CONDIÇÃO PÓS-COVID-19 (LONG COVID): MECANISMOS INFLAMATÓRIOS, DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E PERSISTÊNCIA DE SINTOMAS MULTISSISTÊMICOS

POST-COVID-19 CONDITION (LONG COVID): INFLAMMATORY MECHANISMS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, AND PERSISTENCE OF MULTISYSTEM SYMPTOMS

CONDICIÓN POST-COVID-19 (COVID PROLONGADO): MECANISMOS INFLAMATORIOS, DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS MULTISISTÉMICOS

10.56238/IIMedCientifica-081

Rafael Duarte Alves Moreira
Medicina
Instituição: Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ)
E-mail: rafael.moreira256@al.unieduk.com.br

Geovanna Siqueira Santana Vieira
Médica
Instituição: Universidade de Gurupi
E-mail: geovannas.santana1@gmail.com

Hadassa Rocha Burnett
Médica
Instituição: Centro Universitário Fametro/AM
E-mail: drahadassaburnett@gmail.com

Eberson da Silva Rodrigues do Nascimento
Médico, neurologista, psiquiatra e psicoterapeuta; mestrado e doutorado
Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)
E-mail: mal.drebersonnascimento@gmail.com

João Guilherme Bebiana de Oliveira
Acadêmico de Medicina
Instituição: Universidade de Vassouras
E-mail: joaogbo2014@gmail.com

Iza Pereira Bezerra
Especialista em Medicina de Família e Comunidade (AMB, 2023); pós-graduação em Geriatria (IPMED, 2022); graduação em Medicina (UMAX, 2016)
Instituição: Universidade Maria Auxiliadora (UMAX)
E-mail: dra.izapereirabezerra@hotmail.com

Ricardo Marangoni
Médico
Instituição: Universidad de Moron
E-mail: ricardo.marangoni@gmail.com

Paulo Tiago Moura Bezerra
Médico especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
E-mail: Tiagouramesh@hotmail.com

Marcelo Borelli
Médico
Instituição: Universidade Feevale
E-mail: Marceloborelli23@yahoo.com.br

Flávia Viana Henriques Lôbo Costa
Medicina; especialização em MFC
Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)
E-mail: flaviavh@gmail.com

Itamara Silva Freitas
Estudante de Medicina
Instituição: Universidade de Brasília (UnB)
E-mail: itamarasilvafreitasfisio@gmail.com

José Henrique Gorgone Zampieri
Medicina pela UFPel; R3 em Radiologia e Diagnóstico por Imagem
Instituição: Hospital Moinhos de Vento
E-mail: Jhgzampieri@gmail.com

Lara Maria Zilio
Médica
Instituição: Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP)
E-mail: laramariazilio@gmail.com

Julia Gabrielle Silva Pereira
Médica
Instituição: Universidade de Franca (Unifran)
E-mail: juliagabi.estudos@gmail.com

Thaynara Arruda Medeiros
Médica generalista
Instituição: Universidade São Francisco (USF)
E-mail: thaynaraarrudam@gmail.com

Carla Rocha Macedo Ramos
Medicina
Instituição: Universidad Central del Paraguay (UCP)
E-mail: carlarochaw111@gmail.com

Mariana Tayt-Sohn Martuchelli Moço
Médica infectologista / sanitarista
Instituição: Instituto Nacional de Infectologia / Fundação Osvaldo Cruz
E-mail: mariana.martuchelli@gmail.com

Edneia Tayt-Sohn Martuchelli Moço
Médica sanitarista / infectologista
Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UnaERP)
E-mail: edneia.martuchelli@gmail.com

Matheus Azevedo Silva
Medicina
Instituição: ITPAC Porto Nacional
E-mail: dr.matheusazevedo@hotmail.com

RESUMO
A condição pós-COVID-19, também denominada COVID longa ou Long COVID, caracteriza-se pela persistência ou surgimento de manifestações clínicas após a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, podendo comprometer diferentes órgãos e sistemas. O objetivo desta revisão foi analisar as evidências contemporâneas sobre os mecanismos inflamatórios, a disfunção endotelial e sua possível relação com a persistência de sintomas multissistêmicos na condição pós-COVID-19. Realizou-se revisão integrativa da literatura, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect, considerando publicações entre setembro de 2021 e setembro de 2026. Foram identificados 731 registros e, após as etapas de triagem e elegibilidade, 14 estudos compuseram a síntese qualitativa final. As evidências demonstram fisiopatologia heterogênea e provavelmente multifatorial, envolvendo ativação imunológica persistente, aumento de mediadores inflamatórios, presença prolongada de componentes virais, alterações do sistema complemento e comprometimento endotelial e microvascular. Estudos clínicos também demonstraram associação entre alterações vasculares e manifestações como fadiga, dor torácica, intolerância ao esforço e comprometimento neurocognitivo. Entretanto, nenhum mecanismo isolado explica todos os fenótipos clínicos. Conclui-se que a condição pós-COVID-19 deve ser compreendida como uma síndrome multissistêmica resultante da interação entre processos imunológicos, vasculares, metabólicos e possivelmente relacionados à persistência viral.

Palavras-chave: COVID Longa. Condição Pós-COVID-19. Inflamação. Disfunção Endotelial. Sintomas Persistentes.

ABSTRACT
Post-COVID-19 condition, also known as Long COVID, is characterized by persistent or newly developed clinical manifestations following the acute phase of SARS-CoV-2 infection and may affect multiple organs and systems. This review aimed to analyze contemporary evidence regarding

inflammatory mechanisms, endothelial dysfunction, and their potential relationship with persistent multisystem symptoms in post-COVID-19 condition. An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect, covering publications from September 2021 to September 2026. A total of 731 records were identified and, after screening and eligibility assessment, 14 studies were included in the final qualitative synthesis. Current evidence indicates a heterogeneous and probably multifactorial pathophysiology involving persistent immune activation, increased inflammatory mediators, prolonged detection of viral components, complement abnormalities, and endothelial and microvascular dysfunction. Clinical studies have also demonstrated associations between vascular impairment and fatigue, chest pain, exercise intolerance, and neurocognitive manifestations. However, no single biological mechanism explains the entire clinical spectrum. Long COVID should therefore be understood as a multisystem condition resulting from interactions among immunological, vascular, metabolic, and potentially persistent viral mechanisms.

Keywords: Long COVID. Post-COVID-19 Condition. Inflammation. Endothelial Dysfunction. Persistent Symptoms.

RESUMEN

La condición post-COVID-19, también denominada COVID prolongado o Long COVID, se caracteriza por la persistencia o aparición de manifestaciones clínicas después de la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 y puede comprometer diferentes órganos y sistemas. El objetivo de esta revisión fue analizar las evidencias contemporáneas sobre los mecanismos inflamatorios, la disfunción endotelial y su posible relación con la persistencia de síntomas multisistémicos. Se realizó una revisión integrativa de la literatura en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y ScienceDirect, considerando publicaciones entre septiembre de 2021 y septiembre de 2026. Se identificaron 731 registros y, tras las etapas de selección y elegibilidad, 14 estudios conformaron la síntesis cualitativa final. Las evidencias muestran una fisiopatología heterogénea y probablemente multifactorial, que incluye activación inmunitaria persistente, aumento de mediadores inflamatorios, persistencia de componentes virales, alteraciones del sistema del complemento y disfunción endotelial y microvascular. Los estudios clínicos también han demostrado asociaciones entre alteraciones vasculares y fatiga, dolor torácico, intolerancia al ejercicio y manifestaciones neurocognitivas. Sin embargo, ningún mecanismo aislado explica todos los fenotipos clínicos. Se concluye que la condición post-COVID-19 debe entenderse como un trastorno multisistémico derivado de la interacción entre procesos inmunológicos, vasculares, metabólicos y posiblemente relacionados con la persistencia viral.

Palabras clave: COVID Prolongado. Condición Post-COVID-19. Inflamación. Disfunción Endotelial. Síntomas Persistentes.

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 demonstrou que as consequências da infecção pelo SARS-CoV-2 não se restringem à fase aguda. Uma parcela dos indivíduos infectados permanece com manifestações clínicas por períodos prolongados ou desenvolve novos sintomas após a recuperação inicial, constituindo a denominada condição pós-COVID-19, COVID longa ou *Long COVID*. A Organização Mundial da Saúde define a condição pós-COVID-19 como aquela que ocorre em indivíduos com história de infecção provável ou confirmada pelo SARS-CoV-2, geralmente três meses após o início da doença, com sintomas persistentes por pelo menos dois meses e que não sejam explicados por diagnóstico alternativo (SORIANO *et al.*, 2022).

A apresentação clínica é heterogênea. Fadiga, dispneia, comprometimento cognitivo, intolerância ao esforço, distúrbios do sono, palpitações, dor torácica, alterações autonômicas, cefaleia, mialgia e manifestações gastrointestinais estão entre os sintomas descritos. Essa multiplicidade sugere que a COVID longa não constitui necessariamente uma doença determinada por uma única alteração fisiopatológica, mas um conjunto de fenótipos que podem resultar de diferentes combinações de mecanismos biológicos (PELUSO; DEEKS, 2024; BAALBAKI *et al.*, 2025).

A persistência dessas manifestações pode ser prolongada. Huang *et al.* (2022), ao acompanharem 1.192 sobreviventes de hospitalização por COVID-19, observaram que a proporção de participantes com pelo menos um sintoma diminuiu ao longo do tempo, mas ainda atingia 55% aos dois anos, sendo fadiga ou fraqueza muscular as manifestações mais frequentes. Mesmo com melhora global, os indivíduos com sintomas persistentes apresentavam pior qualidade de vida, menor capacidade para exercício e maior utilização dos serviços de saúde.

A persistência dos sintomas não se limita aos pacientes inicialmente hospitalizados. Joseph *et al.* (2024), estudando adultos vacinados que haviam apresentado infecção leve pela variante Delta, identificaram sintomas atribuídos à COVID longa dois anos após a infecção. Entre os respondentes, 23% relataram pelo menos uma manifestação persistente, com prevalência ponderada estimada em 21,5%. Esses resultados demonstram que a evolução prolongada pode ocorrer também após quadros agudos não graves.

Entre as hipóteses fisiopatológicas mais estudadas está a manutenção de um estado de ativação imunológica após a resolução da fase aguda. Alterações em populações celulares do sistema imune, produção persistente de mediadores inflamatórios, autoanticorpos e reativação de vírus latentes têm sido identificadas em diferentes coortes. Su *et al.* (2022), em análise longitudinal multiômica de 309

pacientes, identificaram RNAemia por SARS-CoV-2, viremia pelo vírus Epstein-Barr, diabetes mellitus tipo 2 e autoanticorpos específicos entre fatores associados ao desenvolvimento posterior de sequelas pós-agudas.

Klein *et al.* (2023) demonstraram alterações significativas em populações mieloides e linfocitárias em indivíduos com COVID longa, bem como respostas humorais aumentadas contra o SARS-CoV-2 e contra patógenos não relacionados, particularmente o Epstein-Barr vírus. Esses achados reforçam a possibilidade de que a desregulação imunológica permaneça ativa meses após a infecção inicial e participe da manutenção de determinados fenótipos clínicos.

A evidência acerca da inflamação persistente também tem se tornado mais consistente. Metanálise recente envolvendo 33 estudos e 3.294 pacientes identificou concentrações significativamente maiores de IL-6, IL-2, MCP-1/CCL2, TNF-α, IFN-γ e IP-10/CXCL10 em pacientes com sequelas pós-agudas quando comparados àqueles sem a condição. Alguns desses mediadores permaneceram elevados mesmo após seis meses, indicando que um subgrupo de pacientes apresenta assinatura inflamatória prolongada (DORNAS *et al.*, 2026).

Paralelamente, a disfunção endotelial tem sido proposta como mecanismo capaz de conectar manifestações aparentemente distintas. O endotélio participa da regulação do tônus vascular, coagulação, permeabilidade e interação entre leucócitos e parede vascular. Alterações persistentes nessas funções podem comprometer a perfusão tecidual e contribuir para manifestações cardiovasculares, neurológicas, pulmonares e relacionadas à intolerância ao exercício (CHARFEDDINE *et al.*, 2021; TRIMARCO *et al.*, 2022).

A identificação de marcadores relacionados à ativação endotelial e à coagulação reforça essa hipótese. Turner *et al.* (2024) observaram concentrações aumentadas de fator de von Willebrand, fator plaquetário 4, amiloide sérica A, α2-antiplasmina, E-selectina e PECAM-1 em pacientes com COVID longa, interpretando os achados como compatíveis com persistência de processo tromboinflamatório endotelial.

Além disso, a detecção tardia de componentes virais introduziu outra hipótese importante. Antígenos do SARS-CoV-2 foram detectados no plasma durante o período pós-agudo, inclusive até aproximadamente 14 meses após a infecção, enquanto estudos teciduais identificaram persistência de RNA viral e ativação de células T por até dois anos em determinados indivíduos. Esses resultados não demonstram que a persistência viral seja responsável por todos os casos de COVID longa, mas indicam

que reservatórios ou produtos virais persistentes podem sustentar ativação imunológica em subgrupos específicos (PELUSO *et al.*, 2024a; PELUSO *et al.*, 2024b).

Diante da heterogeneidade clínica e da coexistência de diferentes alterações biológicas, torna-se necessário compreender de forma integrada a relação entre inflamação persistente, comprometimento vascular e manifestações multissistêmicas. Assim, o objetivo deste estudo é analisar as evidências recentes sobre os mecanismos inflamatórios e a disfunção endotelial na condição pós-COVID-19 e discutir sua relação com a persistência de sintomas multissistêmicos.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter clínico-fisiopatológico, estruturada conforme os princípios metodológicos propostos por Whittemore e Knafl (2005) e Mendes, Silveira e Galvão (2008).

A questão norteadora foi estabelecida da seguinte forma: quais mecanismos inflamatórios e alterações endoteliais têm sido identificados em indivíduos com condição pós-COVID-19 e de que forma esses processos podem estar associados à persistência de manifestações multissistêmicas?

A busca bibliográfica foi realizada em 6 de setembro de 2026, abrangendo o período de 6 de setembro de 2021 a 6 de setembro de 2026, nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados à condição pós-COVID-19, inflamação, desregulação imunológica, disfunção endotelial, microcirculação, tromboinflamação, persistência viral e sintomas persistentes.

Quadro 1. Estratégia de busca utilizada no PubMed/MEDLINE

Base	Estratégia
PubMed/MEDLINE	("Post-Acute COVID-19 Syndrome"[Mesh] OR "long COVID"[Title/Abstract] OR "post-COVID-19 condition"[Title/Abstract] OR PASC[Title/Abstract]) AND (inflamm*[Title/Abstract] OR cytokine*[Title/Abstract] OR "immune dysregulation"[Title/Abstract] OR endotheli*[Title/Abstract] OR microvascular[Title/Abstract] OR thromboinflamm*[Title/Abstract] OR "viral persistence"[Title/Abstract] OR symptom*[Title/Abstract] OR fatigue[Title/Abstract] OR cognitive[Title/Abstract])

Filtros: 06/09/2021 a 06/09/2026; humanos; idiomas inglês, português ou espanhol.Fonte: elaboração dos autores, 2026.
Fonte: elaboração dos autores, 2026

Para Scopus, Web of Science e ScienceDirect, a estratégia foi adaptada às particularidades sintáticas e de indexação de cada base, preservando-se os mesmos blocos conceituais.

Foram considerados elegíveis estudos em humanos publicados no período estabelecido que avaliassem diretamente pacientes após infecção pelo SARS-CoV-2 e apresentassem resultados relacionados a inflamação persistente, citocinas, alterações imunológicas, autoimunidade, persistência viral, ativação do complemento, função endotelial, microcirculação, coagulação ou manifestações clínicas persistentes. Foram incluídos estudos observacionais, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos experimentais em amostras humanas, análises multiômicas, revisões sistemáticas e metanálises.

Estudos sobre sequelas clínicas foram considerados quando apresentavam acompanhamento compatível com condição pós-COVID-19 e contribuíam para caracterizar a persistência e a distribuição multissistêmica das manifestações. Revisões sistemáticas e metanálises foram utilizadas para avaliar a consistência global das alterações moleculares, enquanto estudos primários foram empregados para detalhar mecanismos e relações clínicas específicas.

Foram excluídos estudos exclusivamente pediátricos, trabalhos voltados exclusivamente à fase aguda da COVID-19, relatos de caso isolados, cartas, editoriais, estudos exclusivamente experimentais em animais ou modelos *in vitro* sem dados humanos e publicações que não apresentassem relação direta com os mecanismos ou desfechos estabelecidos.

A seleção foi realizada por dois revisores independentes, inicialmente por leitura de títulos e resumos e posteriormente pela avaliação integral dos documentos potencialmente elegíveis. Divergências foram solucionadas por consenso e, quando necessário, mediante consulta a um terceiro avaliador. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi estruturado conforme as recomendações do PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021).

A extração das informações contemplou autoria, ano, delineamento, população ou amostra, duração do acompanhamento, mecanismo avaliado, marcadores laboratoriais ou vasculares, manifestações clínicas e principais resultados.

Para reduzir o risco de dupla contagem conceitual, estudos primários eventualmente incorporados em revisões sistemáticas incluídas foram utilizados para detalhamento de mecanismos e características específicas, enquanto as revisões e metanálises foram empregadas para avaliar a consistência do conjunto de evidências.

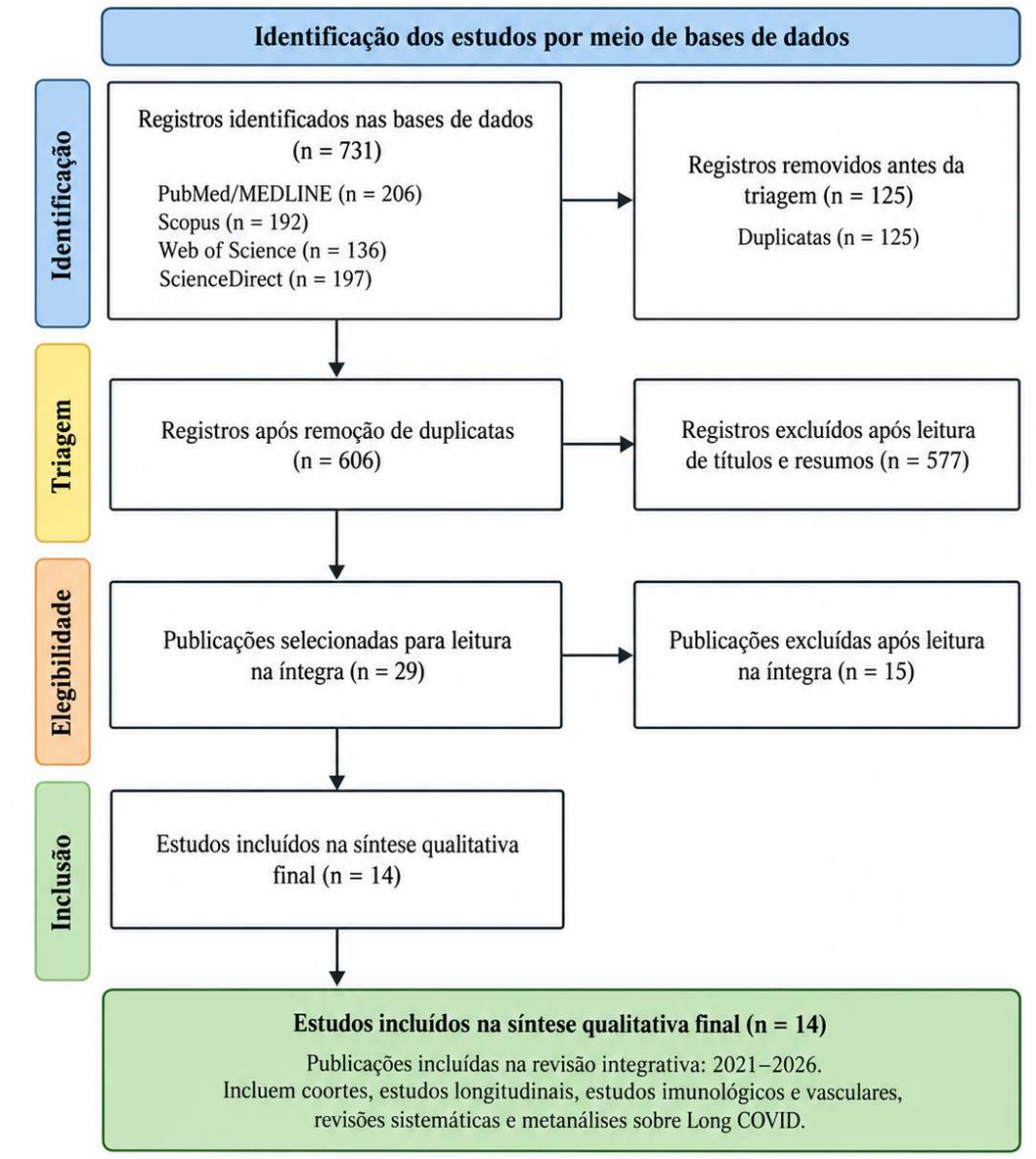
A síntese foi realizada de forma narrativa e organizada nos seguintes eixos: (1) persistência e heterogeneidade clínica; (2) inflamação e desregulação imunológica; (3) persistência viral e ativação

imunológica; (4) disfunção endotelial, microcirculação e tromboinflamação; e (5) integração dos mecanismos na persistência dos sintomas multissistêmicos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou na identificação inicial de 731 registros, distribuídos entre PubMed/MEDLINE (n = 206), Scopus (n = 192), Web of Science (n = 136) e ScienceDirect (n = 197). Após a remoção de 125 duplicatas, permaneceram 606 registros para triagem por títulos e resumos, dos quais 577 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Em seguida, 29 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra. Após a aplicação dos critérios previamente estabelecidos, 15 publicações foram excluídas, resultando em 14 estudos incluídos na síntese qualitativa final. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi organizado conforme as recomendações do PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021).

Figura 1. Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme as recomendações do PRISMA 2020



Fonte: elaboração dos autores, 2026.

As 14 publicações incluídas na síntese qualitativa contemplaram estudos longitudinais, análises multiômicas, investigações imunológicas, avaliações vasculares, estudos de persistência viral, revisão sistemática de dados ômicos e metanálise de citocinas. Os estudos abrangeram diferentes dimensões da condição pós-COVID-19, permitindo integrar evidências clínicas, imunológicas, vasculares e moleculares relacionadas à persistência dos sintomas.

Tabela 1. Caracterização das principais evidências sobre mecanismos e persistência clínica na condição pós-COVID-19

Autor/ano	Delineamento/amostra	Eixo	Principais achados
Charfeddine et al., 2021	Multicêntrico transversal; 798 indivíduos	Endotélio/microcirculação	49,7% apresentaram índice de qualidade endotelial comprometido; disfunção endotelial associou-se a fadiga, dor torácica e dificuldades neurocognitivas.
Su et al., 2022	Longitudinal multiômico; 309 pacientes	Imunidade/persistência viral	RNAemia pelo SARS-CoV-2, viremia por EBV, diabetes tipo 2 e autoanticorpos foram fatores associados a sequelas pós-agudas.
Trimarco et al., 2022	Estudo multicêntrico LINCOLN	Disfunção endotelial	Evidenciou comprometimento vascular em pacientes com Long COVID, reforçando a participação do endotélio na fisiopatologia persistente.
Huang et al., 2022	Coorte longitudinal; 1.192 sobreviventes	Persistência clínica	Aos dois anos, 55% ainda apresentavam pelo menos uma sequela; fadiga/fraqueza muscular permaneceu entre as manifestações predominantes.
Klein et al., 2023	Perfil imunológico; 275 indivíduos	Desregulação imunológica	Alterações em populações mieloides e linfocitárias, resposta humoral aumentada contra SARS-CoV-2 e sinais relacionados à reativação de EBV.
Wong et al., 2023	Estudo translacional humano/experimental	Inflamação/neurobiologia	Identificou redução de serotonina associada a inflamação mediada por interferon, metabolismo do triptofano e alterações plaquetárias, propondo ligação com sintomas cognitivos.
Turner et al., 2024	Estudo de biomarcadores sanguíneos	Endotélio/tromboinflamação	VWF, PF4, SAA, α2-antiplasmina, E-selectina e PECAM-1 estavam aumentados, compatíveis com ativação endotelial e tromboinflamatória.
Cervia-Hasler et al., 2024	Estudo proteômico longitudinal	Complemento/tromboinflamação	Identificou desregulação persistente do sistema complemento associada a sinais de tromboinflamação na COVID longa ativa.
Peluso et al., 2024a	Estudo de antígenos plasmáticos	Persistência viral	Antígenos do SARS-CoV-2 foram detectados com frequência superior à de controles pré-pandêmicos até aproximadamente 14 meses após a fase aguda.
Peluso et al., 2024b	Imagem molecular e análise tecidual	Persistência viral/imunidade	Demonstrou ativação de células T em tecidos e identificação de RNA viral até dois anos após a infecção em determinados participantes.
Joseph et al., 2024	Coorte prospectiva; adultos vacinados	Persistência multissistêmica	Sintomas persistentes foram identificados dois anos após infecção inicialmente leve, envolvendo fadiga, dor, alterações cognitivas e manifestações cardiopulmonares.
Romanowska-Kocejko et al., 2025	Long COVID n=33; controles n=30	Microcirculação	Demonstrou alterações microvasculares e associações entre parâmetros funcionais e marcadores relacionados à hipóxia e metabolismo da arginina.

Baalbaki et al., 2025	Revisão sistemática; 29 estudos ômicos	Mecanismos multissistêmicos	Evidenciou disfunção mitocondrial, coagulopatia, alterações vasculares, microbioma, comprometimento de barreiras e inflamação persistente.
Dornas et al., 2026	Metanálise; 33 estudos, 3.294 pacientes	Inflamação/citocinas	IL-6, IL-2, MCP-1/CCL2, TNF-α, IFN-γ e IP-10/CXCL10 apresentaram níveis aumentados em indivíduos com PASC.

Fonte: Elaborada pelos autores

3.1 PERSISTÊNCIA E HETEROGENEIDADE DOS SINTOMAS

Os estudos longitudinais demonstram que a condição pós-COVID-19 não segue trajetória uniforme. Alguns pacientes apresentam redução progressiva da carga sintomática, enquanto outros mantêm manifestações por anos. No estudo de Huang *et al.* (2022), 55% dos participantes ainda apresentavam ao menos uma sequela aos dois anos, apesar da melhora global observada desde o sexto mês. Os indivíduos com COVID longa mantiveram pior qualidade de vida, maior frequência de alterações de saúde mental e menor capacidade para exercício quando comparados àqueles sem sintomas persistentes.

A persistência também foi observada após doença inicial leve. Joseph *et al.* (2024) estudaram indivíduos vacinados previamente infectados pela variante Delta e encontraram prevalência ponderada de sintomas persistentes de 21,5% aos dois anos. Fadiga, manifestações cognitivo-emocionais, dor, cefaleia e sintomas cardiopulmonares compuseram o fenótipo multissistêmico analisado. Isso reduz a plausibilidade de explicar a COVID longa exclusivamente por dano orgânico residual de quadros críticos ou internação prolongada.

A heterogeneidade provavelmente reflete diferentes endótipos biológicos. Um indivíduo com predominância de intolerância ao esforço e disautonomia pode apresentar mecanismos distintos daquele com comprometimento pulmonar estrutural ou sintomas neurocognitivos predominantes. Dessa forma, resultados médios obtidos em grupos heterogêneos podem ocultar alterações biologicamente relevantes presentes apenas em determinados subgrupos, aspecto importante na interpretação de biomarcadores e mecanismos propostos. Revisões contemporâneas reforçam que nenhuma hipótese isolada explica satisfatoriamente toda a síndrome.

3.2 INFLAMAÇÃO PERSISTENTE E DESREGULAÇÃO IMUNOLÓGICA

A persistência de ativação imunológica constitui um dos mecanismos mais consistentemente investigados. Su *et al.* (2022) demonstraram, ainda durante a infecção inicial, fatores associados ao

desenvolvimento posterior de sequelas, incluindo RNAemia pelo SARS-CoV-2, reativação do EBV, diabetes mellitus tipo 2 e autoanticorpos. O resultado sugere que mecanismos determinantes da fase crônica podem começar a ser estabelecidos precocemente.

Klein *et al.* (2023) identificaram diferenças substanciais nas populações mieloides e linfocitárias circulantes de pacientes com COVID longa, bem como respostas humorais aumentadas contra o SARS-CoV-2 e outros patógenos. O estudo também reforçou a participação potencial da reativação do EBV e demonstrou que a síndrome apresenta assinatura imunológica distinguível, embora nenhum marcador individual tenha sido estabelecido como teste diagnóstico universal.

A metanálise de Dornas *et al.* (2026) aumenta a consistência desse eixo ao integrar 33 estudos e 3.294 pacientes. IL-6, IL-2, MCP-1/CCL2, TNF-α, IFN-γ e IP-10/CXCL10 apresentaram concentrações superiores em pacientes com sequelas pós-agudas. IL-6, MCP-1/CCL2, TNF-α e IFN-γ permaneceram aumentados tanto antes quanto após seis meses, oferecendo suporte à existência de inflamação crônica em pelo menos parte dos pacientes.

Entretanto, a magnitude das alterações varia entre estudos e pacientes. Diferenças na variante viral, gravidade da infecção aguda, vacinação, reinfecções, período de coleta das amostras e definição de COVID longa dificultam a identificação de uma assinatura inflamatória única. Assim, elevação de citocinas deve ser interpretada como evidência de um **fenótipo inflamatório**, e não como marcador obrigatório de todos os casos.

3.3 PERSISTÊNCIA VIRAL E ATIVAÇÃO IMUNOLÓGICA

A hipótese de persistência viral ganhou suporte com o desenvolvimento de métodos mais sensíveis. Peluso *et al.* (2024a) observaram maior frequência de antígenos do SARS-CoV-2 no plasma de indivíduos previamente infectados em comparação a amostras pré-pandêmicas. A diferença permaneceu detectável em avaliações realizadas até 10,1–14,1 meses após a doença aguda.

Em outro estudo, Peluso *et al.* (2024b) utilizaram técnicas de imagem molecular para demonstrar ativação persistente de células T em diferentes tecidos e identificaram RNA do SARS-CoV-2 em tecido intestinal até dois anos após a infecção em alguns participantes. Esses achados fornecem plausibilidade biológica para a existência de reservatórios ou componentes virais capazes de manter estimulação imunológica prolongada.

É importante, porém, evitar concluir que persistência viral seja a causa universal da COVID longa. A presença de antígeno ou RNA não é encontrada em todos os pacientes sintomáticos, e a relação

temporal não estabelece isoladamente causalidade. Uma interpretação mais consistente é que a persistência viral possa constituir um dos mecanismos possíveis dentro de determinados endótipos, interagindo com inflamação, imunidade adaptativa, microbiota e respostas vasculares.

Wong *et al.* (2023) ofereceram exemplo de como esses mecanismos podem se conectar. Os autores identificaram redução da serotonina periférica associada à infecção viral persistente e à inflamação mediada por interferon. Entre os mecanismos propostos estavam redução da absorção intestinal de triptofano, alterações plaquetárias e maior metabolismo da serotonina, com possível impacto sobre sinalização vagal e memória. O estudo demonstra que alterações imunológicas podem produzir repercussões metabólicas e neurofisiológicas potencialmente relacionadas a manifestações cognitivas.

3.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E MICROCIRCULAÇÃO

A disfunção endotelial constitui um dos eixos mais relevantes para explicar a natureza multissistêmica da condição. O estudo TUN-EndCOV incluiu 798 pacientes, dos quais 618 apresentavam sintomas de COVID longa. Aproximadamente metade da amostra apresentou comprometimento do índice de qualidade endotelial. Fadiga, dor torácica e dificuldades neurocognitivas apresentaram associação significativa com a disfunção endotelial mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão (CHARFEDDINE *et al.*, 2021).

O estudo multicêntrico LINCOLN também identificou alterações de função endotelial em indivíduos com manifestações prolongadas. Em conjunto, essas observações sugerem que o comprometimento vascular não está restrito à fase aguda e pode persistir durante a recuperação, embora a intensidade e a duração não sejam uniformes entre os pacientes (TRIMARCO *et al.*, 2022).

Turner *et al.* (2024) acrescentaram evidências bioquímicas ao identificar aumento de fator de von Willebrand, PF4, amiloide sérica A, α2-antiplasmina, E-selectina e PECAM-1. Esses componentes participam de vias relacionadas à ativação plaquetária, fibrinólise, inflamação e interação leucócito-endotélio. Os autores interpretaram o conjunto como indicativo de processo de endotelite trombótica persistente. Entretanto, essa interpretação ainda necessita de validação independente e não significa que trombose clinicamente manifesta esteja presente em todos os pacientes.

Romanowska-Kocejko *et al.* (2025) também demonstraram comprometimento da resposta microvascular em pacientes com COVID longa comparados a controles saudáveis. Os parâmetros de microcirculação apresentaram associações com HIF-1α e derivados da L-arginina, ligando hipóxia

celular, metabolismo do óxido nítrico e função endotelial. Algumas alterações apresentaram melhora durante o acompanhamento, ressaltando que o comprometimento vascular também pode ser dinâmico.

Esses resultados são particularmente relevantes porque a microcirculação participa da oferta de oxigênio e nutrientes aos tecidos. Alterações na biodisponibilidade de óxido nítrico, ativação endotelial, agregação plaquetária ou regulação microvascular podem contribuir para intolerância ao exercício, dispneia, fadiga e manifestações cognitivas. Entretanto, a relação causal entre cada alteração vascular e sintomas individuais ainda não está definitivamente estabelecida.

3.5 COMPLEMENTO E TROMBOINFLAMAÇÃO

A interação entre imunidade e sistema vascular foi aprofundada pelo estudo de Cervia-Hasler *et al.* (2024), que identificou desregulação persistente do sistema complemento em pacientes com COVID longa ativa. As alterações estavam acompanhadas por sinais de tromboinflamação, incluindo ativação plaquetária e alterações relacionadas à lise de células e à coagulação.

O complemento constitui uma interface biologicamente plausível entre persistência de antígenos, resposta imunológica e lesão vascular. Sua ativação excessiva pode favorecer inflamação endotelial e interação entre leucócitos, plaquetas e coagulação. Contudo, os resultados não permitem inferir que a ativação do complemento seja necessária ou suficiente para produzir a síndrome; trata-se, novamente, de um mecanismo observado em um subconjunto biologicamente caracterizado.

Assim, a noção de tromboinflamação pode ser mais apropriada que considerar inflamação e disfunção vascular como fenômenos separados. Citocinas podem ativar o endotélio, o endotélio ativado favorece recrutamento leucocitário e alterações hemostáticas, e a alteração microvascular pode ampliar hipóxia e estresse oxidativo. Esse circuito oferece uma explicação integrada para parte da persistência fisiopatológica, embora sua contribuição possa variar entre os diferentes fenótipos de COVID longa.

3.6 INTEGRAÇÃO DOS MECANISMOS E MANIFESTAÇÕES MULTISSISTÊMICAS

Os dados disponíveis indicam que inflamação, persistência viral e disfunção endotelial provavelmente não representam hipóteses mutuamente excludentes. Antígenos virais persistentes podem sustentar respostas imunológicas; citocinas e complemento podem alterar a função endotelial; ativação vascular e plaquetária pode modificar a microcirculação; e hipóxia, inflamação e alterações metabólicas podem afetar músculos, sistema nervoso e capacidade cardiorrespiratória.

Essa interação é compatível com os achados da revisão sistemática de Baalbaki *et al.* (2025). Ao integrar 29 estudos de genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica e metagenômica, os autores identificaram alterações relacionadas à disfunção mitocondrial, coagulopatia, disfunção vascular, alteração da barreira hematoencefálica, microbioma, metabólitos microbianos e inflamação persistente. Os resultados também variaram conforme fenótipos de fadiga, manifestações neurológicas, pulmonares, cardiovasculares e gastrointestinais.

Essa diversidade ajuda a explicar por que pacientes com diagnóstico clínico semelhante podem apresentar exames distintos. Um indivíduo pode apresentar fenótipo predominantemente imunológico, outro maior comprometimento autonômico ou vascular, enquanto outro apresenta sequelas estruturais pulmonares ou combinações dessas alterações. A busca por um único biomarcador diagnóstico para toda a COVID longa, portanto, pode ser inadequada diante da atual compreensão da síndrome.

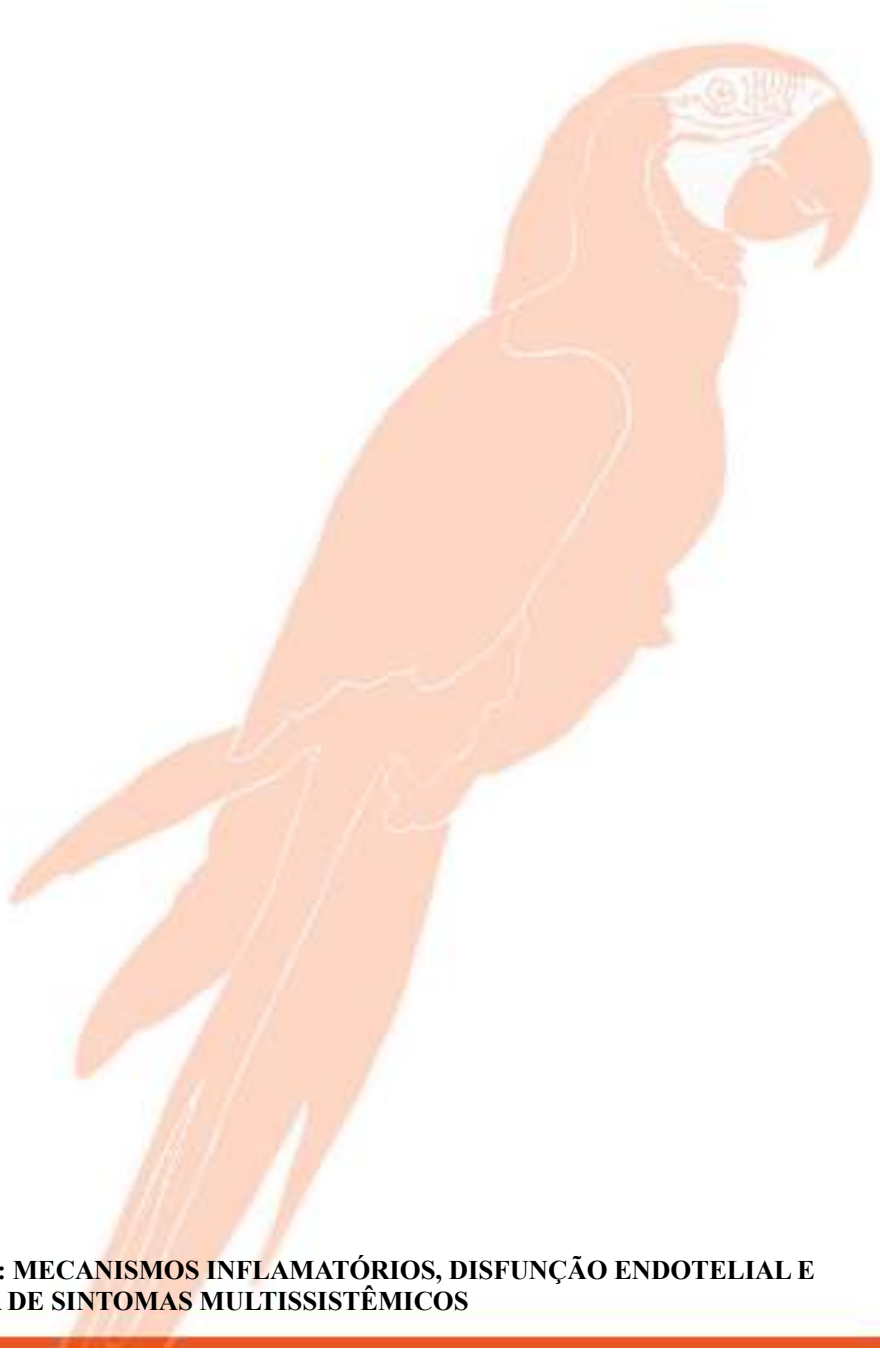
Outro aspecto relevante é que associação não equivale necessariamente a causalidade. Grande parte dos estudos apresenta desenho observacional, tamanho amostral limitado ou avaliação de biomarcadores em momento único. Além disso, algumas alterações podem representar consequência, e não causa, da redução de atividade física, de comorbidades ou da própria persistência sintomática. Estudos longitudinais com grupos-controle adequados e fenotipagem mais precisa ainda são necessários.

Apesar dessas limitações, a convergência entre estudos imunológicos, proteômicos, vasculares e clínicos fortalece a interpretação da condição pós-COVID-19 como doença sistêmica biologicamente heterogênea, e não apenas como persistência inespecífica de sintomas após uma infecção aguda. Ao mesmo tempo, os dados atuais não justificam atribuir todos os casos a inflamação crônica, microtrombose, autoimunidade ou reservatório viral isoladamente.

4 CONCLUSÃO

A condição pós-COVID-19 apresenta fisiopatologia complexa, heterogênea e multissistêmica. As evidências contemporâneas demonstram que subgrupos de pacientes apresentam persistência de ativação imunológica, aumento de citocinas pró-inflamatórias, alterações do sistema complemento, presença prolongada de antígenos ou RNA do SARS-CoV-2 e comprometimento endotelial e microvascular. A associação entre disfunção vascular e manifestações como fadiga, dor torácica, intolerância ao esforço e alterações neurocognitivas oferece plausibilidade para a participação do endotélio na persistência clínica, enquanto estudos imunológicos e multiômicos demonstram que

alterações metabólicas, virais e inflamatórias também podem contribuir. Entretanto, nenhum mecanismo isolado explica a totalidade dos casos, e a expressão clínica provavelmente resulta de diferentes combinações fisiopatológicas entre os pacientes. Dessa forma, a COVID longa deve ser compreendida como uma condição pós-infecciosa heterogênea, na qual a identificação de endótipos biológicos poderá ser mais útil do que a busca por uma única explicação fisiopatológica. Estudos prospectivos e longitudinalmente fenotipados são necessários para estabelecer biomarcadores reprodutíveis, esclarecer relações causais e subsidiar estratégias terapêuticas direcionadas.



REFERÊNCIAS

BAALBAKI, Nadia et al. The omics landscape of Long COVID: a comprehensive systematic review to advance biomarker, target and drug discovery. Allergy, v. 80, n. 4, p. 932-948, 2025. DOI: 10.1111/all.16526.

CERVIA-HASLER, Carlo et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. Science, v. 383, n. 6680, eadg7942, 2024. DOI: 10.1126/science.adg7942.

CHARFEDDINE, Salma et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study. Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 8, art. 745758, 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.

DORNAS, Waleska et al. Persistent inflammatory cytokine signature in Long Covid-19 patients: a meta-analysis. Inflammopharmacology, v. 34, n. 1, p. 1-16, 2026. DOI: 10.1007/s10787-025-02033-0.

HUANG, Lixue et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. The Lancet Respiratory Medicine, v. 10, n. 9, p. 863-876, 2022. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6.

JOSEPH, Gili et al. Persistence of Long COVID symptoms two years after SARS-CoV-2 infection: a prospective longitudinal cohort study. Viruses, v. 16, n. 12, art. 1955, 2024. DOI: 10.3390/v16121955.

KLEIN, Jon et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. Nature, v. 623, n. 7985, p. 139-148, 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-06651-y.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto – Enfermagem, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PELUSO, Michael J.; DEEKS, Steven G. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. Cell, v. 187, n. 20, p. 5500-5529, 2024. DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.054.

PELUSO, Michael J. et al. Plasma-based antigen persistence in the post-acute phase of COVID-19. The Lancet Infectious Diseases, v. 24, n. 6, p. e345-e347, 2024a. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00211-1.

PELUSO, Michael J. et al. Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection. Science Translational Medicine, v. 16, n. 754, eadk3295, 2024b. DOI: 10.1126/scitranslmed.adk3295.

ROMANOWSKA-KOCEJKO, Marzena et al. Follow-up assessment of the microvascular function in patients with Long COVID. Microvascular Research, v. 157, art. 104748, 2025. DOI: 10.1016/j.mvr.2024.104748.

SORIANO, Joan 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

SU, Yapeng et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell, v. 185, n. 5, p. 881-895.e20, 2022. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.

TRIMARCO, Valentina et al. Endothelial dysfunction in Long-COVID: new insights from the nationwide multicenter LINCOLN Study. Pharmacological Research, v. 185, art. 106486, 2022. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106486.

TURNER, Simone et al. Increased levels of inflammatory and endothelial biomarkers in blood of Long COVID patients point to thrombotic endothelialitis. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, v. 50, n. 2, p. 288-294, 2024. DOI: 10.1055/s-0043-1769014.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. Journal of Advanced Nursing, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

WONG, Andrea C. et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. Cell, v. 186, n. 22, p. 4851-4867.e20, 2023. DOI: 10.1016/j.cell.2023.09.013.