REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

ASSOCIAÇÃO ENTRE INTERLEUCINAS 1β, 6 E 8 E A CONDIÇÃO PÓS-COVID: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE E ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE FATORES DE RISCO

ASSOCIATION BETWEEN INTERLEUKINS 1β, 6 AND 8 AND POST-COVID CONDITION: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS AND EXPLORATORY ANALYSIS OF RISK FACTORS

ASOCIACIÓN ENTRE LAS INTERLEUCINAS 1β, 6 Y 8 Y LA CONDICIÓN POST-COVID: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS Y ANÁLISIS EXPLORATORIO DE FACTORES DE RIESGO

Amanda dos Santos de Amorim
Doutoranda em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Brasil.
E-mail: amorim.a@ufba.br
ORCID: 0009-0001-9186-1142

Evailson Ferreira Porto
Graduando em Medicina, Universidade Federal da Bahia, Brasil.
E-mail: evailsonporto@gmail.com
ORCID: 0009-0005-2559-5148

Caroline Tianeze de Castro
Doutorado em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia, Brasil.
E-mail: carolinetianeze@gmail.com
ORCID: ORCID: 0000-0002-9445-8842.

Fabrício Freire de Melo
Doutorado em Ciências Biológicas (UFMG). Docente da Universidade Federal da Bahia. E-mail: freiremeloufba@gmail.com
ORCID: ORCID: 0000-0002-5680-2753.

Márcio Vasconcelos Oliveira
Doutorado em Saúde Pública (UFMG). Professor associado da Universidade Federal da Bahia. E-mail: marciomvof@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8959-0478

Resumo

A condição pós-COVID (CPC) caracteriza-se pela persistência de sintomas após a infecção aguda por SARS-CoV-2, sendo associada a mecanismos inflamatórios sustentados. Esta revisão

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

sistemática com metanálise avaliou os níveis de IL-1β, IL-6 e IL-8 em indivíduos com CPC, comparando-os a controles saudáveis e indivíduos recuperados sem sintomas persistentes. O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD42024610712) e conduzido conforme as diretrizes PRISMA 2020. Foram incluídos estudos observacionais que avaliaram concentrações séricas ou plasmáticas dessas citocinas. A qualidade metodológica foi analisada por instrumentos validados, e a diferença média padronizada (SMD) com IC95% foi estimada por modelos de efeitos fixos ou aleatórios. Vinte e cinco estudos, totalizando 3.927 participantes, foram incluídos. Indivíduos com CPC apresentaram níveis significativamente mais elevados de IL-1β, IL-6 e IL-8 em comparação a controles saudáveis. Em comparação a indivíduos recuperados, apenas a IL-1β permaneceu significativamente elevada. As análises apresentaram heterogeneidade de moderada a elevada entre os desfechos. Análises de subgrupo sugeriram influência da idade e da gravidade da infecção aguda. Os achados sustentam a hipótese de inflamação persistente na CPC, destacando a IL-1β como potencial biomarcador associado à persistência sintomática.

Palavras-chave: Biomarcadores; condição pós-COVID; COVID longa; marcadores inflamatórios; saúde pública.

Abstract

Post-COVID-19 (PCC) is characterized by the persistence of symptoms after acute SARS-CoV-2 infection and is associated with sustained inflammatory mechanisms. This systematic review with meta-analysis evaluated the levels of IL-1β, IL-6, and IL-8 in individuals with PCC, comparing them to healthy controls and recovered individuals without persistent symptoms. The protocol was registered in PROSPERO (CRD42024610712) and conducted according to the PRISMA 2020 guidelines. Observational studies that assessed serum or plasma concentrations of these cytokines were included. Methodological quality was analyzed using validated instruments, and the standardized mean difference (SMD) with 95% CI was estimated using fixed-effects or random-effects models. Twenty-five studies, totaling 3,927 participants, were included. Individuals with PCC presented significantly higher levels of IL-1β, IL-6, and IL-8 compared to healthy controls. Compared to recovered individuals, only IL-1β remained significantly elevated. Analyses showed moderate to high heterogeneity among outcomes. Subgroup analyses suggested an influence of age and severity of acute infection. The findings support the hypothesis of persistent inflammation in PCC, highlighting IL-1β as a potential biomarker associated with symptomatic persistence.

Keywords: Biomarkers; post-COVID condition; long COVID; inflammatory markers; public health.

Resumen

El síndrome post-COVID-19 (SPC) se caracteriza por la persistencia de síntomas tras la infección aguda por SARS-CoV-2 y se asocia con mecanismos inflamatorios persistentes. Esta revisión sistemática con metaanálisis evaluó los niveles de IL-1β, IL-6 e IL-8 en individuos con SPC, comparándolos con controles sanos e individuos recuperados sin síntomas persistentes. El protocolo se registró en PROSPERO (CRD42024610712) y se llevó a cabo según las directrices PRISMA 2020. Se incluyeron estudios observacionales que evaluaron las concentraciones séricas o plasmáticas de estas citocinas. La calidad metodológica se analizó utilizando instrumentos validados, y la diferencia de medias estandarizada (DME) con IC del 95% se estimó utilizando modelos de efectos fijos o aleatorios. Se incluyeron veinticinco estudios, con un total de 3927 participantes. Los individuos con SPC presentaron niveles significativamente más altos de IL-1β, IL-6 e IL-8 en comparación con los controles sanos. En comparación con los individuos recuperados, solo la IL-1β se mantuvo significativamente elevada. Los análisis mostraron una heterogeneidad de moderada a alta entre los resultados. Los análisis de subgrupos sugirieron una influencia de la edad y la gravedad de la infección aguda. Los hallazgos respaldan la hipótesis de inflamación persistente en la CPC, destacando la IL-1β como un posible biomarcador asociado con la persistencia sintomática.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Palabras clave: Biomarcadores; enfermedad post-COVID; COVID persistente; marcadores inflamatorios; salud pública.

INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi identificada na China em dezembro de 2019, após surtos de pneumonia de origem desconhecida. A doença se espalhou rapidamente e ainda impõe consequências à saúde global, incluindo sintomas persistentes após a fase aguda, condição inicialmente nomeada por Elisa Perego em 2020(Guarienti *et al.*, 2024).

Ainda não existe consenso sobre uma denominação única para essa condição. Diferentes órgãos de saúde, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde do Brasil, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), utilizam nomenclaturas e critérios distintos, como Condição Pós-COVID (CPC), COVID longa e Síndrome pós-COVID-19. De modo geral, a OMS a define como sintomas que persistem por mais de três meses após a infecção inicial, sem explicação por outro diagnóstico (Brasil, 2025; Ely; Brown; Fineberg, 2024; Greenhalgh *et al.*, 2024).

Essa diversidade reflete a complexidade da CPC, cuja prevalência é estimada em 43%, variando de 9% a 81%, e está associada a diferentes fatores de risco. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, dispneia, dores musculares e articulares, cefaleia e disfunção cognitiva, embora também possam ocorrer complicações graves, como miocardite, pancreatite e acidente vascular cerebral (AVC)(Lemos *et al.*, 2025).

Os mecanismos que podem impulsionar a CPC descritos na literatura incluem um estado inflamatório prolongado, inflamação endotelial, trombose imunológica e desregulação do sistema complemento, além de possível persistência viral. Elementos-chave apontados como de grande importância na patogênese da CPC são um estado de hiperinflamação crônica e a presença de interleucinas inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e IL-8(Hawley, 2025; López-Sampalo; Bernal-López; Gómez-Huelgas, 2022).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Apesar de sua relevância para a saúde pública global, a CPC permanece negligenciada e representa um grande desafio clínico devido ao seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Como descrito anteriormente, a inflamação crônica, especialmente mediada pelas interleucinas IL-1β, IL-6 e IL-8, tem sido identificada como um fator-chave na fisiopatologia desta condição. Nesse contexto, este estudo buscou avaliar sistematicamente a literatura sobre o tema, a fim de verificar diferenças nos níveis dessas interleucinas entre pacientes com CPC, indivíduos saudáveis e pessoas que tiveram COVID-19 mas não desenvolveram sintomas persistentes. Por fim, buscou-se identificar essas interleucinas como potenciais biomarcadores associados aos fatores de risco para a condição, contribuindo para um melhor entendimento da CPC e para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática com metanálise seguiu as diretrizes do PRISMA 2020(Page *et al.*, 2022). O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD42024610712). As perguntas norteadoras foram: “Existem diferenças nos níveis das interleucinas IL-1β, IL-6 e IL-8 entre pacientes com CPC, indivíduos saudáveis e pessoas que tiveram COVID-19 mas não desenvolveram sintomas persistentes?” e “Quais são os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da CPC?”

Critérios de elegibilidade e desfechos

Foram definidos critérios de inclusão com base na estrutura PECO (Quadro 1).

Quadro 1 – Estrutura PECO.

Acrônimo	Componente	Descrição
P	População	Pacientes que tiveram COVID-19 (com teste de determinação de cadeia da polimerase [PCR] positivo para SARS-CoV-2 ou sorologia anti-SARS-CoV-2-IgG)
E	Exposição	Desenvolvimento da Condição Pós-COVID (CPC) / Sintomas persistentes
C	Comparador	Indivíduos saudáveis e pessoas que tiveram COVID-19, mas se recuperaram sem sintomas persistentes
O	Desfechos	Níveis de interleucinas (avaliados em soro ou plasma) e sua associação com fatores de risco

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Foram elegíveis estudos observacionais, incluindo delineamentos transversais, caso-controle e de coorte. Ademais, foram excluídos trabalhos não publicados, resumos de congresso, estudos piloto, teste de drogas, relatos de caso, revisões, estudos com animais e aqueles com dados insuficientes.

Estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, EMBASE, Scielo, BVS e Portal OASISbr, em outubro de 2025. Foram usados descritores MeSH, DeCS, *Emtree terms* e palavras-chave para a construção da estratégia de busca. As listas de referência dos estudos incluídos foram revisadas para identificar quaisquer estudos que não foram indexados nas bases de dados, mas que poderiam ser pertinentes para inclusão nesta revisão. Não foram utilizados filtros de data ou idioma nas buscas nas bases de dados bibliográficos. Detalhes completos do processo de busca estão disponíveis no Quadro S1.

Seleção dos estudos e extração de dados

A plataforma digital Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016) foi utilizada para carregar todos os artigos recuperados e seus algoritmos de detecção de duplicatas, juntamente com a revisão manual, foram empregados para excluir os artigos duplicados. Dois revisores (Amorim e Porto) avaliaram independentemente os títulos e resumos. Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram submetidos à revisão do texto completo para confirmação da elegibilidade. Os artigos que cumpriram todos os critérios foram incluídos. As divergências foram resolvidas por consenso, com um terceiro revisor (Oliveira) tomando a decisão final, se necessário.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em uma planilha do *Excel*, incluindo informações sobre o título do artigo, país e ano do estudo, delineamento, tamanho amostral, tipo de amostra (soro ou plasma), método empregado para determinação do biomarcador, medidas de associação (média e desvio padrão) para o grupo exposto (CPC) e controles (indivíduos saudáveis e COVID-19 sem sintomas persistentes), características demográficas (sexo e idade), estilo de vida

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

(consumo de tabaco e álcool, prática de atividade física), condições de saúde (principais comorbidades e índice de massa corporal [IMC]), tempo de acompanhamento no estudo e principais sintomas relatados.

Na ausência da média e desvio padrão os autores dos estudos foram contactados. Quando não houve resposta ou fornecimento dos dados, a estimativa foi realizada utilizando o método descrito por Wan *et. al.*(2014). Quando necessário, o programa *WebPlotDigitizer* (versão 5.2) foi empregado para extrair dados de gráficos e tabelas apresentados nos artigos.

Avaliação da qualidade metodológica e certeza

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada utilizando dois instrumentos, de acordo com o desenho metodológico de cada estudo. A Escala de *Newcastle-Ottawa* (*Newcastle-Ottawa Scale* [NOS]) foi empregada para estudos de coorte e caso-controle, considerando estudos de alta qualidade aqueles ≥ 7 estrelas e qualidade moderada 5-6 estrelas(Teixeira; Lynn; Souza, 2024). Para estudos transversais, adotou-se o *Checklist do Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos transversais, considerando estudos de alta qualidade aqueles que atendessem 6 a 8 critérios(Munn *et al.*, 2023). A certeza da evidência foi avaliada utilizando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), considerando os domínios de risco de viés, inconsistência, imprecisão, indireção e viés de publicação.

Análise estatística

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

A diferença média padronizada (SMD) de *Hedge* com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizados para estimar a diferença dos níveis das interleucinas entre o grupo exposição e os controles. Considerando a heterogeneidade clínica e metodológica esperada entre os estudos incluídos, as metanálises foram conduzidas utilizando modelo de efeitos aleatórios como

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

abordagem principal. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste Q de Cochran ($p < 0,10$) e pelo teste I^2 (baixa: $I^2 < 30\%$; moderada: I^2 30-75%; alta: $I^2 > 75\%$) (Deeks *et al.*, 2024).

Análises de subgrupos por idade (com base no corte de média da população incluída, <40 anos vs. ≥ 40 anos), desenho do estudo e gravidade do quadro na fase aguda (COVID-19 não grave vs. COVID-19 grave) foram conduzidas para criar grupos mais homogêneos entre indivíduos com CPC e controles saudáveis. Realizou-se análise de sensibilidade *leave-one-out* para avaliar a influência de cada estudo individual sobre o efeito combinado(Qian; Mahdi, 2020). Metaregressões foram realizadas para explorar as causas de heterogeneidade entre os estudos. A significância estatística foi estabelecida em um valor de $p < 0,05$.

A análise de risco de viés de publicação foi realizada através da inspeção visual do gráfico de funil e estatisticamento usando o teste de Egger. Todas as análises foram realizadas no programa *R* (versão 4.4) utilizando o pacote META (Balduzzi; Rücker; Schwarzer, 2019).

RESULTADOS

Estudos selecionados

A busca inicial resultou em 4.886 estudos. Após a remoção de duplicatas, 2.579 registros foram triados por título e resumo e 122 foram lidos na íntegra. Destes, 97 foram excluídos (Figura 1; Quadro S2). Assim, 25 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática com metanálise. Dos estudos incluídos, 23 foram avaliados por meio da Escala NOS, apresentando pontuações compatíveis com qualidade metodológica alta (Acosta-Ampudia *et al.*, 2022; Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Bergantini *et al.*, 2024; Cervia *et al.*, 2022; Fischer *et al.*, 2024; Hurme *et al.*, 2025; Kenji Sudo *et al.*, 2024; Lu *et al.*, 2024; Mroueh *et al.*, 2024; Peluso *et al.*, 2022; Santana-de Anda *et al.*, 2024; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022; Shen *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2024; Torki *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023; Zhang, Jia *et al.*, 2025) ou moderada(Al-Hakeim *et al.*, 2023; Ganesh *et al.*, 2022; Maki; AL-Thwani; Jiad, 2023; Patterson *et al.*, 2021; Rodrigues, Rosana Souza *et al.*, 2022). Dois estudos(Gomes *et al.*, 2023; Sekar *et al.*, 2025) foram avaliados

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

utilizando o *checklist* do JBI, ambos classificados como de alta qualidade metodológica. Os detalhes completos da avaliação da qualidade metodológica encontram-se descritos no Tabela S1 e S2.

No que diz respeito a avaliação da evidência pelo GRADE a comparação entre indivíduos com CPC e indivíduos saudáveis, demonstrou evidência baixa para IL-1β e IL-6 e moderada para IL-8, esta última com efeito mais consistente. Já na comparação entre indivíduos com CPC e recuperados sem sintomas persistentes, a certeza da evidência foi moderada para IL-1β, baixa para IL-6 e IL-8. De forma geral, a certeza da evidência variou de baixa a moderada, sendo limitada principalmente pela natureza observacional dos estudos incluídos, heterogeneidade entre populações e variabilidade metodológica.

Características dos estudos

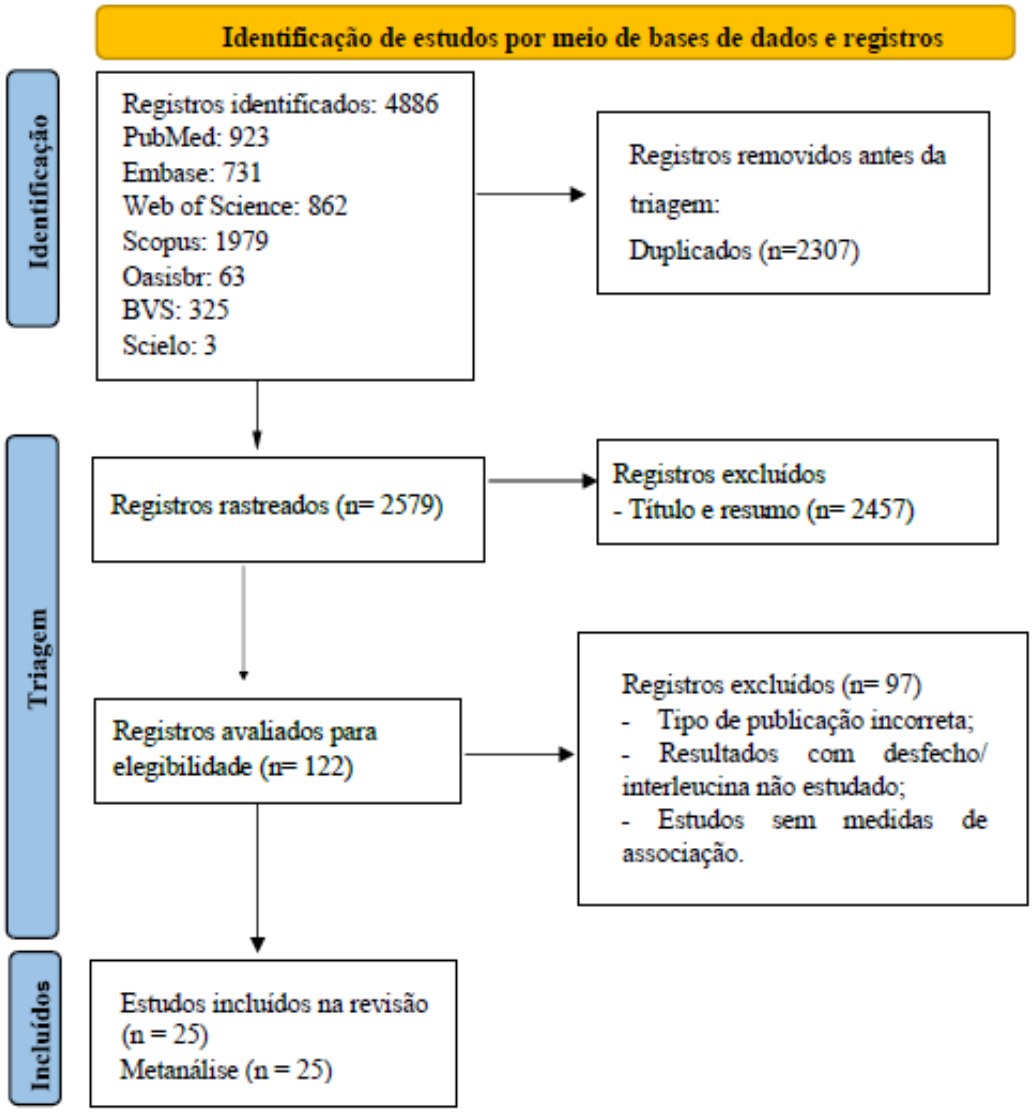
Treze estudos avaliaram os níveis de IL-1β(Acosta-Ampudia *et al.*, 2022; Al-Hakeim *et al.*, 2023; Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Fischer *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2023; Kenji Sudo *et al.*, 2024; Maki; AL-Thwani; Jiad, 2023; Mroueh *et al.*, 2024; Rodrigues, Rosana Souza *et al.*, 2022; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022; Tang *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023), 14 avaliaram IL-6(Acosta-Ampudia *et al.*, 2022; Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Cervia *et al.*, 2022; Fischer *et al.*, 2024; Ganesh *et al.*, 2022; Gomes *et al.*, 2023; Mroueh *et al.*, 2024; Patterson *et al.*, 2021; Peluso *et al.*, 2022; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022; Tang *et al.*, 2024; Torki *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023) e 7 avaliaram IL-8(Acosta-Ampudia *et al.*, 2022; Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Gomes *et al.*, 2023; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022; Tang *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023) em indivíduos com CPC em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, nas comparações entre indivíduos com CPC e indivíduos sem sintomas persistentes da COVID-19, 8 estudos avaliaram IL-1β(Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Bergantini *et al.*, 2024; Fischer *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2023; Santana-de Anda *et al.*, 2024; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022; Tang *et al.*, 2024), 14 avaliaram IL-6(Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Bergantini *et al.*, 2024; Cervia *et al.*, 2022; Fischer *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2023; Hurme *et al.*, 2025; Lu *et al.*, 2024; Santana-de Anda *et al.*, 2024; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022;

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Sekar *et al.*, 2025; Shen *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2024; Zhang, Jia *et al.*, 2025) e 8 avaliaram IL-8(Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Bergantini *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2023; Santana-de Anda *et al.*, 2024; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022; Shen *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2024).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudo.



Características demográficas

Os 25 estudos incluídos foram conduzidos em diferentes países com predominância nos Estados Unidos (n = 4), seguidos por Brasil e Alemanha (n = 3

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

cada). A amostra total foi composta por 3.927 participantes, divididos em três grupos: 1.654 (42,1%) com CPC, 641 (16,3%) indivíduos saudáveis e 1.632 (41,6%) pessoas que tiveram COVID-19 sem o desenvolvimento de sintomas persistentes. Em relação à distribuição por sexo, 1.152 (29,3%) eram mulheres e 2.775 (70,7%) eram homens, sendo que dois estudos não informaram o sexo dos participantes(Mroueh *et al.*, 2024; Patterson *et al.*, 2021).

Os participantes dos estudos eram adultos com idades variando entre 30 e 75 anos. Observou-se que indivíduos com CPC apresentavam idade ligeiramente superior à dos controles saudáveis ou daqueles sem sequelas pós-COVID. Informações complementares estão disponíveis na Tabela S3 e S4.

Estilo de vida

Apenas o tabagismo apresentou dados em dez estudos(Al-Hakeim *et al.*, 2023; Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Bergantini *et al.*, 2024; Hurme *et al.*, 2025; Kenji Sudo *et al.*, 2024; Mroueh *et al.*, 2024; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Shen *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023; Zhang, Jia *et al.*, 2025) envolvendo 242 indivíduos, dos quais 61 (25,2%) eram fumantes ou ex-fumantes. A análise dos estudos que forneceram dados estratificados por grupo revelou que, entre 602 indivíduos com CPC, 161 (26,7%) eram fumantes ou ex-fumantes, enquanto entre 1.275 indivíduos com COVID-19 sem sintomas persistentes, 363 (28,5%) relataram tabagismo atual ou prévio. Dois estudos não apresentaram a distribuição do tabagismo de forma estratificada entre os grupos(Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Hurme *et al.*, 2025). O estudo de Alonso-Domínguez et al. (2023) incluiu 84 participantes (43 com CPC e 41 com COVID-19 sem sintomas persistentes), dos quais 34 (40,5%) eram fumantes ou ex-fumantes. Similarmente, o estudo de Hurme et al. (2025) incluiu 68 indivíduos (27 com CPC, 27 com COVID-19 sem sintomas persistentes e 14 controles saudáveis), sendo 30 (44,1%) classificados como fumantes ou ex-fumantes, sem discriminação por grupo clínico.

Condições de saúde e aspectos clínicos

Dentre as comorbidades mais prevalentes nos estudos incluídos, destaca-se a hipertensão arterial sistêmica(Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Cervia *et al.*, 2022;

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Hurme *et al.*, 2025; Kenji Sudo *et al.*, 2024; Lu *et al.*, 2024; Mroueh *et al.*, 2024; Santana-de Anda *et al.*, 2024; Shen *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023; Zhang, Jia *et al.*, 2025), seguida por diabetes mellitus(Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Bergantini *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2023; Lu *et al.*, 2024; Mroueh *et al.*, 2024; Peluso *et al.*, 2022; Santana-de Anda *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023; Zhang, Jia *et al.*, 2025), obesidade(Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Ganesh *et al.*, 2022; Rodrigues, Rosana Souza *et al.*, 2022) e doenças pulmonares (Hurme *et al.*, 2025; Lu *et al.*, 2024; Peluso *et al.*, 2022; Sbierski-Kind *et al.*, 2024). Alguns estudos também relataram prevalências relevantes de doença cardiovascular(Bergantini *et al.*, 2024; Shen *et al.*, 2024; Zhang, Jia *et al.*, 2025), doença neurológica, ansiedade e depressão(Ganesh *et al.*, 2022; Hurme *et al.*, 2025; Shen *et al.*, 2024).

Comparações diretas entre grupos indicaram que hipertensão, diabetes e doença coronariana foram mais frequentes entre indivíduos com CPC em relação aos sem sintomas persistentes. Sete estudos(Acosta-Ampudia *et al.*, 2022; Al-Hakeim *et al.*, 2023; Fischer *et al.*, 2024; Maki; AL-Thwani; Jiad, 2023; Patterson *et al.*, 2021; Schultheiß *et al.*, 2022; Sekar *et al.*, 2025; Torki *et al.*, 2024) não apresentavam informações sobre comorbidades.

A avaliação do IMC foi inconsistente entre os estudos, com muitos não relatando essa variável. Nos oito estudos que apresentaram dados(Al-Hakeim *et al.*, 2023; Cervia *et al.*, 2022; Hurme *et al.*, 2025; Kenji Sudo *et al.*, 2024; Mroueh *et al.*, 2024; Rodrigues, Rosana Souza *et al.*, 2022; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023), observou-se uma tendência a IMC médio elevado, variando de 25 a 29,9 kg/m², caracterizando sobrepeso, com presença expressiva de obesidade em alguns grupos.

Entre os pacientes com CPC, os estudos incluídos relataram uma ampla gama de sintomas persistentes, com predomínio consistente da fadiga, sintoma reportado em 16 estudos. A fadiga apresentou prevalências elevadas, variando de 25% a mais de 90%, sendo frequentemente descrita como intensa e persistente por semanas ou meses após a infecção aguda. Sintomas respiratórios e neurológicos também foram recorrentes, especialmente dispneia, tosse, astenia, dificuldade de concentração e problemas de memória. Apenas quatro estudos(Bergantini *et al.*,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

2024; Maki; AL-Thwani; Jiad, 2023; Mroueh *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2024) não apresentavam dados sobre sintomatologia.

O tempo de acompanhamento dos estudos incluídos apresentou considerável heterogeneidade, variando de 2 meses a 24 meses. A maioria dos estudos avaliou os participantes após o período mínimo de 3 meses, atendendo aos critérios internacionais para definição de sintomas pós-COVID.

A maioria dos estudos incluídos utilizou plasma(Acosta-Ampudia *et al.*, 2022; Alonso-Domínguez *et al.*, 2023; Fischer *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2023; Kenji Sudo *et al.*, 2024; Lu *et al.*, 2024; Mroueh *et al.*, 2024; Patterson *et al.*, 2021; Peluso *et al.*, 2022; Santana-de Anda *et al.*, 2024; Sbierski-Kind *et al.*, 2024; Schultheiß *et al.*, 2022; Tang *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023) para a dosagem de biomarcadores inflamatórios, enquanto uma parcela menor empregou soro(Al-Hakeim *et al.*, 2023; Cervia *et al.*, 2022; Hurme *et al.*, 2025; Maki; AL-Thwani; Jiad, 2023; Torki *et al.*, 2024). O ELISA foi a técnica mais utilizada para dosagem das interleucinas.

Metanálise

Geral

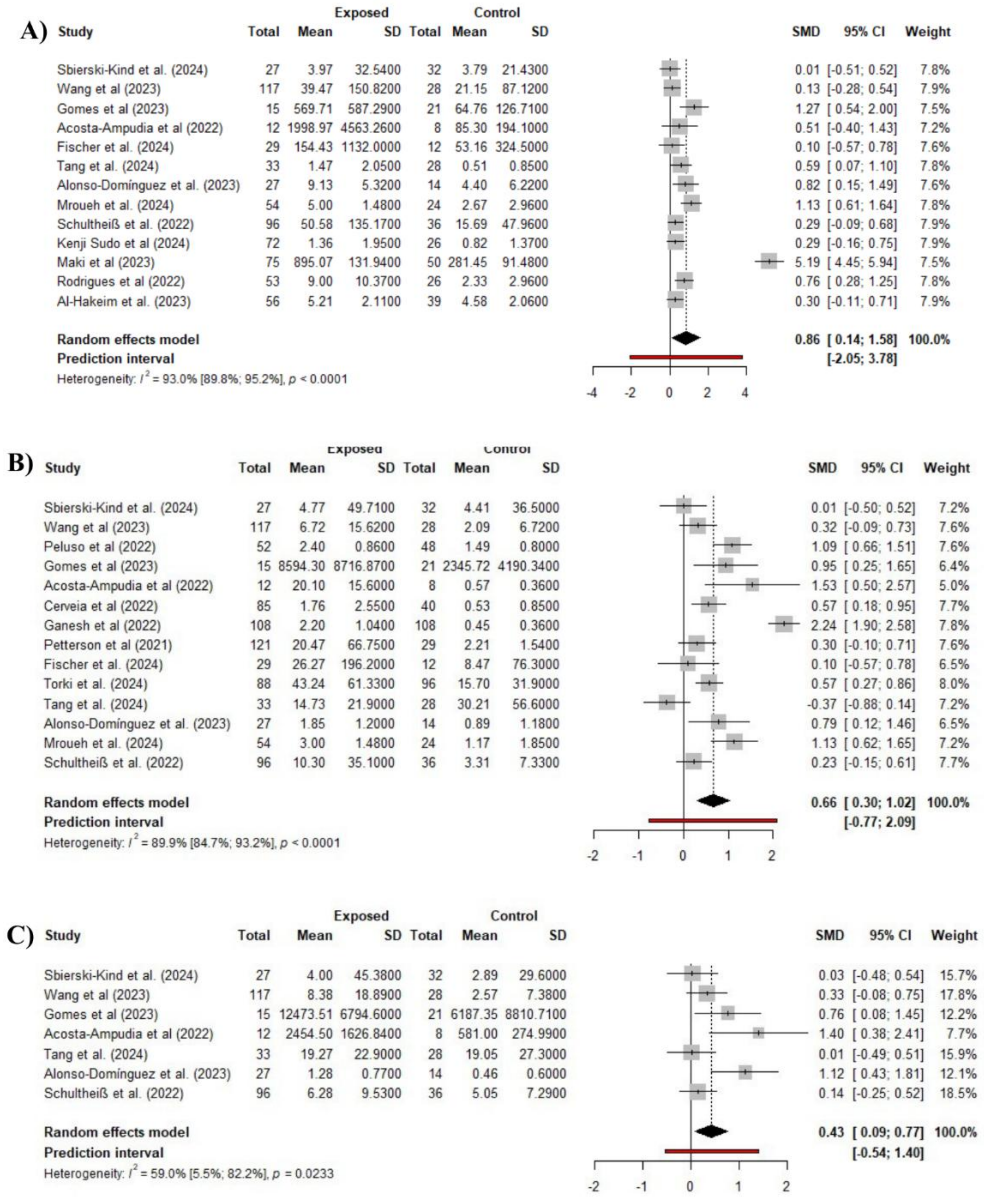
Comparações entre indivíduos com CPC e saudáveis

A IL-1β foi avaliada em 13 estudos, com SMD combinada de 0,86 (IC 95%: 0,14 a 1,58; I^2 93%; p-valor 0,0185) com intervalo de predição de -2,05 a 3,78. Já a IL-6 foi analisada em 14 estudos, com SMD de 0,66 (IC 95%: 0,30 a 1,02; I^2 89,9%; p-valor 0,0003) e intervalo de predição de -0,77 a 2,09. A IL-8 foi avaliada em 7 estudos, com SMD de 0,43 (IC 95%: 0,09 a 0,77; I^2 59%; p-valor 0,0143) e intervalo de predição de -0,54 a 1,40 (Figura 2).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

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



Comparações entre indivíduos com CPC e pacientes COVID sem sequelas

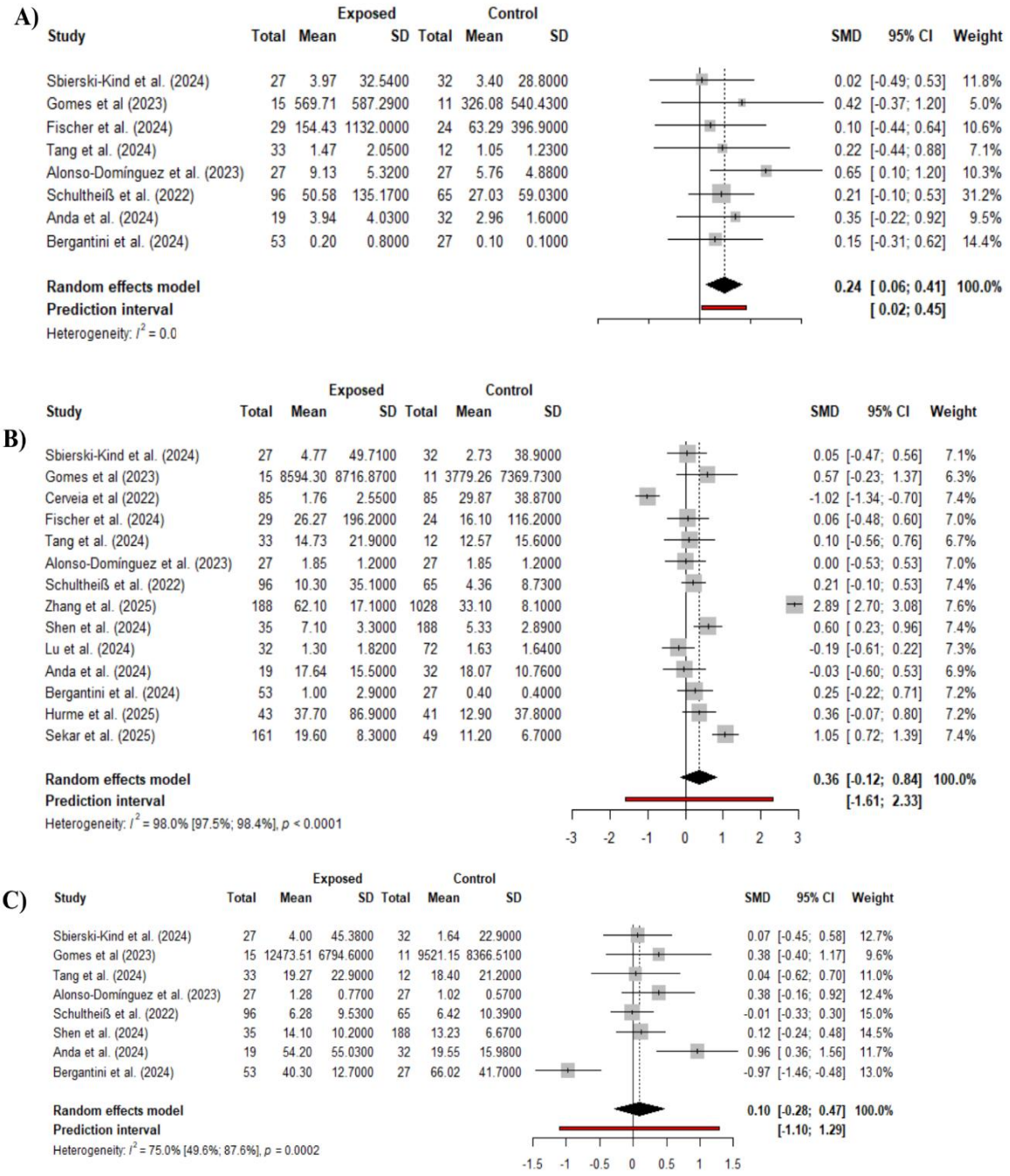
Na comparação entre indivíduos com condição pós-COVID e pacientes recuperados sem sequelas, observou-se aumento significativo nos níveis de IL-1β (SMD = 0,24; IC95%: 0,06–0,41; I² = 0%), com intervalo de predição de 0,02 a 0,45. Para IL-6 (SMD = 0,36; IC95%: −0,12–0,84; I² = 98%) e IL-8 (SMD = 0,10; IC95%: −0,28–0,47; I² = 75%), não foram observadas diferenças estatisticamente

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

significativas. O intervalo de predição foi de −1,61 a 2,33 para IL6 e de −1,10 a 1,29 para IL-8 (Figura 3).

Figura 3 - Forest plot da SMD dos níveis séricos de IL-1β (a), IL-6 (b) e IL-8 (c) entre pacientes com CPC e pacientes COVID-19 sem sequelas.



REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Análise de subgrupo

IL-1β

Na análise por delineamento metodológico, os estudos prospectivos apresentaram SMD de 0,88 (IC 95%: 0,03 a 1,77; I² = 94%). O estudo transversal mostrou SMD de 1,27 (IC 95%: 0,54 - 2,00), e o retrospectivo, SMD de 0,30 (IC 95%: -0,11 a 0,71), contribuindo para a heterogeneidade global. Não houve diferença estatisticamente significativa (p = 0,0583) entre os subgrupos.

Na análise de subgrupo por gravidade da COVID-19 aguda, os estudos foram divididos entre pacientes com COVID-19 não grave (SMD = 0,50; IC 95%: 0,18 a 0,82; I^2 = 58,2%) e grave (SMD = 1,17; IC 95%: -0,16 a 2,50; I^2 = 96,2%). A comparação entre subgrupos não foi significativa (p = 0,3389), mas observou-se tendência a maiores níveis de IL-1β em casos graves.

Na análise por faixa etária, o estudo com participantes < 40 anos mostrou SMD de 0,27 (IC 95%: 0,02 a 0,52; I² = 0%), enquanto naqueles com ≥ 40 anos, a SMD foi de 1,14 (IC 95%: 0,14 a 2,15; I² = 95%). A comparação entre subgrupos não foi significativa (p = 0,0986). Todas as informações podem ser visualizadas na Figura S1.

IL-6

Na análise por delineamento, coortes prospectivas mostraram SMD de 0,68 (IC 95%: 0,23 a 1,14); estudo transversal, 0,95 (IC 95%: 0,25 a 1,65); retrospectivo, 0,30 (IC 95%: -0,10 a 0,71) e caso-controle 0,57 (IC 95%: 0,27 a 0,86), sem diferença significativa (p= 0,3919), embora os estudos prospectivos tenham contribuído de forma mais consistente para o efeito global.

Quanto à gravidade da COVID-19, doença não grave apresentou SMD de 0,79 (IC 95%: 0,15 a 1,43; I² = 93,9%) e grave SMD de 0,43 (IC 95%: 0,26 a 0,61; I² = 39,2%). A comparação entre subgrupos não foi significativa (p= 0,2951).

Em relação à idade, estudos com indivíduos com < 40 anos demonstraram uma SMD de 0,10 (IC 95%: -0,32 a 0,52; I² = 66%); para aqueles com ≥ 40 anos, a SMD foi de 0,96 (IC 95%: 0,53 a 1,40; I² = 90,7%); e para casos em que a idade não foi relatada, a SMD foi de 0,30 (IC 95%: -0,10 a 0,71), com diferença estatística entre os grupos (p= 0,0143). As informações podem ser visualizadas na Figura S2.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

IL-8

Na análise por delineamento, coortes prospectivas tiveram SMD de 0,39 (IC 95%: 0,01 a 0,76; I^2 = 61,3%) e o estudo transversal, SMD de 0,76 (IC 95%: 0,08 a 1,45), sem diferença significativa entre os grupos.

Na análise por gravidade da COVID-19, os casos não graves mostraram SMD de 0,35 (IC 95%: -0,33 a 1,03; I^2 = 73,8%), enquanto os estudos com doença grave apresentaram SMD de 0,49 (IC 95%: 0,07 a 0,92; I^2 = 54,9%), sem diferença estatística (p = 0,7252) entre os grupos.

Por idade, estudos com pessoas com < 40 anos tiveram SMD de 0,02 (IC 95%: -0,34 a 0,38; I^2 = 0%) e aqueles com > 40 anos, apresentaram SMD de 0,63 (IC 95%: 0,19 a 1,07; I^2 = 62,3%). Todas as informações podem ser visualizadas na Figura S3.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade mostrou que o estudo de Maki *et al.* (2023) influenciou fortemente a heterogeneidade da IL-1β, o de Ganesh *et al.* (2022) teve efeito moderado na IL-6, e o de Alonso-Domínguez *et al*. (2023) reduziu significativamente a heterogeneidade da IL-8 (Figura S4).

Meta-regressão

A metarregressão realizada para IL-6 e IL-1β não identificou associação estatisticamente significativa entre as covariáveis avaliadas (gravidade da COVID-19, idade, delineamento do estudo e tipo de amostra biológica) e os níveis dessas citocinas, embora algumas análises tenham demonstrado tendência à significância, como idade para IL-6 e delineamento retrospectivo para IL-1β. A heterogeneidade residual permaneceu moderada (IL-6: I^2 = 48,60%; IL-1β: I^2 = 39,33%) (Tabela 1).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Tabela 1 - Metarregressão de acordo com covariáveis selecionadas

IL-6				
Subgrupo	**Número de estudos**	**Estimativa**	**95% IC**	***p valor***
Gravidade				
COVID não grave	7	0.7470	-	-
COVID grave	7	-0.3488	-0.86 0.16	0.1823
Idade				
>40 anos	9	0.9226	-	-
Não relatado	1	1.2341	-0.19 2.66	0.0898
Delineamento do estudo				
Transversal	1	0.9563	-	-
Coorte prospectiva	11	0.5713	-0.52 1.66	0.3049
Amostra biológica				
Plasma	11	-1.3300	-	-
Soro	2	-0.7526	-1.79 0.28	0.1554
I^2		**48.60%**		

IL-1 beta				
Subgrupo	**Número de estudos**	**Estimativa**	**95% IC**	***p valor***
Gravidade				
COVID não grave	6	1.7951	-	-
COVID grave	7	-0.3899	-0.86 0.08	0.1046
Delineamento do estudo				
Coorte prospectiva	11	-0.9784	-	-
Coorte retrospectiva	1	-1.4960	-3.00 0.01	0.0517
I^2		**39.33%**		

Viés de publicação e gráfico de funil

O gráfico de funil da IL-1β (Figura S5) sugeriu discreta assimetria. Entretanto, o teste de Egger não demonstrou evidência estatisticamente significativa de assimetria (t = 1,90; gl = 11; p = 0,0839), indicando ausência de viés de publicação detectável ao nível convencional de significância. A heterogeneidade residual foi elevada (τ^2 = 11,8043). O gráfico de funil da IL-6 (Figura S6) apresenta distribuição simétrica. O teste de Egger não indicou evidência de assimetria (t = −0,44; gl = 12; p = 0,6691), sugerindo ausência de viés de publicação detectável. Apesar disso, a heterogeneidade residual foi elevada (τ^2 = 10,5059).

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise sintetiza evidências robustas que reforçam a hipótese da inflamação crônica como um pilar central na fisiopatologia da CPC. Os principais achados revelam que os níveis séricos de IL-1β, IL-6 e IL-8 encontram-se significativamente elevados em indivíduos com CPC quando comparados a controles saudáveis, sendo compatíveis com a presença de um

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

estado pró-inflamatório persistente que perdura além da fase aguda da infecção por SARS-CoV-2. Essa persistência inflamatória tem sido reconhecida como um dos mecanismos fisiopatológicos centrais da CPC, condição que afeta entre 10% e 30% dos indivíduos após a infecção aguda e impõe considerável carga clínica e social em nível global(Davis *et al.*, 2023; Nalbandian *et al.*, 2021). No entanto, apenas a IL-1β manteve-se significativamente elevada na comparação com indivíduos recuperados (sem sintomas persistentes). Essa distinção sugere que, embora o aumento das IL-6 e IL-8 possa refletir o estado inflamatório sistêmico prévio causado pelo SARS-CoV-2, a persistência da IL-1β parece ser um biomarcador distintivo e crítico para a cronicidade da CPC, possivelmente indicando uma ativação contínua do inflamassoma NLRP3 nesses pacientes(Ferreira, Assel Muratovna Shigayeva *et al.*, 2025; Rodrigues, Tamara S. *et al.*, 2021).

A elevação das interleucinas estudadas tem início na fase aguda da infecção, quando o reconhecimento do SARS-CoV-2 pelos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) estimula a liberação de mediadores inflamatórios, podendo causar uma hiperinflamação(Anang *et al.*, 2025). Os achados desta revisão apontam para a manutenção de um estado inflamatório mesmo após a resolução da fase aguda, sugerindo que a resposta imune não retorna completamente ao estado basal em um subgrupo de indivíduos. Esse fenômeno tem sido descrito na literatura como "inflamação de baixo grau persistente" e constitui uma das hipóteses mais sustentadas para explicar a fisiopatologia multissistêmica da CPC(Davis *et al.*, 2023; Phetsouphanh *et al.*, 2022).

A IL-1β, integra a imunidade inata, sendo uma das primeiras citocinas liberadas após reconhecimento de patógenos. É considerada uma “guardiã” da inflamação e mediadora central do inflamassoma NLRP3, cuja ativação crônica pode superestimular a resposta imune e causar danos teciduais (Rodrigues, Tamara S. *et al.*, 2021). Já foi demonstrado que a IL-1β induz a produção de outras citocinas inflamatórias, como a IL-6, amplificando e perpetuando o estado inflamatório crônico observado em diversas condições, incluindo HIV/AIDS e COVID-19(McElvaney *et al.*, 2020). Adicionalmente, evidências recentes indicam que essa interleucina atua como mediadora do envelhecimento imunológico

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

acelerado, ou imunossenescência, desencadeando vias de sinalização pró-inflamatórias e contribuindo para a inflamação crônica de baixo grau (Müller; Di Benedetto, 2025), que predispõe indivíduos mais velhos a respostas inflamatórias mais intensas e prolongadas (Yaseen; Abuharfeil; Darmani, 2023).

No presente trabalho, os níveis mais elevados de IL-1β foram observados em indivíduos com CPC em relação a ambos os grupos comparadores, tanto saudáveis quanto recuperados. A manutenção de níveis elevados de IL-1β exclusivamente no grupo com CPC sugere um papel central dessa citocina na perpetuação da resposta inflamatória, distinguindo indivíduos com sintomas persistentes daqueles que se recuperaram completamente. Esse achado se alinha com estudos recentes que demonstraram que a ativação do inflamassoma NLRP3 pode ser sustentada por reservatórios virais residuais ou por autoantígenos liberados durante a lesão tecidual inicial, criando um ciclo de retroalimentação inflamatória mesmo na ausência de replicação viral ativa (Ferreira, André C. *et al.*, 2021; Proal; VanElzakker, 2021). Na análise de subgrupos, pacientes com quadros graves na fase aguda e indivíduos com mais de 40 anos tenderam a apresentar maiores concentrações de IL-1β, reforçando os achados de estudos prévios que indicam que a intensidade da resposta imune inicial e o contexto imunológico do hospedeiro são determinantes críticos da persistência inflamatória (Akbar; Gilroy, 2020; Nalbandian *et al.*, 2021).

A IL-6 tem sido amplamente estudada e descrita como mediadora central da inflamação persistente em contextos pós-virais. Os resultados desta metanálise, demostrando elevação significativa da IL-6 em indivíduos com CPC em relação a controles saudáveis, reforçam seu papel como biomarcador inflamatório relevante. Evidências anteriores indicam que concentrações elevadas de IL-6 estão associadas à gravidade da fase aguda da COVID-19, bem como a desfechos clínicos adversos, como internação em unidade de terapia intensiva e mortalidade (Nikkhoo *et al.*, 2023; Zhang, Peihua *et al.*, 2020). Postula-se que a resposta inflamatória exacerbada mediada pela IL-6, via ativação da via JAK-STAT, possa contribuir para disfunção endotelial persistente, alterações na coagulação e danos a múltiplos órgãos que se manifestam clinicamente como sintomas persistentes da CPC (Aid *et al.*, 2026). Corroborando essa hipótese, um estudo prospectivo

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

conduzido por Lemos *et al.* (2025) revelou que pacientes que evoluíram para óbito em decorrência da COVID-19 grave apresentavam níveis aumentados de diversos mediadores inflamatórios, incluindo a IL-1β e IL-6, reforçando o papel central dessas citocinas na resposta exacerbada ao SARS-CoV-2 e sugerindo que a intensidade do pico inflamatório inicial pode deixar um "rastro" imunológico que contribui para a sintomatologia persistente.

Na análise de subgrupos, observou-se tendência de níveis mais elevados de IL-6 em pacientes com COVID-19 grave, idade ≥ 40 anos e no estudo transversal. Fisiopatologicamente, essas tendências são coerentes com a literatura, pois indivíduos mais velhos e com infecção grave tendem a apresentar resposta inflamatória mais intensa e prolongada, possivelmente relacionada à imunossenescência e à maior prevalência de comorbidades (Akbar; Gilroy, 2020; Franceschi *et al.*, 2018). No que se refere ao delineamento transversal, os achados podem refletir uma superestimação pontual dos níveis de IL-6, dado que estudos transversais capturam um único momento da evolução clínica, não permitindo caracterizar a trajetória longitudinal das citocinas ao longo do tempo pós-infecção.

A IL-8 é uma quimiocina pró-inflamatória produzida por células endoteliais, macrófagos e células epiteliais em resposta a estímulos inflamatórios. Atua primariamente como quimioatraente de neutrófilos e contribui para lesão tecidual mediada por resposta inflamatória exacerbada (Meniailo *et al.*, 2018). Sua elevação tem sido associada aos sintomas persistentes da CPC, particularmente às manifestações neurológicas, como neuroinflamação e disfunção cognitiva, possivelmente via disrupção da barreira hematoencefálica e recrutamento de células imunes para o sistema nervoso central (Correia *et al.*, 2020; Popa *et al.*, 2025). A metanálise mostrou níveis significativamente mais elevados de IL-8 em pacientes com CPC em comparação aos indivíduos saudáveis, corroborando estudos prévios sobre o papel dessa quimiocina na inflamação prolongada pós-SARS-CoV-2 (Duindam *et al.*, 2024; Valente Coronel *et al.*, 2025). A análise de subgrupo indicou tendência de níveis mais elevados em pacientes com COVID-19 grave e idade ≥ 40 anos, embora sem significância estatística entre os estratos analisados.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

As metanálises apresentaram alta heterogeneidade, especialmente para IL-1β e IL-6, possivelmente devido a diferenças nos métodos de dosagem laboratorial, tempo de seguimento, características clínicas e delineamentos dos estudos. Apesar dessa heterogeneidade, os efeitos agrupados permaneceram estatisticamente significativos, sugerindo um sinal inflamatório consistente em indivíduos com CPC. No entanto, os amplos intervalos de predição observados, que incluíram o valor nulo em algumas análises, indicam que a magnitude do efeito pode variar substancialmente entre diferentes populações e contextos clínicos. Isso significa que, embora a tendência geral aponte para níveis mais elevados de citocinas em indivíduos com CPC, estudos futuros conduzidos em determinadas populações podem não observar diferenças significativas. Esses achados reforçam a heterogeneidade biológica da CPC e sugerem a existência de distintos fenótipos clínicos e inflamatórios, nos quais mecanismos como inflamação persistente, disfunção autonômica, autoimunidade ou reativação viral latente podem contribuir em diferentes proporções para a persistência dos sintomas (Davis et al., 2023; Mueller et al., 2025; Dani et al., 2021; Serapide et al., 2024).

No que se refere à metarregressão, não foi observada associação estatisticamente significativa entre as variáveis moderadoras analisadas e os tamanhos de efeito. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que as análises foram exploratórias e limitadas pelo número reduzido de estudos disponíveis para alguns moderadores, o que reduz o poder estatístico para detecção de associações. Assim, não é possível excluir a influência de fatores como gravidade da infecção aguda, idade ou tipo de amostra na variabilidade dos níveis de citocinas. Ainda assim, os achados sugerem um mecanismo multifatorial complexo, no qual a predisposição genética do hospedeiro, a composição da microbiota intestinal, a presença de autoantígenos e a persistência de antígenos virais podem interagir de forma sinérgica para determinar a intensidade e a duração da resposta inflamatória pós-infecciosa (Dani et al., 2021; Serapide et al., 2024; Su et al., 2022). A análise de sensibilidade indicou forte influência de alguns estudos individuais sobre os resultados agregados.

Este trabalho também investigou fatores associados ao desenvolvimento da CPC, confirmando achados prévios. A idade avançada foi frequentemente

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

observada entre pacientes com CPC, reforçando que o envelhecimento imunológico dificulta a resolução da inflamação pós-aguda. Comorbidades pré-existentes, como diabetes mellitus, obesidade e doenças cardiovasculares, também contribuem para o desenvolvimento da CPC ao promoverem um estado pró-inflamatório basal que agrava ou prolonga os efeitos da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, o histórico de COVID-19 grave parece aumentar o risco de desenvolver CPC, indicando múltiplos fatores que influenciam a persistência dos sintomas (Cawley, 2022; Menezes *et al.*, 2023).

Embora os dados sobre estilo de vida tenham sido limitados nos estudos incluídos, identificou-se tabagismo em parte dos indivíduos com CPC. Apesar de a natureza dos estudos não permitir relação causal, o achado sugere que comportamentos ou exposições prévias, como tabagismo, podem estar associados à pior progressão da COVID-19 aguda quanto à persistência inflamatória, dado que o tabagismo induz um estado pró-inflamatório sistêmico crônico(Yang *et al.*, 2006) mediado, entre outros mecanismos, pela ativação de macrófagos alveolares e pelo estresse oxidativo (De Granda-Orive; Solano-Reina; Jiménez-Ruiz, 2022).

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. A heterogeneidade elevada observada em algumas análises pode refletir diferenças metodológicas entre os estudos incluídos, como ausência de uma definição única para CPC, variações no tempo de seguimento pós-infecção, critérios diagnósticos para definição de CPC, características clínicas e demográficas das amostras e métodos laboratoriais utilizados para dosagem das citocinas. O número limitado de estudos em determinadas análises pode ter reduzido o poder estatístico para detecção de associações mais sutis, especialmente nas metarregressões. A indisponibilidade de dados detalhados dos participantes e a limitada padronização no relato de variáveis clínicas e laboratoriais também restringem análises mais aprofundadas e a avaliação de potenciais confundidores. Também deve-se considerar como limitação a ausência de informações padronizadas sobre fatores contextuais da pandemia, como variantes virais predominantes, status vacinal, tempo entre infecção e coleta das amostras e detalhes do manejo clínico na fase aguda. Esses fatores podem influenciar a resposta inflamatória e contribuir para a heterogeneidade observada.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

Entretanto, tais dados não estavam disponíveis de forma consistente nos estudos incluídos, impedindo análises de ajuste ou estratificação.

Deve-se destacar a possibilidade de confundimento residual como uma limitação relevante desta síntese. A condição pós-COVID é influenciada por múltiplos fatores, incluindo idade, sexo, comorbidades, gravidade da infecção aguda, vacinação, tempo desde a infecção, variantes virais e terapias recebidas, os quais também podem interferir nos níveis de citocinas inflamatórias avaliados. Embora alguns estudos tenham realizado ajustes ou estratificações para variáveis como idade, sexo e gravidade clínica, a maioria não reportou controle abrangente desses potenciais confundidores. Assim, não é possível excluir que parte das associações observadas entre IL-1β, IL-6 e IL-8 e a CPC possa refletir confundimento residual. Além disso, o uso de dados agregados em metanálises pode limitar o controle individualizado dessas variáveis, o que reforça a necessidade de interpretação cautelosa dos achados e de estudos primários com maior padronização e ajuste multivariado.

Por outro lado, esta revisão sistemática com metanálise apresenta importantes fortalezas. Trata-se, até onde se tem conhecimento, da primeira síntese quantitativa a avaliar de forma integrada os níveis de IL-1β, IL-6 e IL-8 em indivíduos com CPC, comparando-os tanto a controles saudáveis quanto a pacientes recuperados sem sintomas persistentes, uma distinção metodológica fundamental para isolar o sinal inflamatório específico da CPC do estado pós-infeccioso geral. A inclusão de análises de subgrupo, metarregressão e análise de sensibilidade reforça a robustez metodológica e a consistência dos achados. Os resultados sustentam a hipótese de inflamação persistente na CPC e sugerem que determinadas citocinas, especialmente a IL-1β, possam representar candidatos potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos para futuras investigações. Esses achados contribuem para o avanço do entendimento fisiopatológico da condição e reforçam a necessidade de estudos longitudinais com delineamentos padronizados, amostras representativas mensuração seriada de biomarcadores inflamatórios, a fim de consolidar evidências, identificar subgrupos de pacientes com maior benefício de intervenções anti-inflamatórias e aprimorar estratégias de monitoramento clínico na CPC.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise demonstra que indivíduos com condição pós-COVID apresentam níveis significativamente mais elevados de IL-1β, IL-6 e IL-8 em comparação a controles saudáveis, reforçando a hipótese de inflamação persistente na fisiopatologia da condição. Na comparação com indivíduos recuperados sem sintomas persistentes, apenas a IL-1β permaneceu significativamente elevada, sugerindo um possível papel dessa citocina na manutenção dos sintomas crônicos. Entretanto, a elevada heterogeneidade observada em algumas análises limita a generalização dos achados e indica a existência de diferentes fenótipos inflamatórios da condição pós-COVID. Embora esses resultados apontem para o potencial das interleucinas, especialmente da IL-1β, como biomarcadores da condição, sua aplicação clínica ainda requer validação por meio de estudos longitudinais com delineamentos padronizados e critérios diagnósticos uniformes.

REFERÊNCIAS

ACOSTA-AMPUDIA, Y. *et al.* Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, [*S. l.*], v. 225, n. 12, p. 2155–2162, 15 jun. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1093/infdis/jiac017. Acesso em: 11 abr. 2025.

AID, M. *et al.* Long COVID involves activation of proinflammatory and immune exhaustion pathways. **Nature Immunology**, [*S. l.*], v. 27, n. 1, p. 61–71, jan. 2026. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41590-025-02353-x. Acesso em: 23 fev. 2026.

AKBAR, A. N.; GILROY, D. W. Aging immunity may exacerbate COVID-19. **Science**, [*S. l.*], New York, N.Y., v. 369, n. 6501, p. 256–257, 17 jul. 2020.

AL-HAKEIM, H. K. *et al.* Chronic Fatigue, Depression and Anxiety Symptoms in Long COVID Are Strongly Predicted by Neuroimmune and Neuro-Oxidative Pathways Which Are Caused by the Inflammation during Acute Infection. **Journal of Clinical Medicine**, [*S. l.*], v. 12, n. 2, p. 511, 8 jan. 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9865328/. Acesso em: 10 jan. 2026.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

ALONSO-DOMÍNGUEZ, J. *et al.* High Levels of IL-1β, TNF-α and MIP-1α One Month after the Onset of the Acute SARS-CoV-2 Infection, Predictors of Post COVID-19 in Hospitalized Patients. **Microorganisms**, [*S. l.*], v. 11, n. 10, p. 2396, 26 set. 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10609568/. Acesso em: 10 jan. 2026.

ANANG, V. *et al.* SARS-CoV-2 innate immune recognition and implications for respiratory health. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, [*S. l.*], v. 86, p. 167–180, dez. 2025.

BALDUZZI, S.; RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. **BMJ Mental Health**, [*S. l.*], v. 22, n. 4, 23 out. 2019. Disponível em: https://mentalhealth.bmj.com/content/22/4/153. Acesso em: 9 maio 2025.

BERGANTINI, L. *et al.* Altered serum concentrations of IL-8, IL-32 and IL-10 in patients with lung impairment 6 months after COVID-19. **Immunobiology**, [*S. l.*], v. 229, n. 4, p. 152813, 1 jul. 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298524000317. Acesso em: 10 jan. 2026.

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

CAWLEY, A. Biomarker analysis. **Drug Testing and Analysis**, [*S. l.*], v. 14, n. 5, p. 791–793, 2022. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.3268. Acesso em: 1 ago. 2024.

CERVIA, C. *et al.* Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Communications**, [*S. l.*], v. 13, n. 1, p. 446, 25 jan. 2022. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-021-27797-1. Acesso em: 10 jan. 2026.

CORREIA, A. O. *et al.* Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. **Neurology, Psychiatry, and Brain Research**, [*S. l.*], v. 37, p. 27–32, set. 2020.

DANI, M. *et al.* Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies. **Clinical Medicine**, [*S. l.*], London, England, v. 21, n. 1, p. e63–e67, jan. 2021.

DAVIS, H. E. *et al.* Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology**, [*S. l.*], v. 21, n. 3, p. 133–146, mar. 2023. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41579-022-00846-2. Acesso em: 23 fev. 2026.

DE GRANDA-ORIVE, J. I.; SOLANO-REINA, S.; JIMÉNEZ-RUIZ, C. A. Are Smoking and Vaping Risk Factors of Developing Long and Persistent Post-COVID-19? **Open Respiratory Archives**, [*S. l.*], v. 4, n. 4, p. 100195, 1 out. 2022. Disponível em:

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2659663622000418. Acesso em: 2 jun. 2025.

DEEKS, J. *et al.* Chapter 10: Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. nov. 2024. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10. Acesso em: 8 maio 2025. (version 6.5.).

DUINDAM, H. B. *et al.* Systemic inflammation relates to neuroaxonal damage associated with long-term cognitive dysfunction in COVID-19 patients. **Brain, Behavior, and Immunity**, [*S. l.*], v. 117, p. 510–520, mar. 2024.

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

FERREIRA, A. C. *et al.* SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. **Cell Death Discovery**, [*S. l.*], v. 7, n. 1, p. 43, 1 mar. 2021.

FERREIRA, A. M. S. *et al.* Symptoms and Risk Factors for Long COVID: A Cross-Sectional Study in Primary Care. **Journal of Medical Virology**, [*S. l.*], v. 97, n. 9, p. e70579, 2025. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.70579. Acesso em: 19 fev. 2026.

FISCHER, C. *et al.* SARS-CoV-2 vaccination may mitigate dysregulation of IL-1/IL-18 and gastrointestinal symptoms of the post-COVID-19 condition. **NPJ Vaccines**, [*S. l.*], v. 9, p. 23, 5 fev. 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10844289/. Acesso em: 10 jan. 2026.

FRANCESCHI, C. *et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews. Endocrinology**, [*S. l.*], v. 14, n. 10, p. 576–590, out. 2018.

GANESH, R. *et al.* The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome. **Mayo Clinic Proceedings**, [*S. l.*], v. 97, n. 3, p. 454–464, 1 mar. 2022. Disponível em: https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(21)00888-0/fulltext. Acesso em: 10 jan. 2026.

GOMES, S. M. R. *et al.* High levels of pro-inflammatory SARS-CoV-2-specific biomarkers revealed by in vitro whole blood cytokine release assay (CRA) in recovered and long-COVID-19 patients. **PLOS ONE**, [*S. l.*], v. 18, n. 4, p. e0283983, 5 abr. 2023. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0283983. Acesso em: 10 jan. 2026.

GREENHALGH, T. *et al.* Long COVID: a clinical update. **The Lancet**, [*S. l.*], v. 404, n. 10453, p. 707–724, 17 ago. 2024. Disponível em:

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362401136X. Acesso em: 8 nov. 2024.

GUARIENTI, F. A. *et al.* COVID-19: a multi-organ perspective. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [*S. l.*], v. 14, 18 out. 2024. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2024.1425547/full. Acesso em: 11 mar. 2025.

HAWLEY, H. B. Long COVID: Clinical Findings, Pathology, and Endothelial Molecular Mechanisms. **The American Journal of Medicine**, [*S. l.*], v. 138, n. 1, p. 91–97, 1 jan. 2025. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934323005399. Acesso em: 11 mar. 2025.

HURME, A. *et al.* Post-COVID-19 condition in prospective inpatient and outpatient cohorts. **Scientific Reports**, [*S. l.*], v. 15, p. 6925, 26 fev. 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11865615/. Acesso em: 10 jan. 2026.

KENJI SUDO, F. *et al.* Cognitive, behavioral, neuroimaging and inflammatory biomarkers after hospitalization for COVID-19 in Brazil. **Brain, Behavior, and Immunity**, [*S. l.*], v. 115, p. 434–447, 1 jan. 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159123003185. Acesso em: 10 jan. 2026.

LEMOS, F. F. B. *et al.* Prognostic significance of cytokine dysregulation in critically ill COVID-19 patients. **Cytokine**, [*S. l.*], v. 187, p. 156867, 1 mar. 2025. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466625000146. Acesso em: 27 fev. 2025.

LÓPEZ-SAMPALO, A.; BERNAL-LÓPEZ, M. R.; GÓMEZ-HUELGAS, R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. **Revista Clínica Española (English Edition)**, [*S. l.*], v. 222, n. 4, p. 241–250, 1 abr. 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S225488742200008X. Acesso em: 11 mar. 2025.

LU, S. *et al.* Early biological markers of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **Nature Communications**, [*S. l.*], v. 15, p. 7466, 29 ago. 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11358427/. Acesso em: 10 jan. 2026.

MAKI, F. M.; AL-THWANI, A. N.; JIAD, K. S. Study of some immunological signatures and their association with COVID-19 in a sample of recovered Iraqi patients. **Immunobiology**, [*S. l.*], v. 228, n. 2, p. 152348, 1 mar. 2023. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298523000165. Acesso em: 10 jan. 2026.

MCELVANEY, O. J. *et al.* Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [*S. l.*], v. 202, n. 6, p. 812–821, 15 set. 2020.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

MENEZES, D. C. de *et al.* Metabolic Profile of Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. **Nutrients**, [*S. l.*], v. 15, n. 5, p. 1197, jan. 2023. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6643/15/5/1197. Acesso em: 7 ago. 2024.

MENIAILO, M. E. *et al.* Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages. **International Immunopharmacology**, [*S. l.*], v. 56, p. 217–221, mar. 2018.

MROUEH, A. *et al.* COVID-19 promotes endothelial dysfunction and thrombogenicity: role of proinflammatory cytokines/SGLT2 prooxidant pathway. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [*S. l.*], v. 22, n. 1, p. 286–299, 1 jan. 2024. Disponível em: https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(23)00724-9/fulltext. Acesso em: 10 jan. 2026.

MUELLER, M. R. *et al.* Long COVID: emerging pathophysiological mechanisms. **Minerva medica**, [*S. l.*], v. 116, n. 2, p. 156–165, 1 abr. 2025. Disponível em: https://doi.org/10.23736/S0026-4806.25.09539-4. Acesso em: 23 fev. 2026.

MÜLLER, L.; DI BENEDETTO, S. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and modulation through diet and lifestyle. **Frontiers in Immunology**, [*S. l.*], v. 16, 4 dez. 2025. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1708280/full. Acesso em: 23 fev. 2026.

MUNN, Z. *et al.* Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. **JBI Evidence Synthesis**, [*S. l.*], v. 21, n. 3, p. 467, mar. 2023. Disponível em: https://journals.lww.com/jbisrir/fulltext/2023/03000/assessing_the_risk_of_bias_of_quantitative.2.aspx. Acesso em: 20 mar. 2025.

NALBANDIAN, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, [*S. l.*], v. 27, n. 4, p. 601–615, abr. 2021. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z. Acesso em: 23 fev. 2026.

NIKKHOO, B. *et al.* Elevated interleukin (IL)-6 as a predictor of disease severity among Covid-19 patients: a prospective cohort study. **BMC infectious diseases**, [*S. l.*], v. 23, n. 1, p. 311, 9 maio 2023.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, [*S. l.*], v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4. Acesso em: 20 jan. 2026.

PAGE, M. J. *et al.* [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviewsDeclaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas]. **Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health**, [*S. l.*], v. 46, p. e112, 2022.

PATTERSON, B. K. *et al.* Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. **Frontiers in Immunology**, [*S. l.*], v. 12, 28 jun. 2021. Disponível em:

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.700782/full. Acesso em: 10 jan. 2026.

PELUSO, M. J. *et al.* Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. **Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation**, [*S. l.*], v. 9, n. 5, p. e200003, set. 2022. Disponível em: https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000200003. Acesso em: 10 jan. 2026.

PHETSOUPHANH, C. *et al.* Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. **Nature Immunology**, [*S. l.*], v. 23, n. 2, p. 210–216, fev. 2022.

POPA, E. *et al.* The Molecular Mechanisms of Cognitive Dysfunction in Long COVID: A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [*S. l.*], v. 26, n. 11, p. 5102, 26 maio 2025.

PROAL, A. D.; VANELZAKKER, M. B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. **Frontiers in Microbiology**, [*S. l.*], v. 12, p. 698169, 2021.

QIAN, G.; MAHDI, A. Sensitivity analysis methods in the biomedical sciences. **Mathematical Biosciences**, [*S. l.*], v. 323, p. 108306, maio 2020.

RODRIGUES, R. S. *et al.* Increased Lung Immune Metabolic Activity in COVID-19 Survivors. **Clinical Nuclear Medicine**, [*S. l.*], v. 47, n. 12, p. 1019, dez. 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/nuclearmed/abstract/2022/12000/increased_lung_immune_metabolic_activity_in.2.aspx. Acesso em: 10 jan. 2026.

RODRIGUES, T. S. *et al.* Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. **The Journal of Experimental Medicine**, [*S. l.*], v. 218, n. 3, p. e20201707, 1 mar. 2021.

SANTANA-DE ANDA, K. *et al.* Novel Clinical, Immunological, and Metabolic Features Associated with Persistent Post-Acute COVID-19 Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, [*S. l.*], v. 25, n. 17, p. 9661, 6 set. 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11395921/. Acesso em: 10 jan. 2026.

SBIERSKI-KIND, J. *et al.* Persistent immune abnormalities discriminate post-COVID syndrome from convalescence. **Infection**, [*S. l.*], v. 52, n. 3, p. 1087–1097, 1 jun. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s15010-023-02164-y. Acesso em: 10 jan. 2026.

SCHULTHEISS, C. *et al.* The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. **Cell Reports Medicine**, [*S. l.*], v. 3, n. 6, p. 100663, 21 jun. 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9214726/. Acesso em: 10 jan. 2026.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

SEKAR, P. *et al.* Post-COVID-19 Complications: A Study on Long COVID Symptoms and Their Pathophysiology. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, [*S. l.*], v. 17, n. Suppl 3, p. S2557–S2559, set. 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12563606/. Acesso em: 10 jan. 2026.

SERAPIDE, F. *et al.* Lights and Shadows of Long COVID: Are Latent Infections the Real Hidden Enemy? **Journal of Clinical Medicine**, [*S. l.*], v. 13, n. 23, p. 7124, 25 nov. 2024.

SHEN, X.-L. *et al.* Clinical features and predictive nomogram for fatigue sequelae in non-severe patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variant in Shanghai, China. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, [*S. l.*], v. 42, p. 100889, 18 out. 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11532739/. Acesso em: 10 jan. 2026.

SU, Y. *et al.* Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. **Cell**, [*S. l.*], v. 185, n. 5, p. 881-895.e20, 3 mar. 2022.

TANG, N. *et al.* Blood Markers Show Neural Consequences of LongCOVID-19. **Cells**, [*S. l.*], v. 13, n. 6, p. 478, 8 mar. 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10969290/. Acesso em: 10 jan. 2026.

TEIXEIRA, E. P.; LYNN, F. A.; SOUZA, M. de L. de. GUIA PARA REVISÃO SISTEMATICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [*S. l.*], v. 33, p. e20230221, 13 maio 2024. Disponível em: https://www.scielo.br/j/tce/a/876BLxXM3XxsXZTwGXSKCKM/?lang=pt&utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 12 mar. 2025.

TORKI, E. *et al.* The demographic, laboratory and genetic factors associated with long Covid-19 syndrome: a case–control study. **Clinical and Experimental Medicine**, [*S. l.*], v. 24, n. 1, p. 1, 2024. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10794331/. Acesso em: 10 jan. 2026.

VALENTE CORONEL, P. M. *et al.* Involvement of oxidative stress in post-acute sequelae of COVID-19: clinical implications. **Redox Report: Communications in Free Radical Research**, [*S. l.*], v. 30, n. 1, p. 2471738, dez. 2025.

WAN, X. *et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC medical research methodology**, [*S. l.*], v. 14, p. 135, 19 dez. 2014.

WANG, K. *et al.* Sequential multi-omics analysis identifies clinical phenotypes and predictive biomarkers for long COVID. **Cell Reports Medicine**, [*S. l.*], v. 4, n. 11, p. 101254, 21 nov. 2023. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379123004317. Acesso em: 10 jan. 2026.

YANG, S.-R. *et al.* Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, [*S. l.*], v. 291, n. 1, p. L46-57, jul. 2006.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 03/05/2026 - **Accepted:** 05/06/2026
Vol: 13.12
DOI: 10.66104/ybqxd808
Pages: 1-31

YASEEN, M. M.; ABUHARFEIL, N. M.; DARMANI, H. The role of IL-1β during human immunodeficiency virus type 1 infection. **Reviews in Medical Virology**, [*S. l.*], v. 33, n. 1, p. e2400, 2023. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.2400. Acesso em: 2 jun. 2025.

ZHANG, J. *et al.* In-depth analysis of the risk factors for persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and construction of predictive models: an exploratory research study. **BMC Infectious Diseases**, [*S. l.*], v. 25, p. 699, 14 maio 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12080215/. Acesso em: 10 jan. 2026.

ZHANG, P. *et al.* Elevated interleukin-6 and adverse outcomes in COVID-19 patients: a meta-analysis based on adjusted effect estimates. **Immunogenetics**, [*S. l.*], v. 72, n. 8, p. 431–437, out. 2020.