].

uma necessidade em identificar biomarcadores a fim 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[21-23,25,26,29], outros trazem uma duração de pelo menos 6-12 meses[24,27,28,30], após o início da COVID-19, sem evidência de um diagnóstico alternativo. Portanto, a CPC é descrita como uma doença flutuante de sintomas díspares[32].

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%)[21-24,26-30], dificuldade para respirar (50%)[22,24,25,28,29], insônia (50%)[23,24,26,27,30], intolerância ao esforço físico (40%)[21,22,25,26], tosse (40%)[22,24,25,28], névoa cerebral (40%)[23,24,27,30], febre (30%)[22,24,29] e ansiedade/depressão (10%)[26].

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[33,34]. 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[35]. 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.

Quadro 2. Caracterização das publicações.

Autor/Ano	Periódico/Qualis*	Tipo	Nível de evidência	Objetivo do estudo
Kedor *et al.*[21] (2022)	Nature Communications (A1)	Artigo	3.C	Caracterizar pacientes com CPC (características clínicas e biomarcadores)
Rubas *et al.*[22] (2024)	Scientific Reports (A1)	Artigo	3.C	Identificar biomarcadores de suscetibilidade ao PASC e/ou potenciais alvos terapêuticos.
Sbierski-Kind *et al.*[23] (2024)	Infection (A2)	Artigo	3.C	Identificar alterações imunológicas específicas em PCS.
Allan-Blitz *et al.*[24] (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
Gomes *et al.*[25] (2023)	Journals Plos One (A1)	Artigo	4.B	Investigar o perfil inflamatório de pacientes com COVID-19 aguda e CPC.
Zoodsma *et al.*[26] (2022)	Frontiers in Immunology (A1)	Artigo	3.C	Investigar as concentrações de proteínas circulantes de pacientes hospitalizados, CPC e indivíduos saudáveis.
García-Abellán *et al.*[27] (2022)	Frontiers in Immunology (A1)	Artigo	3.C	Caracterizar o fenótipo imunológico, em pacientes com CPC de 6 meses e até 1 ano.
Di Ciaula *et al.*[28] (2024)	European Journal of Clinical Investigation (A2)	Artigo	3.C	Produzir um painel abrangente de sintomas e avaliar biomarcadores séricos envolvidos durante CPC.
Philippe *et al.*[29] (2024)	Angiogenesis (A2)	Artigo	3.C	Investigar a potencial correlação entre biomarcadores de disfunção endotelial.
Saito *et al.*[30] (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.

Autor/Ano	Delineamento	País do estudo	Biomarcador encontrado	Sistema vulnerável
Kedor *et al.*[21] (2022)	Coorte prospectiva	Alemanha	IL-8 e PCR	Cardiovascular
Rubas *et al.*[22] (2024)	Coorte prospectiva	Estados Unidos	HMGB1, IL-6	Cardiovascular e Gastrointestinal
Sbierski-Kind *et al.*[23] (2024)	Coorte prospectiva	Alemanha	Células linfoides inatas, IL-8, IL-6	Cardiovascular e Neurológico
Allan-Blitz *et al.*[24] (2023)	Coorte prospectiva	Estados Unidos	Leucotrieno E4 urinário, IL-6, CXCL6, TRAF2 e SH2B3	Cardiovascular e Pulmonar
Gomes *et al.*[25] (2023)	Transversal	Brasil	IL-1β e IL-6 pró-inflamatórias	Cardiovascular e Neurológico
Zoodsma *et al.*[26] (2022)	Coorte prospectiva	Europa Ocidental	TNFα e metaloproteinases de matriz (MMPs)	Cardiovascular
García-Abellán *et al.*[27] (2022)	Coorte prospectivo	Espanha	ANA, PCR e D-dímero.	Cardiovascular e Neurológico
Di Ciaula *et al.*[28] (2024)	Coorte prospectiva	Itália	MMP-8, MPO e L-selectina, P-selectina e leptina	Cardiovascular e Neurológico
Philippe *et al.*[29] (2024)	Coorte prospectiva	França	VEGF-A	Cardiovascular
Saito *et al.*[30] (2024)	Coorte prospectiva	Canadá	IL-1α, IL-6, IL-8, TNF-α, Flt-1 e sCD14, mas a redução no ATP	Cardiovascular e neurológico

Nota: *Qualis consultado através da Plataforma Sucupira.

Fonte: Autores (2024).

Nos estudos selecionados para esta revisão, 38 possíveis biomarcadores foram indicados, sendo os mais frequentemente relatados: Interleucina 1 beta (IL-1β), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Anticorpo antinuclear (ANA), Células T reguladoras (Treg) e Meta-

loproteinases (MMPs). Tendo sido isoladas em diferentes momentos, a maioria (60%) foi detectada na fase de convalescença tardia (≥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[27].

Uma hipótese é que a resposta da imunidade humoral desregulada aumenta os níveis de ANA, com títulos positivos ≥1/160 na diluição, que por sua vez, desempenha um papel patogênico no organismo, principalmente com a deposição de complexos imunes[27]. 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[36].

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 *et al.*[37] 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)[29]. 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 os estudos traçam uma relação clara do VEGF-A a danos pulmonares[38].

Três possíveis biomarcadores promissores da prática clínica que muitos estudos recentes mostram em pacientes com sintomas persistentes são as interleucinas IL-1β, IL-6 e IL-8[21,23,30]. O aumento de tal citocinas, principalmente IL-1β e IL-6 está associado a doença hiperinflamatória crônica e grave, uma característica crucial da COVID-19 aguda ("tempestade de citocinas")[39], visto que, seus altos níveis contribuem para uma resposta imune desequilibrada e perpetuando o meio inflamado[25], já que essas vias permanecem aumentadas durante o pós-COVID-19[26]. Já o aumento de IL-8 está relacionado a alterações fibróticas pulmonares após a infecção por COVID-19[40]. 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[41].

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[24]. 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[42]. Inves-

tigações 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)[28].

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, causado comprometimento cognitivo, já encontrada em algumas doenças, como por exemplo a doença de Alzheimer[43]. 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[28].

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-1β). Já é de conhecimento que a desregulação da HMGB1 está associada a muitas doenças, especialmente distúrbios inflamatórios e câncer[44]. 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[22].

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[45,46]. 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.

Conclusão

A análise realizada nesta revisão revela que as interleucinas IL-1β, 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 lon-

ga, 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 cientifica 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.

Colaboradores

AS Amorim: concepção, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho. EF Porto: planejamento e seleção dos estudos. MV Oliveira: supervisão, redação e correção da versão final.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - 00089652604.

Declaração de disponibilidade de dados

As fontes de dados utilizados na pesquisa estão indicadas no corpo do artigo.

Referências

1. Sheervalilou R, Shirvaliloo M, Dadashzadeh N, Shirvalilou S, Shahraki O, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Ghaznavi H, Khoei S, Nazarlou Z. COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease. *J Cell Physiol* 2020; 235(12):8873-8924.
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* 2020; 55(3):105924.
3. Souza ASR, Amorim MMR, Melo ASO, Delgado AM, Florêncio ACMCC, Oliveira TV, Lira LCS, Sales LMS, Souza GA, Melo BCP, Morai Í, Katz L; Grupo Nordestino de Estudo de COVID-19 e Gravidez (NCOVIP). Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. *Rev Bras Saude Materno Infant* 2021; 21:29-45.
4. Silva CC, Carvalho CMO, Lima DC, Costa ES, Andrade VMB, Tenorio BM, Britto DBLA, Tenorio FCAM. Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. *Rev Eletr Acervo Saude* 2021; 13(3):e6542.
5. Hamlin RE, Blish CA. Challenges and opportunities in long COVID research. *Immunity* 2024; 57(6):1195-1214.
6. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Principais alterações na NT Nº 57/2023-DGIP/SE/MS que trata das condições pós-covid no âmbito do MS* [Internet]. [acessado 2025 mar 10]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-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* 2024; 30(1):49-60.
8. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72(11):384-396.

9. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, Hanitsch L, Wittke K, Bauer S, Konietschke F, Paul F, Bellmann-Strobl J, Kedor C, Scheibenbogen C, Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2022; 20(1):138.
10. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Shammari BR, Alwarthan S, Alhajri M, Alawfi A, Alshengeti A, Khamis F, Alsalman J, Alshukairi AN, Abukhamis NA, Almaghrabi FS, Almuthree SA, Alsulaiman AM, Alshehail BM, Alfaraj AH, Alhawaj SA, Mohapatra RK, Rabaan AA. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol* 2023; 33(2):e2424.
11. Queiroz MAF, Neves PFM, Lima SS, Lopes JC, Torres MKS, Vallinoto IMVC, Bichara CDA, Santos EF, Brito MTFM, Silva ALS, Leite MM, Costa FP, Viana MNDSA, Rodrigues FBB, Sarges KML, Cantanhede MHD, Silva R, Bichara CNC, Berg AVS, Veríssimo AOL, Carvalho MDS, Henriques DF, Santos CP, Nunes JAL, Costa IB, Viana GMR, Carneiro FRO, Palacios VRDCM, Quaresma JAS, Brasil-Costa I, Santos EJM, Falcão LFM, Vallinoto ACR. 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, Sligl W, Grant MB, Penninger JM, Borchers CH, Wishart DS, Prasad V, Oudit GY. Sequential multi-omics analysis identifies clinical phenotypes and predictive biomarkers for long COVID. *Cell Rep Med* 2023; 4(11):101254.
13. Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, He D, Tebbutt SJ. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine* 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* 2023; 44(4):695-709.
15. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, Tabachnikova A, Greene K, Tabacof L, Malik AA, Silva Monteiro V, Silva J, Kamath K, Zhang M, Dhal A, Ott IM, Valle G, Peña-Hernández M, Mao T, Bhattacharjee B, Takahashi T, Lucas C, Song E, McCarthy D, Breyman E, Tosto-Mancuso J, Dai Y, Perotti E, Akduman K, Tzeng TJ, Xu L, Geraghty AC, Monje M, Yildirim I, Shon J, Medzhitov R, Lutchmansingh D, Possick JD, Kaminski N, Omer SB, Krumholz HM, Guan L, Dela Cruz CS, van Dijk D, Ring AM, Putrino D, Iwasaki A. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature* 2023; 623(7985):139-148.
16. Cordeiro L, Soares CB. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *BIS Bol Inst Saúde Impr* 2019; 37-43.
17. JBI. *Development of a scoping review protocol - JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki* [Internet]. 2024 [cited 2024 ago 1]. Available from: 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, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp Ö, Straus SE. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018; 169(7):467-473.
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 [cited 2024 jul 3]. Avaliable from: 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, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71.
21. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Bobbert T, Spranger J, Volk HD, Skurk C, Konietschke F, Paul F, Behrends U, Bellmann-Strobl J, Scheibenbogen C. 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* 2022; 13(1):5104.
22. Rubas NC, Peres R, Kunihiro BP, Allan NP, Phankitnirundorn K, Wells RK, McCracken T, Lee RH, Umeda L, Conching A, Juarez R, Maunakea AK. HMGB1 mediates microbiome-immune axis dysregulation underlying reduced neutralization capacity in obesity-related post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Sci Rep* 2024; 14(1):355.
23. Sbierski-Kind J, Schlickeiser S, Feldmann S, Ober V, Grüner E, Pleimelding C, Gilberg L, Brand I, Weigl N, Ahmed MIM, Ibarra G, Ruzicka M, Benesch C, Pernpruner A, Valdinoci E, Hoelscher M, Adorjan K, Stubbe HC, Pritsch M, Seybold U, Roider J; Post COVID Care and KoCo19 study groups. Persistent immune abnormalities discriminate post-COVID syndrome from convalescence. *Infection* 2024; 52(3):1087-1097.
24. Allan-Blitz LT, Akbari O, Kojima N, Saavedra E, Chellamuthu P, Denny N, MacMullan MA, Hess V, Shacreaw M, Brobeck M, Turner F, Slepnev VI, Ibrayeva A, Klausner JD. Unique immune and inflammatory cytokine profiles may define long COVID syndrome. *Clin Exp Med* 2023; 23(6):2925-2930.
25. Gomes SMR, Brito ACS, Manfro WFP, Ribeiro-Alves M, Ribeiro RSA, Cal MS, Lisboa VDC, Abreu DPB, Castilho LDR, Porto LCMS, Mafort TT, Lopes AJ, Silva SAG, Dutra PML, Rodrigues LS. 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* 2023; 18(4):e0283983.

26. Zoodsma M, de Nooijer AH, Grondman I, Gupta MK, Bonifacius A, Koeken VACM, Kooistra E, Kilic G, Bulut O, Gödecke N, Janssen N, Kox M, Domínguez-Andrés J, van Gammeren AJ, Ermens AAM, van der Ven AJAM, Pickkers P, Blasczyk R, Behrens GMN, van de Veerdonk FL, Joosten LAB, Xu CJ, Eiz-Vesper B, Netea MG, Li Y. Targeted proteomics identifies circulating biomarkers associated with active COVID-19 and post-COVID-19. *Front Immunol* 2022; 13:1027122.
27. García-Abellán J, Fernández M, Padilla S, García JA, Agulló V, Lozano V, Ena N, García-Sánchez L, Gutiérrez F, Masiá M. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol* 2022; 13:920627.
28. Di Ciaula A, Liberale L, Portincasa P, Khalil M, Galerati I, Farella I, Noto A, JohnBritto S, Moriero M, Michelauz C, Frè F, Olivero C, Bertolotto M, Montecucco F, Carbone F, Bonfrate L. Neutrophil degranulation, endothelial and metabolic dysfunction in unvaccinated long COVID patients. *Eur J Clin Invest* 2024; 54(4):e14155.
29. Philippe A, Günther S, Rancic J, Cavagna P, Renaud B, Gendron N, Mousseaux E, Hua-Huy T, Reverdito G, Planquette B, Sanchez O, Gaussem P, Salmon D, Diehl JL, Smadja DM. VEGF-A plasma levels are associated with impaired DLCO and radiological sequelae in long COVID patients. *Angiogenesis* 2024; 27(1):51-66.
30. Saito S, Shahbaz S, Luo X, Osman M, Redmond D, Cohen Tervaert JW, Li L, Elahi S. Metabolomic and immune alterations in long COVID patients with chronic fatigue syndrome. *Front Immunol* 2024; 15:1341843.
31. Mill JG, Polese J. Post-COVID Syndrome or Long COVID: A New Challenge for the Healthcare System. *Arq Bras Cardiol* 2023; 120:e20230750.
32. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, O'Hara M, Suett J, Dahmash D, Bugaeva P, Rigby I, Munblit D, Harriss E, Burls A, Foote C, Scott J, Carson G, Olliaro P, Sigfrid L, Stavropoulou C. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health* 2021; 6(9):e005427.
33. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 55:103268.
34. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron* 2022; 110(21):3484-3496.
35. Cawley A. Biomarker analysis. *Drug Test Anal* 2022; 14(5):791-793.
36. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Müller B, Merle U. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2022; 74(7):1191-1198.
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, Parikh P, Kreimer M, Jeffers D, Rutland C, Kaplan G, Zgoda M. 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. 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. *Lancet Respir Med* 2022; 10(8):761-775.
40. Alfadda AA, Rafiullah M, Alkhowaiter M, Alotaibi N, Alzahrani M, Binkhamis K, Siddiqui K, Youssef A, Altalhi H, Almaghlouth I, Alarifi M, Albanyan S, Alosaimi MF, Isnani A, Nawaz SS, Alayed K. Clinical and biochemical characteristics of people experiencing post-coronavirus disease 2019-related symptoms: A prospective follow-up investigation. *Front Med* 2022; 9:1067082.
41. Bergantini L, Gangi S, d'Alessandro M, Cameli P, Perea B, Meocci M, Fabbri G, Bianchi F, Bargagli E. Altered serum concentrations of IL-8, IL-32 and IL-10 in patients with lung impairment 6 months after COVID-19. *Immunobiology* 2024; 229(4):152813.
42. Galúcio VCA, Menezes DC, Lima PDL, Palácios VRCM, Vasconcelos PFC, Quaresma JAS, Falcão LFM. Evaluation of the Hematological Patterns from Up to 985 Days of Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Viruses* 2023; 15(4):879.
43. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2022; 10(1):38.
44. Wang S, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer. *J Hematol OncolJ Hematol Oncol* 2020; 13(1):1–4.
45. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D, Magkos F, Dalamaga M. 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* 2023; 24(13):10458.
46. Menezes DC, Lima PDL, Lima IC, Uesugi JHE, Vasconcelos PFC, Quaresma JAS, Falcão LFM. Metabolic Profile of Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2023; 15(5):1197.

Artigo apresentado em 06/02/2025
Aprovado em 20/08/2025
Versão final apresentada em 22/08/2025

Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva, Vania de Matos Fonseca

Este é um artigo publicado em acesso aberto sob uma licença Creative Commons