



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
12/08/2025

Data de Aceite:
15/08/2025

Data de Publicação:
22/08/2025

***Autor correspondente:**

Marcieli Borba do Nascimento^a,
Mestre em Ciências Aplicadas
à Saúde, Laboratório de
Virologia e Doenças Infecciosas,
Universidade Estadual do
Centro-Oeste, Guarapuava/PR,
Brasil.

Dados de contato: Telefone
de contato: (46) 99908-4735;
E-mail de contato: marcieli_
bn@hotmail.com

Citação:

NASCIMENTO, M.B;
CARRARO, E. Disfunções
imunológicas na covid longa:
mecanismos, biomarcadores
e potenciais estratégias
terapêuticas. **Revista
Multidisciplinar em Saúde**,
v. 6, n. 3, 2025. [https://doi
org/10.51161/integrar/rem/4653](https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4653)

DOI: 10.51161/integrar/
rem/4653

Editora Integrar© 2025.

Todos os direitos reservados.

AS DISFUNÇÕES IMUNOLÓGICAS NA COVID LONGA: MECANISMOS, BIOMARCADORES E POTENCIAIS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Marcieli Borba do Nascimento^a, Emerson Carraro^b

^a Laboratório de Virologia e Doenças Infecciosas, Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava/PR, Brasil.

^b Laboratório de Virologia e Doenças Infecciosas, Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava/PR, Brasil

RESUMO

Introdução: A COVID longa é caracterizada por sintomas persistentes após a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2, envolvendo múltiplos sistemas e alterações imunológicas complexas. **Metodologia:** Revisão integrativa realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS (jan/2020–jun/2025), incluindo estudos originais com humanos, que abordassem alterações imunológicas persistentes, biomarcadores e estratégias terapêuticas. Aplicou-se a estratégia PICO e critérios de exclusão definidos. **Resultados:** Foram incluídos 43 estudos. Evidenciou-se um modelo patobiológico multifatorial, com persistência antigênica, inflamação crônica, exaustão de células T, desregulação humoral, autoimunidade e disfunção mieloide. Biomarcadores recorrentes incluíram IL-6, TNF- α , IFN- γ , PD-1 e galectina-9, além de alterações em subpopulações linfocitárias. Perfis inflamatórios variaram segundo gravidade inicial, sexo, comorbidades e variantes virais. A persistência viral, ativação sustentada da imunidade inata/adaptativa e presença de autoanticorpos foram frequentes. Poucos estudos avaliaram terapias; inibidores de JAK mostraram benefício clínico em coortes limitadas. **Conclusões:** A COVID longa apresenta heterogeneidade imunológica e clínica, demandando abordagens diagnósticas individualizadas e ensaios clínicos robustos. A identificação de biomarcadores poderá subsidiar estratificação de risco e terapias direcionadas.

Palavras-chave: Autoanticorpos; Citocinas; Imunomodulação; Síndrome Pós-COVID-19; Resposta Imune..

ABSTRACT

Introduction: BLong COVID is characterized by persistent symptoms following acute SARS-CoV-2 infection, involving multisystem manifestations and complex immune alterations.

Methods: Integrative review conducted in PubMed, SciELO, and BVS (Jan/2020–Jun/2025), including original human studies addressing persistent immune alterations, biomarkers, and therapeutic strategies. PICO strategy and strict exclusion criteria were applied.

Results: Forty-three studies were included. Findings support a multifactorial pathobiological model involving antigen persistence, chronic inflammation, T-cell exhaustion, humoral dysregulation, autoimmunity, and myeloid dysfunction. Frequent biomarkers included IL-6, TNF- α , IFN- γ , PD-1, and galectin-9, alongside alterations in lymphocyte subpopulations. Inflammatory profiles varied by initial severity, sex, comorbidities, and viral variants. Viral persistence, sustained innate/adaptive activation, and autoantibody presence were common. Few studies assessed therapies; JAK inhibitors showed clinical benefit in limited cohorts.

Conclusions: Long COVID exhibits immunological and clinical heterogeneity, requiring individualized diagnostic approaches and robust clinical trials. Biomarker identification may aid risk stratification and targeted therapies.

Keywords: Autoantibodies; Cytokines; Immunomodulation; Post-COVID-19 Syndrome; Immune Response.

INTRODUÇÃO

DA pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, trouxe desafios sem precedentes para a saúde pública global. Embora a maioria dos infectados se recupere da fase aguda da COVID-19, uma parcela significativa apresenta sintomas persistentes, caracterizando a chamada COVID longa ou condição pós-aguda da infecção (NICE, 2022; WHO, 2023). Essa síndrome é marcada por manifestações clínicas multissistêmicas que perduram por semanas ou meses após a infecção inicial, incluindo fadiga, disfunção cognitiva, dispneia, dor crônica, distúrbios metabólicos e alterações imunológicas relevantes (Davis et al., 2021; Soriano et al., 2022).

As alterações imunológicas desempenham um papel central na fisiopatologia da COVID longa. Estudos recentes indicam que a inflamação crônica de baixo grau, a ativação imune persistente, a exaustão de células T e a autoimunidade podem estar envolvidas na perpetuação dos sintomas (Peluso et al., 2023; Su et al., 2022). Além disso, biomarcadores inflamatórios vêm sendo estudados como potenciais indicadores da gravidade e da duração da síndrome (Schultheiß et al., 2023).

Nesse contexto, torna-se fundamental a realização de revisões integrativas que sistematizem as evidências disponíveis, fornecendo uma base crítica e abrangente sobre os mecanismos imunológicos envolvidos, os biomarcadores associados e as terapias emergentes para a COVID longa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo do tipo revisão integrativa da literatura, foi estruturado metodologicamente com o objetivo de consolidar e sistematizar as evidências científicas disponíveis sobre as disfunções imunológicas associadas à COVID longa. O foco incluiu os principais mecanismos imunopatológicos envolvidos, biomarcadores imunológicos relacionados e estratégias terapêuticas emergentes descritas na literatura.

A revisão integrativa, conforme proposto por Whittemore e Knafl (2005), permite a inclusão de estudos com diferentes delineamentos metodológicos — quantitativos, qualitativos e revisões — favorecendo uma análise crítica e abrangente da temática.

A questão norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO, adaptada ao escopo de revisões integrativas, e formulada nos seguintes termos: “Quais são os mecanismos imunológicos alterados, os biomarcadores identificados e as estratégias terapêuticas disponíveis na literatura científica acerca da

COVID longa?” Os elementos da estratégia PICO foram definidos da seguinte maneira (Quadro 1):

Quadro 1 - Estratégia PICO adaptada para revisões integrativas

| | |
|--------------------|--|
| P (População) | Indivíduos acometidos por COVID longa (também denominada síndrome pós-COVID-19 ou condição pós-aguda da COVID-19), excluindo-se estudos com populações pediátricas e adolescentes; |
| I (Intervenção) | Exposição ao SARS-CoV-2 com desenvolvimento subsequente de alterações imunológicas persistentes, incluindo também as intervenções imunomoduladoras utilizadas no manejo da COVID longa; |
| C (Comparador) | Por se tratar de revisão integrativa, a comparação direta não se aplica de forma sistemática, embora comparações implícitas entre indivíduos com e sem a síndrome, ou pré e pós-intervenção terapêutica, tenham sido consideradas quando disponíveis; |
| O (Desfecho) | Alterações nos mecanismos imunológicos, como ativação inflamatória crônica, exaustão celular, autoimunidade e elevação de biomarcadores específicos (IL-6, TNF- α , IFN- γ , linfócitos T/CD4+/CD8+), além da avaliação da eficácia e segurança das estratégias terapêuticas descritas; |
| S (Tipo de Estudo) | Foram incluídos estudos originais com delineamento quantitativo, qualitativo ou misto, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais. Revisões sistemáticas foram utilizadas para fins de mapeamento, mas não integradas diretamente à síntese final dos resultados, a fim de evitar redundâncias. |

A busca bibliográfica foi conduzida entre os meses de abril e junho de 2025 nas seguintes bases de dados eletrônicas: *PubMed (MEDLINE)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As estratégias de busca foram desenvolvidas a partir da combinação de descritores controlados (MeSH e DeCS) e palavras-chave, com uso de operadores booleanos para aumentar a sensibilidade sem comprometer a especificidade. Utilizaram-se os seguintes termos: (“COVID-19”[MeSH] OR “SARS-CoV-2”) AND (“immune response”[MeSH] OR “cytokines”[MeSH] OR “inflammation”[MeSH]) AND “immunology” AND “long COVID” OR “post-acute COVID syndrome”, contemplando variações linguísticas e sinônimos relevantes para o tema.

Os critérios de inclusão estabelecidos correspondem a: publicações de 1º de janeiro de 2020 e 30 de junho de 2025; estudos originais com seres humanos (ensaios clínicos ou estudos observacionais); investigações que abordassem exclusivamente alterações imunológicas persistentes relacionadas à COVID longa, como ativação imune anômala, exaustão celular, autoimunidade ou inflamação crônica; estudos com apresentação de dados laboratoriais específicos de biomarcadores imunológicos — como interleucinas (IL-6, IL-10), TNF- α , IFN- γ , subpopulações de linfócitos T (CD4+/CD8+), anticorpos autoimunes ou expressão gênica imune; ensaios clínicos que investigassem intervenções terapêuticas imunomoduladoras direcionadas à COVID longa; e artigos publicados nos idiomas inglês ou português, com texto completo disponível gratuitamente.

Foram excluídos estudos cujo foco principal fosse a fase aguda da COVID-19; revisões, relatos de caso, editoriais, cartas ao editor e comentários que não apresentassem dados empíricos; e publicações duplicadas.

Para o processo de seleção dos estudos realizamos três etapas sucessivas. Inicialmente, os revisores realizaram a triagem dos títulos e resumos, utilizando a plataforma Rayyan para auxiliar na organização das decisões e minimizar vieses. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra para confirmação dos critérios de inclusão. Por fim, eventuais divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

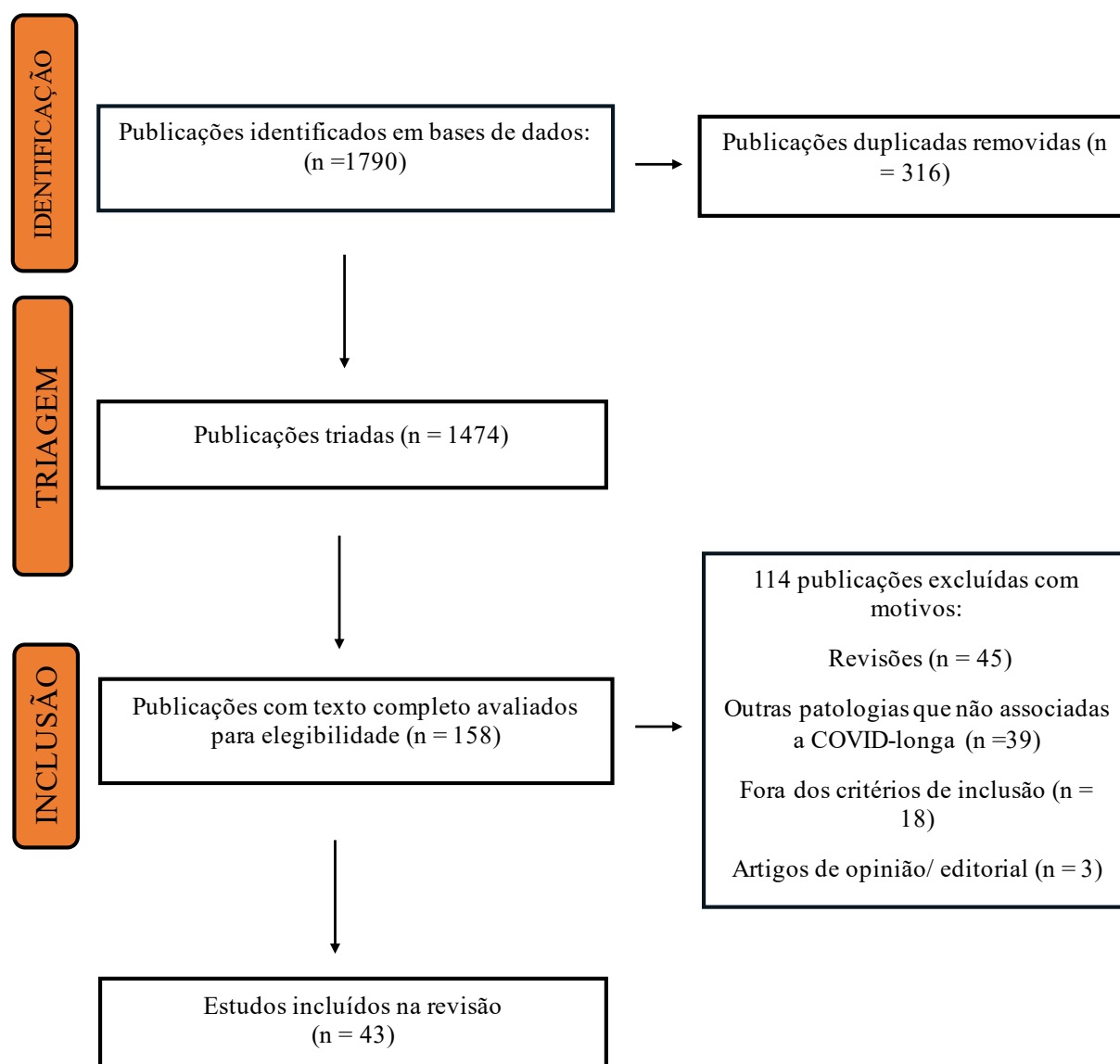
A análise dos dados foi conduzida com base na técnica de síntese descritiva, a partir da codificação dos principais achados buscando identificar convergências e divergências entre os estudos selecionados, compondo uma visão integrada, crítica e atualizada do conhecimento científico acerca das alterações imunológicas na COVID longa.

Por se tratar de uma revisão baseada exclusivamente em fontes secundárias previamente publicadas, não foi necessária submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as normativas éticas vigentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 1790 registros em bases de dados científicas. Foram excluídos 323 registros duplicados, 1474 estudos foram submetidos à próxima etapa de triagem. Desses, 1316 não atenderam aos critérios de elegibilidade na etapa de leitura de títulos e resumos, sendo submetidos a leitura completa 158 publicações, e destes, foram excluídos 114 estudos por não apresentarem claramente o foco na imunologia associada a COVID-Longa. Ao final, 43 estudos preencheram todos os critérios estabelecidos e foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção de publicações incluídas na revisão



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

O Quadro 2, de forma compilada demonstra uma ampla diversidade de biomarcadores investigados, destacando a recorrência de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ) e moléculas associadas à exaustão celular (PD-1, CTLA-4) nos estudos incluídos. Isso reflete a multiplicidade de mecanismos imunopatológicos envolvidos na COVID longa estudados, ao passo que isso dificulta de certa forma a padronização diagnóstica, também abre caminho para uma abordagem imunofenotípica personalizada.

Quadro 2 – Principais biomarcadores analisados nas publicações

| Ano | Autor(es) | Principais Biomarcadores | Tipo/Grupo de Marcadores |
|------|-----------------------|---|---|
| 2021 | Mouton et al. | IL-6, IL-8, IL-12, CXCL9/10, IFN, GFAP, Nf-L, cortisol, CD4+/CD8+ TEMRA | Citocinas inflamatórias, marcadores neurológicos, subpopulações de linfócitos |
| 2021 | Pelusso et al. (a) | TNF- α , IP-10, IL-6, IFN- γ , MCP-1 | Citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas |
| 2021 | Pelusso et al. (b) | T CD4+, T CD8+, IgG contra N, S e RBD, IL-6, IL-10, IP-10, D-dímero, sCD14, sCD163 | Imunidade celular e humoral, inflamação, ativação monócitos |
| 2021 | García-Abellán et al. | IL-6, ferritina, D-dímero, IgG contra N, S | Inflamação sistêmica e resposta humoral |
| 2021 | Shuwa et al. | T CD8+ (Ki-67, CD107a, Granzyme B), células B de memória, IL-6, IL-10 | Ativação celular e citocinas |
| 2022 | Queiroz et al. | IL-17, TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- β , IL-10, IL-4 | Citocinas pró e anti-inflamatórias |
| 2022 | Cervia et al. | TNF- α , IgA anti-SARS-CoV-2 S1, IgM, IgG3 | Resposta humoral e inflamação |
| 2022 | Acosta-Ampudia et al. | β 2GP1 IgM/IgA/IgG anti-S1, IFN- α , TNF- α , G-CSF, IL-17A, IL-6, IL-1 β , IL-13, IP-10, Th9, T CD8+, B virgens, T CD4 memória | Autoanticorpos, citocinas, imunidade celular |
| 2023 | Rivera-Cavazos et al. | Linfócitos, NK CD16+/CD56+ | Populações linfocitárias |
| 2023 | Pongkunakorn et al. | IgG anti-RBD, PD-1 em CD4/CD8, memória central CD8+ | Resposta humoral e exaustão celular |
| 2023 | Altmann et al. | IgG anti-RBD/N, T (S1, N, M), suPAR, VEGFR2, GFAP, Nf-L | Imunidade celular/humoral e marcadores de dano tecidual |
| 2023 | Kervevan et al. | IgG/IgA anti-spike, T CD4+ | Resposta humoral e celular |
| 2023 | Singh et al. | PCR, ferritina, dímero D | Inflamação sistêmica e coagulação |
| 2023 | Nuber-Champier et al. | TNF- α , conectividade límbica por fMRI | Citocinas e neuroimagem |
| 2023 | Berentschot et al. | T CD8+, T CD4+, monócitos, CCL7, CCL20, IL-6, CCL2, SERPINB2, galectina-9, TNF- α , CD163, CXCL10, redução de CXCL9, IFN- β , IFN- γ | Citocinas/quimiocinas e imunidade celular |
| 2023 | Santopalo et al. | T CD4+/CD8+, HLA-DR, CD38, Ki67, granzima B, IL-4, IL-7, IL-17, TNF- α | Ativação celular e citocinas |
| 2023 | Maamar et al. | Índices inflamatórios compostos C1, C2 | Marcadores compostos de inflamação |

| Ano | Autor(es) | Principais Biomarcadores | Tipo/Grupo de Marcadores |
|------|-----------------------|---|--|
| 2023 | Garcia-Gasalla et al. | Complemento C3, T CD8+, CD8, Th1 | Sistema complemento e imunidade celular |
| 2024 | Theuri et al. | IL-6, PCR, IgG anti-SARS-CoV-2 | Inflamação e resposta humoral |
| 2024 | Song et al. | PD-1, IFN- γ , via AKT/GSK3 β , T CD8+ | Sinalização celular, citocinas, exaustão |
| 2024 | Chaves et al. | IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-4, IL-17a, leucócitos, monócitos, eosinófilos | Citocinas e leucócitos |
| 2024 | Tilikete et al. | IL-6, IL-8, IP-10, IFN- γ , TNF- α , MCP-1, IL-27, IL-10 (\downarrow) | Citocinas e quimiocinas |
| 2024 | Rowntree et al. | T CD8+ específicas, CD8+ Temra, células B CD19+ IgD, B CD27- anti-spike/nucleocapsídeo, IgG | Imunidade celular e humoral |
| 2024 | Lenning et al. | TPSB2, CPA3 | Enzimas relacionadas a mastócitos |
| 2024 | Ganesh et al. | IL-1 β , TNF- α , IFN- α | Citocinas inflamatórias |
| 2024 | LaVergne et al. | CD8+CD38+, CD8+Granzyme B+, CD8+IL-10+, CD4+, CD25+, CD8+Ki67+, IgG anti-RBD | Ativação celular e resposta humoral |
| 2024 | Cezar et al. | LDH, monócitos, IL-6, TNF- α , IFN- α , IL-10, linfócitos T, NK | Inflamação e imunidade celular |
| 2025 | Khandelwal et al. | PCR, ferritina, LDH, fibrinogênio, VSG, leucócitos totais | Inflamação sistêmica |
| 2025 | Rovito et al. | T CD4 TEMRA, CD4 específicas, B IgA+, IFN- α , IL-6, citotoxicidade mediada por anticorpos, PD-1 | Imunidade celular/humoral, exaustão |
| 2025 | Kallaste et al. | MCP-1, IL10RB, IL2RB, LAPTGF β 1, MCP-2/4, uPA, CST5, CCL4 | Citocinas/quimiocinas e proteínas regulatórias |
| 2025 | Kwon et al. | IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, MIP-1 α , MIG, granzyme A, CX3CL1, sCD40L | Citocinas, quimiocinas, fatores angiogênicos |
| 2025 | Fineschi et al. | JAK3, STAT1/3, IL31A, ISG15, RSAD2, IFI44L, lactato, expressão gênica, fadiga | Sinalização celular e expressão gênica |
| 2025 | Luo et al. | CD4+/CD8+ T, PD-1, CTLA-4, NK, Tregs, B memória | Imunidade celular e exaustão |
| 2025 | Gao et al. | PD-1, TIM-3, CCL3, CD40, IL-18, IKBKG, IRAK1, pDCs, basófilos | Citocinas, receptores e imunidade inata |
| 2025 | Al Masoodi et al. | PCR, PGE2, galanina, GALR1, S100B, NSE, insulina, PAI-1 | Inflamação, neuropeptídeos, metabolismo |
| 2025 | Hatayama et al. | Autoanticorpos: FBXO2, PITX2 | Autoanticorpos |
| 2025 | Hattori et al. | IFN- $\alpha/\beta/\gamma$, ISGs (Mx1, ISG15), anti-dsDNA, anti-Sm | Interferons e autoanticorpos |
| 2025 | Domínguez et al. | IL-1 β , IL-18, MIG, IP-10, PCR persistente | Citocinas e inflamação persistente |

| Ano | Autor(es) | Principais Biomarcadores | Tipo/Grupo de Marcadores |
|------|----------------------|---|------------------------------|
| 2025 | Guerrera et al. | Monócitos não clássicos, cDC1, cDC2, pDC, MDSC, TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1, IL-12, T CD4+, CD8+, Tregs, NK, B memória comutadas | Imunidade inata e adaptativa |
| 2025 | Cruz et al. | BANK1, CCL3, CCL19, TNNI | Proteínas e quimiocinas |
| 2025 | Seco-Gonzalez et al. | Proteína G1SG72 (ABCE1) | Proteína regulatória |
| 2025 | Pons-Fuster et al. | HLA-A*03:01, T CD8+ | Genética e imunidade celular |

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

Esta revisão integrativa analisou 43 estudos sobre alterações imunológicas associadas à COVID longa. As evidências convergem para um modelo patobiológico multifatorial, no qual a persistência de antígenos virais, a disfunção imune adaptativa e a ativação inflamatória crônica mantêm sintomas prolongados em uma parcela significativa de pacientes pós-COVID-19.

O estudo longitudinal de Altmann et al. (2023), com profissionais de saúde infectados durante a primeira onda, observou prevalência elevada de sintomas persistentes aos 6 e 12 meses pós-infecção, como fadiga (20,9% vs 3,3%), dispneia (11,6% vs 1,8%) e insônia (10,5% vs 1,8%), significativamente maiores entre infectados. Apesar disso, não foram encontradas diferenças na resposta de anticorpos anti-S1-RBD e anti-N, nem na resposta de células T, entre indivíduos com e sem sintomas persistentes. Mesmo a análise frente a vírus latentes não revelou diferenças relevantes. Esses achados sugerem que, em infecções leves, a COVID longa não está associada a falhas evidentes da imunidade adaptativa.

A fadiga foi um dos sintomas mais frequentes e persistentes em outros estudos nos pacientes com COVID longa, associada a marcadores imunológicos como galectina-9, monócitos não clássicos e níveis elevados de IL-6 e TNF- α (Berentschot et al., 2023; Maamar et al., 2023; Pongkunakorn et al., 2023).

LaVergne et al. (2024) reforçaram a associação entre sintomas cognitivos e ativação de células T CD8+ proliferativas, enquanto Queiroz et al. (2022) apontaram níveis aumentados de IL-2 e IL-17 em indivíduos sintomáticos no período pós-COVID. Sugerindo que a fadiga e os sintomas neuropsiquiátricos não são apenas consequências psicossociais, mas reflexos de um estado inflamatório sustentado e de modulação disfuncional da imunidade central e periférica. Contribuindo, Fineschi et al. (2025) avaliaram 60 pacientes pós-COVID e 50 controles, cuja média de acompanhamento foi de 28 meses, e os sintomas mais prevalentes foram fadiga cognitiva e física, além de dispneia.

O estudo conduzido por Pongkunakorn et al. (2023) com 292 participantes previamente diagnosticados com COVID-19 em Bangkok, revelou diferenças clínicas e imunológicas marcantes entre indivíduos que se recuperaram e aqueles com COVID longa. No grupo COVID longa houve maior carga viral (Ct mais baixos, $p < 0,037$), além de maior prevalência de obesidade ($p = 0,025$) e hipertensão ($p = 0,052$). Clinicamente, sintomas como fadiga/mialgia (91,8%), dispneia (74,7%) e déficits cognitivos (problemas de concentração, 77,8%, e memória, 63,9%) foram significativamente mais frequentes no grupo COVID longa ($p < 0,05$). Ambos os grupos apresentaram resposta robusta de IgG anti-RBD após três doses vacinais, com títulos mais altos contra as subvariantes BA.4/BA.5 ($p < 0,001$). Após reforço com Pfizer-BioNTech, observou-se duplicação dos níveis de IgG anti-RBD. No aspecto celular, destacou-se a redução de células T CD8 memória central no grupo LC até 84 dias pós-infecção ($p < 0,05$), além da menor expressão de PD1 em

células T CD4/CD8, sugerindo esgotamento funcional.

No estudo de Mouton et al. (2021), 458 pacientes com infecção leve ou grave foram acompanhados por até nove meses. A COVID longa foi mais comum em quem teve formas graves e se associou a IMC elevado, internação e ventilação mecânica. A anosmia foi predominante nos casos leves. Não houve associação entre níveis de IgG anti-RBD, antigemia viral, autoanticorpos ou reativação de vírus latentes com os sintomas persistentes. As citocinas e biomarcadores (IL-6, VEGFR2, Nf-L) foram maiores em formas graves, mas não entre aqueles com e sem COVID longa. A imunofenotipagem evidenciou expansão de células T CD4+/CD8+ TEMRA com expressão de CD57 e Tbet. Modelos de machine learning indicaram que a duração dos sintomas na fase aguda e alterações em células T de memória foram os principais preditores de COVID longa.

A gravidade da infecção inicial e a presença de comorbidades foram associadas a maior risco de COVID longa em diversos estudos (Cervia et al., 2022; Cezar et al., 2024; Maamar et al., 2023). Pacientes com quadros graves, internação em UTI e maior tempo de hospitalização apresentaram maior probabilidade de desenvolver sintomas persistentes (Cezar et al., 2024; Santopaolo et al., 2023). Além disso, a obesidade também foi identificada como fator de risco independente, associado à intensificação da inflamação (LaVergne et al., 2024). A resposta inflamatória e o risco de COVID longa também parecem ter diferenças sexo-específicas. Em Maamar et al. (2023), mulheres com sintomas persistentes apresentaram maiores índices inflamatórios e sintomas agudos mais numerosos, enquanto nos homens destacou-se a associação com inflamação de baixo grau (PCR entre 0,3 e 1,0 mg/dL).

Khandelwal et al. (2025) evidenciaram a persistência de inflamação pulmonar específica em pacientes com COVID longa, ao utilizarem a tomografia por emissão de pósitrons combinada com tomografia computadorizada (PET/CT) com o radiofármaco 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG) em 24 indivíduos, identificando hipermetabolismo nas regiões pulmonares e nos gânglios mediastinais, mesmo na ausência de sintomas respiratórios agudos. Esses resultados foram reforçados por Krishna et al. (2025), que observaram aumento na expressão de genes associados à inflamação em amostras de escarro de pacientes com sintomas respiratórios persistentes.

Rovito et al. (2025) de forma longitudinal analisaram a resposta imunológica em pacientes com COVID-19 hospitalizados e não vacinados, cujo foco foi a persistência de sintomas após a fase aguda. Dentre os 48 participantes avaliados, 38 apresentaram sintomas compatíveis com a COVID longa três meses após a infecção (EPS+), tendo esse grupo uma resposta imune multifacetada e desregulada, especificamente, com redução progressiva da capacidade neutralizante dos anticorpos, queda nas células T CD4 específicas para o SARS-CoV-2, além de um aumento de células CD4 TEMRA — subgrupo de células T de memória terminalmente diferenciadas — e uma falha na expansão de células B específicas para RBD e de células B de memória IgA+. Esses achados evidenciam um desequilíbrio tanto na imunidade adaptativa celular quanto humoral, com potencial impacto na manutenção dos sintomas.

No que se refere ao perfil inflamatório sistêmico, Rovito et al. (2025) observaram uma redução geral nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- α e IL-6, tanto em indivíduos com sintomas persistentes quanto naqueles sem tais sintomas, sugerindo que a inflamação periférica, ao menos no contexto avaliado, não está diretamente associada à manutenção da COVID longa. Esse achado diverge de estudos anteriores e pode ser explicado pelo fato de todos os participantes terem apresentado acometimento grave na fase aguda da doença. Por outro lado, Tilikete et al. (2024), Domínguez et al. (2025) e Chaves et al. (2024) relataram

que a produção reduzida de IL-10, aliada à elevação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-8, IL-18, IP-10, MIG, TNF- α e IFN- γ , contribui para a perpetuação de um estado inflamatório subclínico, diretamente relacionado à manifestação de sintomas característicos da COVID longa, como fadiga, dispneia e névoa mental.

Os dados de Ganesh et al. (2024) apontam para uma variação no perfil inflamatório conforme a variante do SARS-CoV-2, destacando que níveis de IL-1 β e TNF- α foram mais elevados nas infecções pelas cepas selvagem e alfa do que nas ondas dominadas pela variante ômicron. Essa observação corrobora a noção de que a cepa viral pode modular a intensidade e a duração da resposta inflamatória.

A elevação de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-17, TNF- α e IL-1 β foi reportada em outras análises (Queiroz et al., 2022; Acosta-Ampudia et al., 2022; Berentschot et al., 2023), com destaque para a IL-17, cuja associação com COVID longa foi recorrente (Queiroz et al., 2022; Acosta-Ampudia et al., 2022). A manutenção dessas citocinas, meses após a fase aguda, indica um estado inflamatório crônico, possivelmente relacionado a mecanismos de “bystander activation” ou falhas na resolução da resposta imune.

Entretanto a modulação imunológica parece ser fortemente modificada, em Song et al. (2024) um mecanismo intracelular que associa a elevação persistente de IFN- γ à redução de PD-1 em linfócitos T CD8+ de pacientes convalescentes foi identificado. A ativação do eixo AKT/GSK3 β resultou na supressão de PD-1, potencializando a produção contínua de IFN- γ mesmo meses após a infecção. Essa retroalimentação positiva leva a um estado de hiperatividade linfocitária relevante, uma vez que pacientes com esse perfil apresentaram sintomas persistentes, como fadiga e distúrbios emocionais (Song et al., 2024).

Corroborando esses achados, Krishna et al. (2025) reportaram secreção espontânea de IFN- γ por células T CD8+ em pacientes com COVID longa, em níveis superiores aos de convalescentes assintomáticos, mesmo na ausência de estímulo antigênico, uma vez que, na fase aguda, cerca de 70% dos pacientes apresentaram secreções elevadas de IFN- γ , porém essa porcentagem se manteve elevada mesmo meses após a infecção inicial.

A correlação direta entre os níveis de IFN- γ e a presença de sintomas — com normalização concomitante à resolução clínica — reforça o papel desse interferon como biomarcador funcional de atividade da doença. O fato de essa produção depender da apresentação de antígenos por monócitos CD14+ sugere que fragmentos virais ou autoantígenos persistentes podem sustentar a ativação imunológica de forma cíclica, explicando episódios recorrentes de fadiga e mal-estar (Krishna et al., 2025).

Por sua vez, Rivera-Cavazos et al. (2023) evidenciaram que fatores imunológicos mensuráveis ainda durante a hospitalização podem prever o risco de COVID longa. Do ponto de vista laboratorial, pacientes com COVID longa apresentaram valores significativamente mais altos de linfócitos durante a internação (2419 vs. 1967; $p = 0,034$), refletindo uma resposta imune distinta. Enquanto na admissão hospitalar, esses pacientes exibiam contagens mais elevadas de linfócitos totais (1510 vs. 1133; $p = 0,025$) e também de células natural killer (NK) CD16+/CD56+ (224 vs. 156; $p = 0,027$), indicando um possível perfil imunológico específico associado à persistência dos sintomas (Rivera-Cavazos et al., 2023).

Em contraste, o estudo de Theuri et al. (2024), realizado com uma população africana jovem e previamente saudável, revelou que os sintomas persistentes acometeram cerca de 30% dos infectados, sem associação significativa com marcadores inflamatórios clássicos (IL-6, PCR) ou com os níveis séricos de IgG anti-SARS-CoV-2 (Theuri et al., 2024).

Há uma ativação sustentada tanto da imunidade inata quanto adaptativa, acompanhada de exaustão funcional de células T, desregulação da resposta humoral, presença de autoanticorpos, inflamação crônica e manifestações sistêmicas que comprometem o metabolismo, o sistema endotelial e a função neuropsiquiátrica. Estudos como os de Luo et al. (2025), Rowntree et al. (2024) e Gao et al. (2025) demonstraram a persistência de respostas celulares específicas contra o SARS-CoV-2, com aumento de células T reguladoras CD4⁺ e marcadores de exaustão como PD-1 e TIM-3 em células T CD8⁺, especialmente em indivíduos sintomáticos. Esses marcadores estavam ainda mais elevados em idosos com sintomas persistentes da COVID longa, embora sem diferenças estatisticamente significativas (Luo et al., 2025).

Em relação à memória imunológica, verificou-se que, em idosos, tanto as células T CD4⁺ quanto CD8⁺ passaram a expressar o fenótipo de memória central (T_{cm}) aos 6 meses pós-infecção. Já as células de memória efetora terminal (T_{em}) e células virgens reduziram significativamente nesse mesmo período. No compartimento B, foi observado um declínio nas células B de memória comutadas e não comutadas, com aumento das células duplamente negativas (DNBC), especialmente em indivíduos mais velhos (Luo et al., 2025).

Diversos estudos documentaram a ativação prolongada de linfócitos T, especialmente células CD8⁺ com perfil citotóxico (Granzyme B⁺, CD38⁺, Ki67⁺), associada a sintomas como fadiga, dispneia, confusão mental e dificuldades cognitivas (LaVergne et al., 2024; Santopaolo et al., 2023; Berentschot et al., 2023). Marcadores de proliferação (Ki67⁺) mostraram-se significativamente elevados em indivíduos com sintomas persistentes, inclusive durante a fase aguda, sugerindo possível valor preditivo (LaVergne et al., 2024). A manutenção desses níveis também foi evidenciada por Santopaolo et al. (2023), que detectaram ativação sustentada de linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ até três meses após a infecção, especialmente em pacientes com quadros graves.

A persistência da disfunção mieloide foi observada por Guerrero et al. (2025) e Berentschot et al. (2023). Enquanto Guerrero et al. relataram uma relativa normalização das contagens mieloides em pacientes com COVID longa (em comparação à fase aguda), Berentschot et al., (2023), identificaram aumento de monócitos intermediários e não clássicos, associados à gravidade da fadiga. A expressão aumentada de genes pró-inflamatórios e associados à apoptose nessas células (como CCL7, SERPINB2 e IL-6) reforça o envolvimento das vias inatas na perpetuação dos sintomas (Berentschot et al., 2023). Complementarmente, Cezar et al. (2024) demonstraram redução da contagem total de monócitos e aumento da apoptose de linfócitos T CD4⁺ durante a fase aguda entre pacientes que evoluíram com sequelas. Essa apoptose precoce pode comprometer a resposta adaptativa e favorecer desfechos imunopatológicos de longo prazo, como persistência viral e autoimunidade.

Outras evidências apontam para um desequilíbrio na resposta adaptativa de memória. Guerrero et al. (2025) identificaram diminuição prolongada de células T CD8⁺ e B de memória comutadas, mesmo meses após a infecção. Além disso, destacaram que a COVID longa se associa a baixos níveis de linfócitos T CD8⁺ Ki67⁺, células T gama delta e subpopulações T duplo-negativas com expressão reduzida de CXCR5, reforçando uma assinatura de disfunção adaptativa.

Apesar da manutenção dos títulos de anticorpos anti-spike, foi observada uma redução na capacidade neutralizante, especialmente contra variantes como XBB.1 e EG.5, indicando que a resposta humoral em pacientes com COVID longa pode ser quantitativamente preservada, mas qualitativamente deficiente. Esse padrão é compatível com o aumento de células B ativadas em vacinados ($p = 0,0199$), com maior proporção

de células IgG+ ($p = 0,0211$). Além disso, alterações fenotípicas adicionais incluíram o aumento de células B CD21⁺ CD27⁺ ($p = 0,0326$), sugerindo ativação recente, e redução das células B de memória em repouso CD21⁺ CD27⁺, reforçando a hipótese de uma resposta humoral funcionalmente comprometida (Rowntree et al., 2024).

A presença de autoanticorpos, como os dirigidos contra FBXO2 e PITX2 descritos por Hatayama et al. (2025), bem como os autoanticorpos antinucleares (anti-dsDNA, anti-Sm) relatados por Hattori et al. (2025), aproxima o perfil imunológico da COVID longa de doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico. A ativação persistente de vias de interferon, especialmente o IFN- α 2, parece ser um elo entre a autorreatividade e a inflamação crônica, estabelecendo um ciclo de retroalimentação imune.

Esse estado inflamatório sistêmico se correlaciona com desfechos metabólicos e neuropsiquiátricos adversos. Al Masoodi et al. (2025) demonstraram que pacientes com sintomas de depressão, ansiedade e fadiga apresentaram aumento de biomarcadores como PGE2, GAL-GALR1, PCR, bem como marcadores de lesão neuronal (S100B, NSE) e resistência à insulina. Esses dados indicam que os sintomas da COVID longa não são apenas decorrentes de fatores psicossociais ou disfunções periféricas isoladas, mas estão intrinsecamente ligados à inflamação crônica e à ativação imune persistente.

A disfunção endotelial identificada por Tilikete et al. (2024), associada à elevação de IP-10 e IL-8, reforça esse entendimento, apontando para uma etiologia vasculoinflamatória de sintomas respiratórios prolongados. Peluso et al. (2021b) identificaram níveis persistentemente elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IP-10, principalmente em pacientes com sintomas persistentes. Embora IL-6 tenha sido a única com diferença estatisticamente significativa na fase tardia (44% maior em pacientes com PASC), os níveis de TNF- α e IP-10 estavam significativamente elevados na fase inicial da recuperação.

Em outros estudos foi observado um aumento na contagem de linfócitos em 43,3% dos pacientes hospitalizados ($p < 0,001$), e em 47% daqueles com formas graves da COVID-19 ($p < 0,001$), sugerindo que a gravidade da infecção está associada à ativação linfocitária prolongada. De forma semelhante, neutrofilia foi observada em 33,8% dos indivíduos com COVID-19 grave ($p = 0,03$), reforçando a hipótese de resposta inflamatória exacerbada na fase aguda com possível repercussão na COVID longa (Chaves et al., 2024).

Outro aspecto relevante é a persistência viral. Domínguez et al. (2025) observaram que a negatificação do RNA viral foi mais lenta em pacientes com sintomas persistentes, mesmo com carga inicial menor. Ainda que não haja evidência conclusiva de replicação viral ativa, esses achados sugerem a possibilidade de fragmentos virais persistentes atuando como estímulos imunológicos crônicos. Esses achados se alinham aos de García-Abellán et al. (2021), que relataram positividade prolongada de RNA viral até seis meses após a infecção inicial em uma parcela dos pacientes. Em paralelo, alterações na imunidade inata, como a redução de células NK (Luo et al., 2025) e a ativação de mastócitos sugerida por Lenning et al. (2024), podem contribuir para sintomas como intolerância ao exercício e reatividade exacerbada a estímulos fisiológicos.

No mesmo sentido, Cervia et al. (2022) observaram que pacientes com PASC apresentaram níveis reduzidos de IgM e IgG3, em contraste com pacientes recuperados, nos quais a IgG3 teve possível papel protetor. A proposta de um escore preditivo baseado nesses marcadores demonstrou bom desempenho para estratificação de risco.

O estudo de Acosta-Ampudia et al. (2022) destacou um aumento significativo na prevalência de autoanticorpos, especialmente antinucleares (ANA) e β 2GP1 IgM, além de evidência de poliautoimunidade em expansão. Presumindo que a ativação crônica do sistema imune pode desencadear ou exacerbar

mecanismos autoimunes subclínicos.

Corroborando esses dados, García-Abellán et al. (2021) observaram que, embora marcadores como PCR, IL-6 e ferritina tenham diminuído ao longo do tempo, muitos pacientes mantiveram níveis acima do normal, indicando atividade inflamatória subclínica. Shuwa et al. (2021) também identificaram persistência de um perfil citotóxico elevado de células T CD8+ até seis meses após a infecção, reforçando a hipótese de ativação imune prolongada como substrato fisiopatológico da PCC.

Além disso, a hiperativação do sistema complemento foi evidenciada por Garcia-Gasalla et al. (2023), que relataram níveis significativamente mais elevados de complemento C3 em pacientes com PCC. Esse achado sugere uma contribuição relevante da via do complemento na perpetuação da inflamação, além de indicar potenciais biomarcadores prognósticos.

A resposta das células T e B também desempenha papel central na fisiopatologia da COVID longa. Os estudos de Peluso et al. (2021a) e Garcia-Gasalla et al. (2023) destacam alterações na imunidade celular em pacientes com PASC. A primeira pesquisa mostrou que, embora a resposta de células T CD4+ permanecesse robusta até oito meses após a infecção, pacientes com sintomas persistentes apresentaram redução significativa nas células T CD8+ específicas para o antígeno N, sugerindo uma possível exaustão celular. De maneira complementar, Garcia-Gasalla et al. (2023) identificaram uma expansão significativa das células T CD8+ e Th1, associadas à resposta pró-inflamatória, reforçando a hipótese de desequilíbrio na resposta imune adaptativa.

Essa persistência de ativação também se manifesta em perfis imunológicos distintos, como demonstrado por Shuwa et al. (2021), que identificaram subgrupos com disfunção de células T e persistência de marcadores citotóxicos. Já Cruz et al. (2025) observaram correlação entre níveis elevados de proteínas inflamatórias (como GDF-15, WFDC2, CCL3 e CCL19) e redução da função pulmonar (DLCO), indicando uma ligação entre imunopatologia persistente e sequelas clínicas, especialmente pulmonares.

Seco-Gonzalez et al. (2023) identificaram proteínas virais (Spike e Nucleocapsídeo) em plasma e células de pacientes com PCC meses após a infecção. A presença contínua desses antígenos sugere possível evasão ou sequestro viral, dificultando sua eliminação pelo sistema imunológico. A correlação entre níveis dessas proteínas e a gravidade dos sintomas reforça sua relevância clínica e potencial como biomarcadores. O achado de redução das imunoglobulinas leves (cadeias kappa e lambda) nesses pacientes aponta para uma disfunção humoral, o que pode comprometer a capacidade de controlar infecções virais residuais.

Por outro lado, o estudo de Pons-Fuster et al. (2025) trouxe evidências relevantes sobre o papel do HLA na proteção contra a COVID longa. Indivíduos portadores do alelo HLA-A*03:01 apresentaram menor risco de desenvolver sintomas persistentes. Esse alelo favoreceu uma resposta citotóxica robusta, com expansão oligoclonal de células T CD8+ específicas para um epítipo viral e posterior transição para um perfil de memória funcional. A resposta imune direcionada, intensa e bem regulada parece ser um fator protetor contra a perpetuação da inflamação crônica e da persistência viral.

Kervevan et al. (2023) exploraram os mecanismos subjacentes em pacientes com LC classificados como soronegativos (LC-) e soropositivos (LC+). Ambos relataram sintomas duradouros, sendo a febre mais comum no grupo LC- (34,8% vs 3,6%). Embora inicialmente negativos nos testes ELISA, cerca de 22,7% dos LC- apresentaram IgG detectável e 13,6% IgA no ensaio S-flow. A análise Luminex confirmou níveis humorais mais baixos no grupo LC-, especialmente contra NP, envelope e S2. A resposta celular T CD4+ foi robusta no LC+, mas fraca ou ausente em 61% dos LC-. Em 39% desses, detectou-se resposta parcial,

sugerindo infecção anterior subdocumentada. A correlação entre anticorpos e resposta T foi desorganizada nos LC-, o que aponta para possível disfunção imune.

Poucos achados na literatura foram associados a formas terapêuticas para COVID longa. Em um ensaio retrospectivo, Singh et al. (2023) avaliaram a eficácia de inibidores de JAK (JAKi) — baricitinibe e tofacitinibe — em 41 pacientes com COVID longa em UTI. Aqueles que receberam JAKi + corticosteroides apresentaram liberação mais rápida da oxigenoterapia (9 vs. 19 dias; $p < 0,001$), com 81% menor risco de dependência de oxigênio (HR: 0,188; IC 95%: 0,061–0,317). Além disso, esse grupo teve menos eventos adversos como hiperglicemia (4,7% vs 60%) e candidíase oral (4,7% vs 60%). Embora PCR e dímero D tenham diminuído em ambos os grupos, a ferritina aumentou ($p = 0,024$). O uso de JAKi mostrou-se promissor na recuperação respiratória e na redução de complicações infecciosas e metabólicas.

Kallaste et al. (2025) realizaram um estudo longitudinal com biomarcadores inflamatórios, comparando pacientes com LC, recuperados e infectados por outras viroses. Observou-se queda progressiva da inflamação nos grupos pós-COVID, exceto em LC, que apresentou padrão peculiar: inflamação leve inicial seguida de queda acentuada, indicando exaustão imunológica. No terceiro mês, LC mostrou níveis mais altos de MCP-1 e IL10RB; no sexto, níveis mais baixos de IL2RB, LAPTGF β 1, MCP-2 e MCP-4. Destacou-se o aumento de uPA, relacionado a microcoagulação. O estudo sustenta que a COVID longa pode refletir um estado dinâmico de disfunção imune, sugerindo a necessidade de monitoramento a longo prazo.

Kwon et al. (2025) analisaram 33 citocinas em 79 pacientes com PASC, agrupando os sintomas em três clusters com base nos perfis imunológicos. O cluster 1 (fadiga, PEM, “brain fog”) teve elevações de IL-10, VEGF, IL-1 β , IL-6, MIP-1 α , MIG e CX3CL1, sugerindo inflamação sistêmica e dano endotelial. O cluster 2 (sede, disfunção cognitiva, libido) teve alterações sutis, e o cluster 3 (tosse, dispneia, tontura) não apresentou alterações significativas. Anticorpos anti-spike não se correlacionaram com sintomas. A abordagem por clusters imunológicos pode aprimorar diagnósticos e terapias direcionadas para a COVID longa.

Nuber-Champier et al. (2023) identificaram associação entre altos níveis de TNF- α na fase aguda e déficits cognitivos tardios, como anosognosia. A regressão linear apontou TNF- α como único preditor ($R^2 = 0,145$; $\beta = -0,38$; $p = 0,017$). Ressonância funcional mostrou correlação entre TNF- α e alterações em redes límbicas, incluindo hipocampo e amígdala. Esses achados indicam que a inflamação sistêmica precoce pode impactar regiões associadas à metacognição, com paralelismos com quadros neurodegenerativos como Alzheimer.

A análise de expressão gênica revelou 463 transcritos diferencialmente expressos, incluindo genes da via JAK-STAT (JAK3, STAT1, STAT3) e resposta antiviral (ISG15, IFI44L), além de redução de genes relacionados à bioenergética mitocondrial. A dispneia associou-se à expressão aumentada de genes como HBA1 e HBB, sugerindo envolvimento hematológico e metabólico na fisiopatologia da COVID longa (Fineschi et al., 2025).

Apesar da relevância dos achados reunidos, esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos — em termos de desenhos, populações avaliadas, tempos de seguimento e técnicas laboratoriais utilizadas — dificulta comparações diretas e a generalização dos resultados. Além disso, muitos estudos revisados apresentam amostras reduzidas, ausência de grupos controles saudáveis ou infectados assintomáticos, bem como vieses

de seleção, o que pode comprometer a validade externa dos achados.

Outra limitação importante diz respeito à escassez de estudos longitudinais robustos e à falta de padronização na definição clínica da COVID longa, o que impacta diretamente na identificação de biomarcadores confiáveis. Por fim, o recorte temporal da revisão pode não abranger estudos mais recentes sobre variantes emergentes ou terapias imunomoduladoras ainda em investigação. Tais limitações reforçam a necessidade de novos estudos multicêntricos, com delineamento rigoroso, que explorem a complexidade imunológica da COVID longa de forma integrada e estratificada.

Do ponto de vista metodológico, a presente revisão integrativa também apresenta limitações próprias do seu delineamento. A seleção dos estudos foi restrita a bases de dados específicas e publicações em inglês, o que pode ter ocasionado viés de idioma e exclusão de pesquisas relevantes em outras línguas ou fontes cinzentas. Além disso, embora os critérios de inclusão e exclusão tenham sido rigorosamente definidos, a subjetividade na análise e categorização dos achados pode ter influenciado a síntese interpretativa dos resultados. A ausência de uma avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos, característica de revisões integrativas, pode comprometer a robustez das evidências discutidas. Ainda, o rápido avanço das pesquisas sobre COVID longa implica que novos dados relevantes podem ter sido publicados após a finalização desta revisão, representando uma limitação temporal.

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa reuniu evidências que destacam a natureza multifatorial da COVID longa, marcada por persistência antigênica, inflamação crônica, disfunções imunológicas e possíveis processos autoimunes. Biomarcadores como IL-6, TNF- α , IFN- γ , PD-1, galectina-9 e subpopulações linfocitárias específicas emergem como chaves para o entendimento e estratificação dessa condição. A heterogeneidade imunológica entre indivíduos e os dados ainda limitados sobre terapias imunomoduladoras reforçam a necessidade de abordagens diagnósticas individualizadas e de novos ensaios clínicos. A COVID longa se configura como um desafio complexo que exige respostas integradas entre ciência, clínica e políticas públicas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA-AMPUDIA, Y. et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 225, n. 12, p. 2155–2162, 15 jun. 2022.
- AL MASOODI, W. T. M. et al. Increased galanin-galanin receptor 1 signaling, inflammation, and insulin resistance are associated with affective symptoms and chronic fatigue syndrome due to long COVID. **PLOS ONE**, v. 20, n. 3, p. e0316373, 6 mar. 2025.
- DOMÍNGUEZ, J. A. et al. SARS-CoV-2 Viral Load and Cytokine Dynamics Profile as Early Signatures of Long COVID Condition in Hospitalized Individuals. **Influenza and Other Respiratory Viruses**, v. 19, n. 1, p. e70068, jan. 2025.

ALTMANN, D. M. et al. Persistent symptoms after COVID-19 are not associated with differential SARS-CoV-2 antibody or T cell immunity. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 5139, 23 ago. 2023.

BERENTSCHOT, J. C. et al. Immunological profiling in long COVID: overall low grade inflammation and T-lymphocyte senescence and increased monocyte activation correlating with increasing fatigue severity. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1254899, 10 out. 2023.

CERVIA, C. et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 446, 25 jan. 2022.

CEZAR, R. et al. T4 apoptosis in the acute phase of SARS-CoV-2 infection predicts long COVID. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1335352, 3 jan. 2024.

CHAVES, E. C. R. et al. Altered leukocyte pattern and inflammatory markers in unvaccinated long covid patients: a cross-sectional study. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 28617, 19 nov. 2024.

CRUZ, T. et al. Persistence of dysfunctional immune response 12 months after SARS-CoV-2 infection and their relationship with pulmonary sequelae and long COVID. **Respiratory Research**, v. 26, n. 1, p. 152, 17 abr. 2025.

DAL-PIZZOL, F. et al. Association of systemic inflammation and long-term dysfunction in COVID-19 patients: A prospective cohort. **Psychoneuroendocrinology**, v. 172, p. 107269, fev. 2025.

DAVIS, H. E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **EClinicalMedicine**, v. 38, p. 101019, 2021.

FINESCHI, S. et al. Comprehensive transcriptome assessment in PBMCs of post-COVID patients at a median follow-up of 28 months after a mild COVID infection reveals upregulation of JAK/STAT signaling and a prolonged immune response. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1589589, 30 maio 2025.

GANESH, R. et al. Pro Inflammatory Cytokines Profiles of Patients With Long COVID Differ Between Variant Epochs. **Journal of Primary Care & Community Health**, v. 15, p. 21501319241254751, jan. 2024.

GAO, Y. et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. **Nature Immunology**, v. 26, n. 5, p. 692–705, maio 2025.

GARCÍA-ABELLÁN, J. et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study. **Journal of Clinical Immunology**, v. 41, n. 7, p. 1490–1501, out. 2021.

GARCIA-GASALLA, M. et al. Elevated complement C3 and increased CD8 and type 1 helper lymphocyte T populations in patients with post-COVID-19 condition. **Cytokine**, v. 169, p. 156295, set. 2023.

GUERRERA, G. et al. Identification of an immunological signature of long COVID syndrome. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1502937, 8 jan. 2025.

HATAYAMA, Y. et al. Identification of Putative Serum Autoantibodies Associated with Post-Acute Sequelae of COVID-19 via Comprehensive Protein Array Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 4, p. 1751, 19 fev. 2025.

HATTORI, F.; NISHIYAMA, J.; HASUO, H. Correlation of interferons and autoimmune aspects in long COVID-19 patients. **International Immunology**, v. 37, n. 6, p. 355–363, 21 maio 2025.

KALLASTE, A. et al. Long COVID and Biomarker Dysregulation—A Shift Toward Immune Exhaustion? **Medicina**, v. 61, n. 6, p. 996, 28 maio 2025.

KERVEVAN, J. et al. Divergent adaptive immune responses define two types of long COVID. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1221961, 20 jul. 2023.

KHANDELWAL, Y. et al. Post-COVID-19 lung disease: utility of biochemical and imaging markers in uncovering residual lung inflammation and monitoring anti-inflammatory therapy, a prospective study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 13 maio 2025.

KRISHNA, B. A. et al. Spontaneous, persistent, T cell–dependent IFN- γ release in patients who progress to Long Covid. **Science Advances**, v. 10, n. 8, p. eadi9379, 23 fev. 2024.

KWON, J.-S. et al. Cytokine profiles associated with persisting symptoms of post-acute sequelae of COVID-19. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 40, n. 4, p. 667–675, 1 jul. 2025.

LAVERGNE, S. M. et al. Persistent CD8⁺ T cell proliferation and activation in COVID-19 adult survivors with post-acute sequelae: a longitudinal, observational cohort study of persistent symptoms and T cell markers. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1303971, 23 jan. 2024.

LENNING, O. B. et al. No signs of mast cell involvement in long-COVID: A case–control study. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 100, n. 5, p. e13407, nov. 2024.

LUO, Q. et al. Reduced immune response to SARS-CoV-2 infection in the elderly after 6 months. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1596065, 9 maio 2025.

MAAMAR, M. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 38, n. 6, p. 901–909, 3 jun. 2022.

MOUTON, W. et al. Immunological and Clinical Markers of Post-acute Sequelae of COVID-19: Insights from Mild and Severe Cases 6 Months Post-infection. **European Journal of Immunology**, v. 55, n. 7, p. e51948, jul. 2025.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. [S.l.], 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Acesso em: 20 jul. 2025.

NUBER-CHAMPIER, A. et al. Acute TNF α levels predict cognitive impairment 6–9 months after COVID-19 infection. **Psychoneuroendocrinology**, v. 153, p. 106104, jul. 2023.

PELUSO, M. J. et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. **Cell Reports**, v. 36, n. 6, p. 109518, ago. 2021a.

PELUSO, M. J. et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 224, n. 11, p. 1839–1848, 1 dez. 2021b.

PELUSO, M. J. et al. SARS-CoV-2 and mitochondrial health: implications for long COVID. *Nature*

Immunology, v. 24, p. 419–428, 2023.

PONGKUNAKORN, T. et al. Immune Response after SARS-CoV-2 Infection with Residual Post-COVID Symptoms. **Vaccines**, v. 11, n. 9, p. 1413, 24 ago. 2023.

PONS-FUSTER, E. et al. HLA-A*03 may confer protection against long COVID through an enhanced immune response. **Infectious Diseases Now**, v. 55, n. 4, p. 105057, jun. 2025.

QUEIROZ, M. A. F. et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 922422, 30 jun. 2022.

RIVERA-CAVAZOS, A. et al. Analyzing the Interplay between COVID-19 Viral Load, Inflammatory Markers, and Lymphocyte Subpopulations on the Development of Long COVID. **Microorganisms**, v. 11, n. 9, p. 2241, 6 set. 2023.

ROVITO, R. et al. Multi-layered deep immune profiling, SARS-CoV-2 RNAemia and inflammation in unvaccinated COVID-19 individuals with persistent symptoms. **Communications Medicine**, v. 5, n. 1, p. 155, 5 maio 2025.

ROWNTREE, L. C. et al. SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells from people with long COVID establish and maintain effector phenotype and key TCR signatures over 2 years. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 121, n. 39, p. e2411428121, 24 set. 2024.

SANTOPAULO, M. et al. Prolonged T-cell activation and long COVID symptoms independently associate with severe COVID-19 at 3 months. **eLife**, v. 12, p. e85009, 13 jun. 2023.

SCHULTHEIß, C. et al. Liquid biomarkers of macrophage dysregulation and circulating spike protein illustrate the biological heterogeneity in patients with post-acute sequelae of COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 1, p. e28364, jan. 2023.

SECO-GONZALEZ, A. et al. Comprehensive molecular characterization of post-COVID condition: Immunoglobulin suppression and persistent SARS-CoV-2 antigens as key pathophysiological drivers. **Journal of Infection and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 102870, out. 2025.

SHUWA, H. A. et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. **Med**, v. 2, n. 6, p. 720- 735.e4, jun. 2021.

SINGH, P. K. et al. Role of Janus Kinase inhibitors in the management of pulmonary involvement due to Long COVID-19 disease: A case control study. **Turkish Journal of Emergency Medicine**, v. 23, n. 3, p. 149–155, jul. 2023.

SONG, M. et al. IFN- γ decreases PD-1 in T lymphocytes from convalescent COVID-19 patients via the AKT/GSK3 β signaling pathway. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 5038, 29 fev. 2024.

SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. e102-e107, 2022.

STEPHENSON, E. et al. Long COVID: physical and mental health status in people with ongoing symptoms following COVID-19 infection. **BMJ Open**, v. 12, e060288, 2022.

SU, Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. **Cell**, v. 185, n. 5, p. 881-895, 2022.

THEURI, M. et al. Clinical characteristics, anti-SARS-CoV-2 IgG titers, and inflammatory markers in individuals with post-COVID-19 condition in Kenya: a cross-sectional study. **PeerJ**, v. 12, p. e17723, 22 jul. 2024

TILIKETE, C. et al. Exploring the landscape of symptom-specific inflammatory cytokines in post-COVID syndrome patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 1337, 22 nov. 2024.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, dez. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Acesso em: 20 jul. 2025.