



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO BIOMEDICINA**

**GISLEY LIMA DE SOUZA
LOUISE GARCIA SILVA DOS SANTOS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEMIA FALCIFORME E INFECÇÃO
POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR – BA
2022**

**GISLEY LIMA DE SOUZA
LOUISE GARCIA SILVA DOS SANTOS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEMIA FALCIFORME E INFECÇÃO
POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Dra. Mara Dias Pires

**SALVADOR – BA
2022**

AUTORES DO ARTIGO:

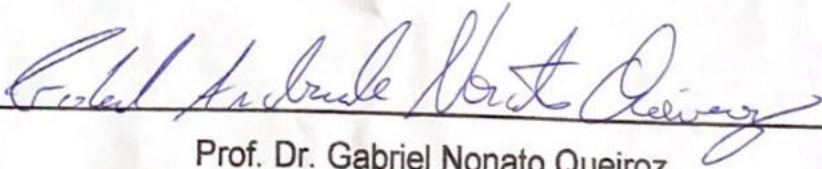
**GISLEY LIMA DE SOUZA
LOUISE GARCIA SILVA DOS SANTOS**

TÍTULO DO ARTIGO:

**ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEMIA FALCIFORME E INFECÇÃO POR SARS-COV-2:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

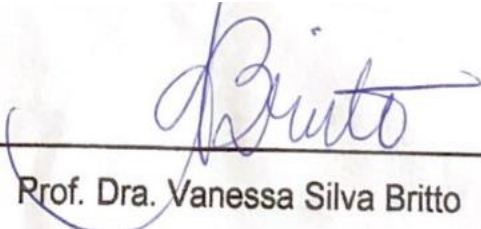
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, 12/11/2022



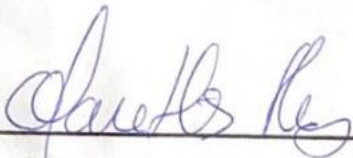
Prof. Dr. Gabriel Nonato Queiroz

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA



Prof. Dra. Vanessa Silva Britto

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA



Prof. Dra. Mara Dias Pires

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Dedicatória: dedicamos esse trabalho a Deus em primeiro lugar por nos conceder desfrutar dessa nova conquista. Aos nossos pais, familiares e amigos que nos incentivaram durante nossa trajetória acadêmica. A nossa orientadora Dra. Mara Dias Pires por toda sabedoria compartilhada e pela dedicação durante a orientação do nosso trabalho de conclusão de curso.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos nossos pais pela dedicação e pelo apoio na vida acadêmica, sem eles esse momento não seria possível. Agradecemos aos nossos docentes pelos conhecimentos compartilhados, e pelo processo de formação profissional. Agradecemos a todos que de alguma forma foram essenciais nesse caminho que trilhamos e somos gratas para no futuro próximo termos a oportunidade de vislumbrar um horizonte na área de saúde, voltada à Biomedicina.

“ Os sonhos não determinam o lugar que você vai estar, mas produzem a força necessária para o tirar do lugar em que está.”

- Augusto Cury

RESUMO

Introdução: A anemia falciforme foi incluída no grupo de risco na pandemia do SARS-CoV-2, devido a disfunções como hipercoagulabilidade, vasculopatia sistêmica e episódios da fase aguda da doença e crises vaso-oclusivas (CVO), motivos capazes de ocasionar complicações significativas e possíveis amplificações das mesmas. **Objetivo:** Estudar a associação entre anemia falciforme e SARS-CoV-2 apontando as complicações; manifestações clínicas e laboratoriais decorrentes desta simultaneidade. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática elaborada seguindo o protocolo do *Preferred Report Items for Systematics and Meta-Analyses* (PRISMA), realizada no período de Março a Agosto de 2022, por meio da busca de artigos científicos nas bases de dados MEDLINE (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). **Resultados e Discussão:** Foram mantidos para avaliação do estudo 12 artigos, com delineamentos metodológicos sendo 07 estudos de coorte, 01 transversal e 04 relatos de caso, que contribuem para análise das manifestações clínicas antes e durante a infecção por SARS-CoV-2, os principais achados laboratoriais após a infecção e os desfechos da crise falcêmica observados durante os episódios de COVID-19. **Considerações finais:** A população de pacientes portadores de anemia falciforme necessita de atenção quando infectados pelo SARS-CoV-2 devido aos episódios hemolíticos e riscos hemodinâmicos identificados nessa doença.

Palavras-chave: Anemia falciforme, SARS-CoV-2, Manifestações clínicas.

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO:

1. Introdução.....	03
2. Metodologia.....	04
Estratégia de busca bibliográfica.....	4.1
Critérios de elegibilidade.....	05
Seleção de estudos e coleta de dados.....	06
Avaliação de qualidade.....	06
3. Considerações éticas	07
4. Resultados e Discussão.....	08
Manifestações clínicas.....	14
Principais achados laboratoriais.....	14
Desfechos da crise falcêmica durante os episódios de COVID-19.....	16
Limitações.....	16
5. Conclusão.....	17
6. Conflito de interesse	17
7. Suporte financeiro.....	18
8. Referências	18
9. Proposta de submissão.....	21
Regras de submissão.....	21.1

Artigo científico

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANEMIA FALCIFORME E INFECÇÃO POR SARS-COV-2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ASSOCIATION BETWEEN SICKLE CELL ANEMIA AND SARS-COV-2 INFECTION:
A SYSTEMATIC REVIEW

ANEMIA FALCIFORME E INFECÇÃO POR SAR-COV-2

SICKLE CELL ANEMIA AND SARS-COV-2 INFECTION

GISLEY LIMA DE SOUZA¹

LOUISE GARCIA SILVA DOS SANTOS²

MARA DIAS PIRES³

¹ Acadêmica em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

² Acadêmica em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

³ Farmacêutica e Bioquímica pela Universidade Paulista, com doutorado em Ciências pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, com filiação institucional na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Introdução: A anemia falciforme foi incluída no grupo de risco na pandemia do SARS-CoV-2, devido a disfunções como hipercoagulabilidade, vasculopatia sistêmica e episódios da fase aguda da doença e crises vaso-oclusivas (CVO), motivos capazes de ocasionar complicações significativas e possíveis ampliações das mesmas. **Objetivo:** Estudar a associação entre anemia falciforme e SARS-CoV-2 apontando as complicações; manifestações clínicas e laboratoriais decorrentes desta simultaneidade. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática elaborada seguindo o protocolo do *Preferred Report Items for Systematics and Meta-Analyses* (PRISMA), realizada no período de Março a Agosto de 2022, por meio da busca de artigos científicos nas bases de dados MEDLINE (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS). **Resultados e Discussão:** Foram mantidos para avaliação do estudo 12 artigos, com delineamentos metodológicos sendo 07 estudos de coorte, 01 transversal e 04 relatos de caso, que contribuem para análise das manifestações clínicas antes e durante a infecção por SARS-CoV-2, os principais achados laboratoriais após a infecção e os desfechos da crise falcêmica observados durante os episódios de COVID-19. **Considerações finais:** A população de pacientes portadores de anemia falciforme necessita de atenção quando infectados pelo SARS-CoV-2 devido aos episódios hemolíticos e riscos hemodinâmicos identificados nessa doença.

Palavras-chave: Anemia falciforme, SARS-CoV-2, Manifestações clínicas.

Background: Sickle cell anemia was included in the risk group in the SARS-CoV-2 pandemic, due to dysfunctions such as hypercoagulability, systemic vasculopathy and episodes of the acute phase of the disease and vaso-occlusive crises (VOC), reasons capable of causing significant complications and possible amplifications thereof. **Objective:** To study the association between sickle cell anemia and SARS-CoV-2 pointing out the complications; clinical and laboratory manifestations resulting from this simultaneity. **Methodology:** This is a systematic review elaborated following the Preferred Report Items for Systematics and Meta-Analyses (PRISMA) protocol, carried out from March to August 2022, by searching for scientific articles in the MEDLINE databases (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). **Results and Discussion:** Twelve articles were kept for evaluation of the study, with methodological designs, being 07 cohort studies, 01 cross-sectional and 04 case reports, which contribute to the analysis of clinical manifestations before and during SARS-CoV-2 infection, the main laboratory findings after infection and sickle cell crisis outcomes observed during COVID-19 episodes. **Conclusion:** The population of patients with sickle cell anemia needs attention when infected with SARS-CoV-2 due to hemolytic episodes and hemodynamic risks identified in this disease.

Keywords: Sickle cell anemia, SARS-CoV-2, Clinical manifestations.

I. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF), se destaca por ser uma anemia hereditária de maior prevalência e alta relevância epidemiológica no Brasil, devido ao grande potencial de miscigenação, apresentando sua maior incidência em etnias negras e etnias pardas. Presente em grande parte da população mundial, configura-se como uma das mais comuns hemoglobinopatias.^[1]

Seu processo fisiopatológico decorre de uma mutação na produção da hemoglobina A (HbA), originando uma hemoglobina S (HbS). Essa mutação advém da substituição da base nitrogenada adenina (A), por outra, a timina (T), no sexto códon do gene beta, ocasionando a substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta. A substituição de um único aminoácido na cadeia beta induz a HbS a assumir uma diferente configuração, alterando a sua forma redonda para a forma de foice ou lua crescente. E, por vez, o afoiçamento é responsável por uma maior rigidez das hemácias e pelo seu curto período de vida na circulação sanguínea.^[2]

Atualmente, com o surgimento da pandemia do coronavírus (SARS-CoV-2), se notou grupos com maiores vulnerabilidades clínicas, diante da doença. Nessa perspectiva, indivíduos portadores da Anemia Falciforme foram incluídos no grupo de risco e prioritário, segundo o Ministério da Saúde, no Brasil. Embora decorra de escassez de informações na literatura e dados publicados acerca da influência sobre a infecção viral em relação à evolução do quadro clínico, morbidade e mortalidade nos pacientes falcêmicos, sabe-se que o COVID-19 pode se correlacionar com o agravamento do quadro fisiopatológico destes enfermos visto que estados agravados da infecção por SARS-CoV-2 podem reduzir a saturação de oxigênio, o que é um elemento disparador para ocorrer uma crise falcêmica.^[3]

As crises hemolíticas observadas em portadores de anemia falciforme poderão levar a fenômenos de vaso-oclusão, e alterações no mecanismo de coagulação podendo provocar complicações trombóticas.^[4] Quando se expande para a discussão sobre a doença multissistêmica COVID-19 se nota efeitos consideráveis nos parâmetros hematológicos, hematopoiéticos e da coagulação levando a quadros de hipercoagulabilidade seguido de altos níveis de dímero-D e em casos mais graves prolongamento do tempo de protrombina (TP) e de tempo tromboplastina parcial ativada (TTPa), elevação de produtos de degradação da fibrina indicando provável quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD), assim a ocorrência

simultânea das doenças supracitadas podem definir um valor prognóstico negativo aos pacientes.^[5]

Nessa perspectiva, pacientes com DF sofrem com estado pró-inflamatório e pró-coagulante recorrente, devido a liberação de heme que contribui, por meio de sua interação com o *TLR4 (Toll-like receptor 4)*^[6]; aumento da viscosidade sanguínea ocasionada pela polimerização da HbS, situações que diminuem o fluxo e a oxigenação do sanguínea propiciando lesões e isquemias teciduais.^{[7][8]}

A membrana dos eritrócitos HbS é exposta a danos mecânicos que provocam hemólise, caracterizando uma anemia hemolítica intravascular que causa o sequestro esplênico, que aumenta o volume do baço e agrava o quadro de anemia e hipovolemia, processo que causa a liberação da hemoglobina livre e da enzima arginase no plasma, produzindo um estado de disfunção endotelial, proliferação vascular, estresse oxidativo e inflamação.^{[7][8]} Assim, devido a susceptibilidade desse grupo de pacientes com DF em um infecção viral é importante entender o impacto que a infecção pelo SARS-CoV-2 responsável pela síndrome respiratória aguda grave tem nessa população, levando em consideração a possibilidade da infecção viral ser um gatilho na piora do quadro clínico do paciente falcêmico.

II. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática elaborada seguindo o protocolo do Preferred Report Items for Systematics and Meta-Analyses (PRISMA), realizada no período de 22 de Março a 8 de Junho de 2022, por meio da busca de artigos científicos. Para realização da pesquisa bibliográfica a estratégia de busca para cada base de dados foi baseada na pergunta investigativa da revisão: “Quais tipos de agravos são encontrados em pacientes portadores de Anemia Falciforme infectados pela COVID-19?” que teve como suporte para sua formulação a estratégia PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome and Study).

1. Estratégia de busca bibliográfica

Os artigos foram identificados por meio de busca nas bases de dados Público/editora MEDLINE (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Secure-SCD, Epidemiologia de Vigilância de Coronavírus (Covid sickle cell). Os seguintes descritores foram utilizados nas plataformas Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MESH): SARS-COV-2; COVID-19; Sickle cell

Anemia e seus correspondentes em português. Para a conjugação das palavras-chaves em todos os bancos de dados foi utilizado o operador booleano AND, resgatando temas que contenham termos da pesquisa, tendo SARS-COV-2; COVID-19; Sickle cell Anemia como algoritmos de busca.

Tabela 1. Coleta nas bases de dados

Busca de dados	Estratégia de busca
PubMed	(COVID-19) OR (SARS-CoV-2) AND (sickle cell anemia)
SciELO	(SARS-CoV-2) OR (COVID-19) AND (sickle cell anemia)
LILACS	(SARS-CoV-2) OR (COVID-19) AND (sickle cell anemia)

2. Critérios de elegibilidade

2.1. Critérios de inclusão

Artigos originais disponíveis na íntegra e relatos de casos, publicados no período entre Janeiro de 2020 e Março de 2022 nas línguas inglesa e portuguesa tendo como objeto de pesquisas modelos humanos são os critérios de inclusão utilizados na seleção de artigos para a revisão. O desenho de estudo não é considerado fator de exclusão para a presente revisão.

2.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão compreenderam estudos que não abordaram a temática, artigos em duplicata, estudos de ponto de vista e artigos em formato de revisão de literatura.

3. Organização e seleção dos estudos

Os artigos identificados foram importados para o Mendeley, em que foram organizados e os apresentados em duplicata foram excluídos e computados em apenas uma base de dados, considerando o PubMed e SciELO, nesta ordem, como prioridades. A princípio, a busca de artigos científicos nas bases de dados foi realizada através da seleção por títulos e, posteriormente, por meio dos resumos, tendo, por fim, a análise do artigo na íntegra.

Os dados bibliográficos dos estudos foram organizados no Software Microsoft Excel, no qual, títulos e resumos foram avaliados, quanto aos critérios de inclusão. Estudos que atenderem aos critérios de inclusão foram armazenados e seus detalhes alimentados na planilha prévia do Microsoft Excel. Os textos completos que não estiveram de acordo com os critérios foram excluídos.

4. Avaliação da qualidade

Visando aprimorar o rigor científico e metodológico dos artigos encontrados, a revisão foi alicerçada em protocolo previamente estabelecido e preconizado pelo Joanna Briggs Institute (JBI), uma organização que avalia revisões sistemáticas e tem como objetivo verificar o nível de evidência, considerando viabilidade, praticidade, adequação, ajuste de intervenção e significado do estudo por meio da avaliação de risco de viés. Os estudos foram classificados como baixo risco de viés (acima de 70%), moderado risco de viés (50% a 69%) e alto risco de viés (abaixo de 50%). Os resultados das buscas e avaliações foram reportados no fluxograma PRISMA.

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	RISCO DE VIÉS
(Tentolouris et al., 2022) Referência artigo 9	Relato de caso Descritivo	Médio risco de viés
(Jean-Benoît et al., 2021) Referência artigo 11	Coorte prospectiva multicêntrica e observacional	Baixo risco de viés
(Chakravorty et al., 2020) Referência artigo 19	Relato de caso Descritivo	Médio risco de viés
(Sheha et al., 2020) Referência artigo 18	Relato de caso Descritivo	Baixo risco de viés
(Minniti et al., 2021) Referência artigo 10	Coorte	Alto risco de viés
(Hussain et al., 2020) Referência artigo 15	Relato de caso Descritivo	Médio risco de viés
(Yurtsever et al., 2021) Referência artigo 20	Coorte retrospectivo	Baixo risco de viés
(AbdulRahman et al., 2020) Referência artigo 3	Transversal	Médio risco de viés
(Ramachandran et al., 2020) Referência artigo 21	Coorte retrospectivo	Médio risco de viés
(Jean-Benoît et al., 2020) Referência artigo 12	Coorte	Alto risco de viés
(McCloskey et al., 2020) Referência artigo 16	Coorte	Médio risco de viés
(Balanchivadze et al., 2020) Referência artigo 14	Coorte retrospectivo	Médio risco de viés

III. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Em relação aos aspectos éticos o presente estudo por ser de revisão não será submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), porém todos os preceitos éticos estabelecidos serão respeitados no que se refere à zelar pela legitimidade das informações, privacidade e sigilo das informações, quando necessárias, tornando os resultados desta pesquisa públicos.

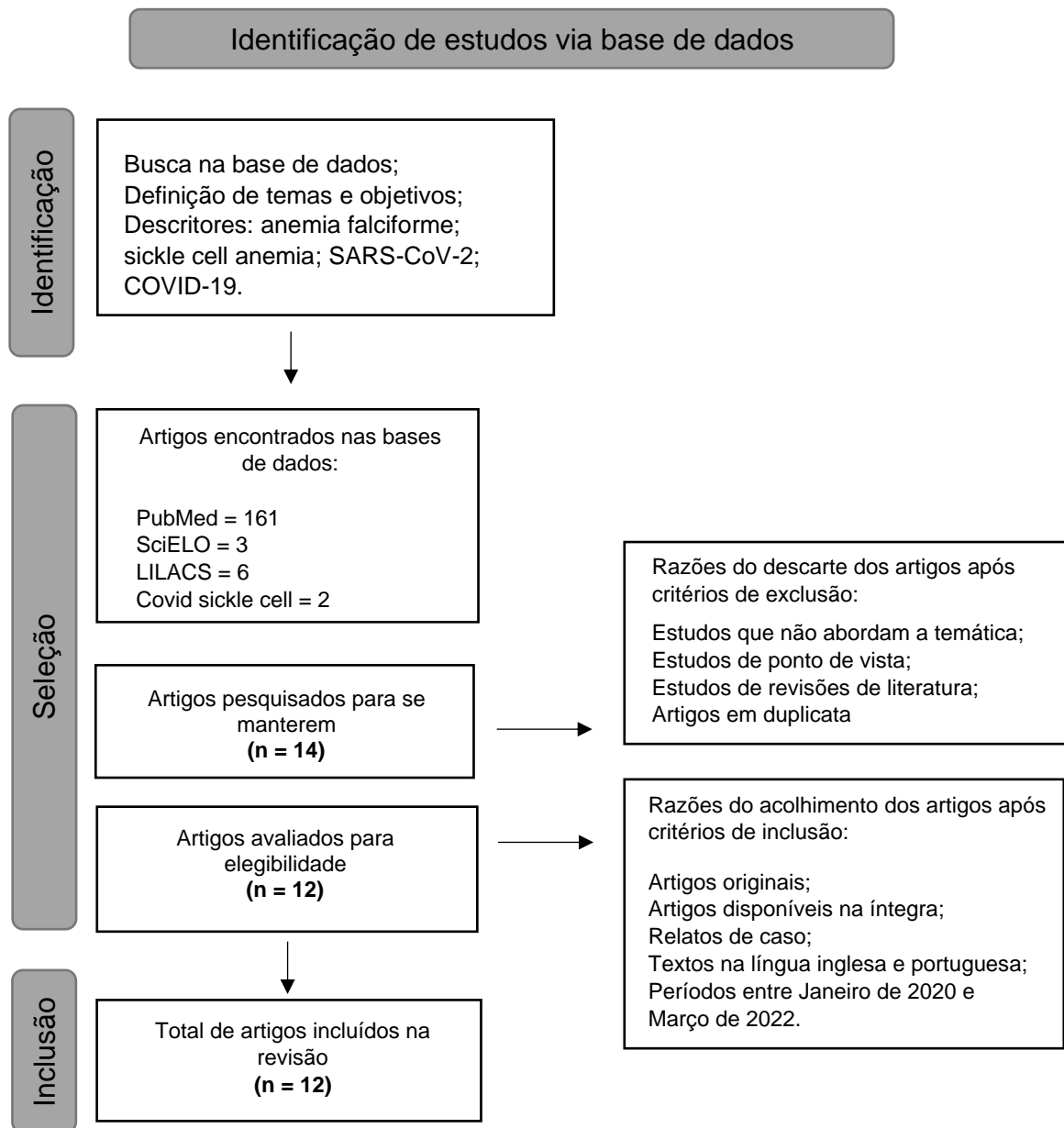
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados através de bases de dados e registros *PUBMED/MEDLINE*; *SCIELO*; *LILACS E Secure-SCD, Epidemiologia de Vigilância de Coronavírus (COVID-19)* 172 artigos, dos quais foram encontradas duplicatas entre as plataformas *SCIELO* e *PUBMED/MEDLINE* e entre *PUBMED/MEDLINE* e *Secure-SCD, Epidemiologia de Vigilância de Coronavírus (Covid sickle cell)*, os quais foram removidos.

O próximo passo se concentrou na seleção a partir da triagem pelo título e resumo, estudos que não abordavam a temática, estudos de ponto de vista e revisão de literatura, totalizando 160 estudos descartados.

Após a revisão segundo o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), 12 artigos foram mantidos para avaliação e filtragem de elegibilidade, obedecendo critérios de artigos originais e disponíveis na íntegra, relatos de casos, textos em língua inglesa e portuguesa, artigos dentro do período entre janeiro de 2020 e março de 2022.

FIGURA 1. Fluxograma segundo o PRISMA (prisma flow diagram)



Representação esquemática dos métodos de identificação, seleção e inclusão de artigos na revisão sistemática, adaptada de acordo com o PRISMA Flow Diagram.

TABELA 2. Descrição geral dos trabalhos selecionados segundo autor, ano de publicação, plataforma de busca, local e tipo de estudo.

AUTOR	ANO	PLATAFORMA DE BUSCA	LOCAL	RELATO DE CASO	TIPO DE ESTUDO
(Tentolouris et al., 2022)	2022	PUBMED	GRÉCIA	SIM	Descritivo
(Jean-Benoît et al., 2021)	2021	PUBMED	FRANÇA	NÃO	Coorte prospectiva multicêntrica e observacional
(Chakravorty et al., 2020)	2020	PUBMED	REINO UNIDO	SIM	Descritivo
(Sheha et al., 2020)	2020	PUBMED	*	SIM	Descritivo
(Minniti et al., 2021)	2021	PUBMED	EUA	NÃO	Coorte
(Hussain et al., 2020)	2020	PUBMED	*	SIM	Descritivo
(Yurtsever et al., 2021)	2021	PUBMED	EUA	NÃO	Coorte retrospectivo
(AbdulRahman et al., 2020)	2020	PUBMED	BAHREIN	NÃO	Transversal
(Ramachandran et al., 2020)	2020	PUBMED	EUA	NÃO	Coorte retrospectivo
(Jean-Benoît et al., 2020)	2020	PUBMED	FRANÇA	NÃO	Coorte
(McCloskey et al., 2020)	2020	PUBMED	INGLATERRA	NÃO	Coorte
(Balanchivadze et al., 2020)	2020	PUBMED	EUA	NÃO	Coorte retrospectivo

* = Não foi identificado o local de estudo.

Dos artigos selecionados para avaliação e análise dos estudos, os delineamentos metodológicos foram 07 são estudos de coorte, 01 transversal e 04 relatos de caso. Os estudos selecionados foram realizados nos países Estados Unidos da América, Inglaterra, Reino Unido, França, Bahrein e Grécia. Nessa perspectiva, à análise da qualidade metodológica dos trabalhos, foi realizada através da ferramenta JBI (*Joanna Briggs Institute*), em que foi possível avaliar o risco de viés dos estudos incluídos. Dos 12 estudos, 3 foram considerados de baixo risco de viés, 7 apresentaram-se como médio risco de viés e 2 foram considerados de alto risco de viés.

TABELA 2.1 Complicações citadas nos artigos relatos de caso selecionados.

AUTOR	QUANTIDADE DE PACIENTES	IDADE	SEXO	HOSPITALIZAÇÃO	AGRAVOS / DESFECHOS
(Tentolouris et al., 2022) Referência artigo 9	3	1) 54 anos 2) 45 anos 3) 50 anos	2 do sexo Masculino 1 do sexo Feminino	1) O paciente recebeu alta após um período de internação de 8 dias 2) O paciente recebeu alta após um período de internação de 16 dias 3) O paciente recebeu alta após um período de internação de 21 dias	1) Recebeu uma transfusão simples de glóbulos vermelhos. Após 3 dias de internação, o quadro clínico e os níveis de oxigênio melhoraram 2) Recebeu quatro transfusões simples de hemácias. Após 3 dias de internação, a dor e os níveis de oxigênio melhoraram 3) Ela recebeu duas transfusões simples de hemácias. Os índices inflamatórios diminuíram em 5 dias e houve resolução completa da febre após 10 dias
(Chakravorty et al., 2020) Referência artigo 19	10	Mediana 37 anos	7 do sexo Feminino 3 do sexo Masculino	7 pacientes necessitaram de internação	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusões sanguíneas (6 de 10 pacientes) • Um paciente em de inibidor da enzima conversora de angiotensina (paciente 6) • Dois pacientes apresentaram tosse e hipóxia, receberam transfusões de bolsas de sangue de reposição precoce • Todos os pacientes internados receberam antibióticos de amplo espectro para cobrir pneumonia • Um paciente morreu de complicações respiratórias
(Sheha et al., 2020) Referência artigo 18	1	22 anos	Feminino	Hospitalização na sala de emergência após alguns dias de febre, dores ósseas, taquicardia, febre reumática e taquipneia	<ul style="list-style-type: none"> • Febre persistente, leucocitose, neutrofilia, trombocitopenia, nível de lactato desidrogenase alterado, nível de proteína C reativa alterado e hiperferritinemia • Recebeu transfusão de duas bolsas de glóbulos vermelhos • O teste de Coombs direto foi positivo
(Hussain et al., 2020) Referência artigo 15	4	1) 32 anos 2) 37 anos 3) 22 anos 4) 41 anos	2 do sexo Masculino 2 do sexo Feminino	1) UTI e alta após 13 dias 2) Internação e alta após 8 dias 3) Internação e alta após 2 dias 4) Internação e alta após 4 dias	1) Desenvolvimento de pneumonia, suplementação de oxigênio e recebimento de uma bolsa de transfusão simples 2) Tratada com morfina intravenosa e fluidos e não necessitou de oxigênio suplementar 3) Tratada com morfina intravenosa e iniciou ceftriaxona por suspeita de STA* 4) Tosse e dispneia, tratado com morfina intravenosa e fluidos para um COV*

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na pesquisa.

* COV: Crise vaso-oclusiva.

* STA: síndrome torácica aguda.

TABELA 2.2 Complicações citadas nos artigos com delineamentos metodológicos transversal e de coorte selecionados.

AUTOR	IDADE (MÉDIA)	SEXO	HOSPITALIZAÇÃO	ÓBITOS	AGRAVOS / DESFECHOS
(Jean-Benoît et al., 2021) Referência artigo 11	Idade média de 27,4	50,5% sexo masculino	319 pacientes internados	A taxa de letalidade foi de 2,2%	<ul style="list-style-type: none"> 18 dos 319 pacientes internados (5,64%) morreram ou necessitaram de ventilação mecânica
(Minniti et al., 2021) Referência artigo 10	Mediana foi de 34 anos	55% sexo feminino	50 (76%) necessitaram de hospitalização	Mortalidade geral de 10,6%	<ul style="list-style-type: none"> A dor foi relatada em 65% dos pacientes hospitalizados e não hospitalizados Febre em 53% dos pacientes hospitalizados, taquicardia ocorreu em 69% Hipóxia, saturação de oxigênio em 33% dos pacientes hospitalizados 28% dos pacientes hospitalizados necessitaram de suplementação de oxigênio 12% necessitaram de transferência para unidade de terapia intensiva
(Yurtsever et al., 2021) Referência artigo 20	Idade média 45 anos	Maioria feminino (75%)	85% dos adultos e 69% das crianças foram hospitalizados 17% adultos e 22% crianças foram para a UTI	Taxa de mortalidade de 2,5%	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes sem histórico de uso prévio foram colocados em hidroxiureia para aumentar sua Hb Pacientes pediátricos não tiveram complicações consistentes, apresentando cursos mais leves
(AbdulRahman et al., 2020) Referência artigo 3	Mediana de 30 anos	Maioria masculino	4 pacientes hospitalizados	*NA	<ul style="list-style-type: none"> Dois pacientes oxigenados e um deles necessitou de oxigenoterapia, esses dois pacientes não necessitam de suporte ventilatório ou cuidados na UTI Todos os pacientes receberam alta
(Ramachandran et al., 2020) Referência artigo 21	Idade média 27,9 anos	Maioria masculino	9 pacientes hospitalizados 1 necessitou de internação na UTI sem necessidade de intubação	*NA	<ul style="list-style-type: none"> Os principais sintomas na apresentação foram febre (77,8%), mialgia (66,7%), tosse e dor nas costas (33,3%), seguidos de sintomas menos comuns, incluindo dispneia, sintomas gastrointestinais e dor de garganta Os dados laboratoriais mostraram anemia, bilirrubina elevada, ferritina elevada e leucocitose
(Jean-Benoît et al., 2020) Referência artigo 12	Mediana de 33,5 anos	Maioria feminino	83 pacientes internados e 17 (20%) internados na UTI	2 óbitos	<ul style="list-style-type: none"> A crise vaso-oclusiva foi associada em 44 pacientes (54%) dos 81 pacientes internos e a síndrome torácica aguda associada em 23 (28%) dos 82 pacientes internos

(McCloskey et al., 2020) Referência artigo 16	Idade média 36 anos	Majoria masculino	10 pacientes hospitalizados	1 óbito	<ul style="list-style-type: none"> • Nove pacientes (53%) necessitaram de ventilação mecânica, incluindo dois pacientes tratados com oxigenação por membrana extracorpórea • Pacientes apresentavam graus variados de dor, indicando que a infecção havia desencadeado uma crise vaso-oclusiva. Outras características de apresentação incluíram a febre, tosse seca e hipoxemia • Nenhum paciente desenvolveu coagulopatia ou trombocitopenia • Todos os pacientes receberam oxigenoterapia, analgesia para COV, antibióticos de amplo espectro • Três pacientes cuja hemoglobina caiu receberam transfusões para otimização
(Balanchivadze et al., 2020) Referência artigo 14	Idade média 52,9 anos	Majoria feminino	13 (54,0%) necessitaram de internação hospitalar e apenas 1 paciente (4,0%) necessitou de intubação e internação na UTI	1 óbito	<ul style="list-style-type: none"> • O sintoma de apresentação mais comuns foram de tosse, seguido de febre, falta de ar e mialgia. Perda de paladar ou olfato e queixas gastrointestinais e neurológicas foram menos comuns • Todos os pacientes desenvolveram crise falciforme aguda • 7 pacientes (29%) necessitou de administração de oxigênio suplementar • Nenhum dos pacientes desenvolveu síndrome torácica aguda (STA) ou necessitou de exsanguineotransfusão

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados obtidos na pesquisa.

*NA: NÃO SE APLICA

V.I. Manifestações clínicas antes e durante a infecção por COVID-19

A partir das análises dos artigos selecionados, observa-se majoritariamente, pacientes falcêmicos infectados pelo SARS-CoV-2, com histórico de manifestações clínicas prévias de crises vaso-oclusivas (COV), síndrome torácica aguda (STA) e tromboembolismo venoso.^[15, 12, 16] E, em menores proporções asma e embolia pulmonar.^[15] Em consideração a isso, a resposta hiperinflamatória ou a tempestade de citocinas, pode levar a uma maior permeabilidade vascular. Desta forma, pacientes com DF podem desenvolver múltiplas alterações fisiopatológicas devido à vaso-oclusão, que incluem inflamação por conta do aumento da falcização, hemólise devido ao aumento da adesão ao endotélio, hipóxia e lesão isquêmica.^[21] E, a COV adjunta a anemia falciforme, podem induzir a lesão parenquimatosa de órgãos, inflamação endotelial e a predisposição à trombose, resultando em significativa morbidade e mortalidade precoce, nesse grupo de pacientes.^[9]

Desse modo, dentre as manifestações clínicas relatadas durante a infecção por SARS-CoV-2 os principais sintomas relatados foram febre, mialgia, tosse seca, hipoxemia e graus variados de dor, além de sintomas menos comuns, como dispneia, anosmia e ageusia, sintomas gastrointestinais, dor de garganta e queixas neurológicas.^[9, 18, 10, 21, 14, 16]

V.II. Principais achados laboratoriais após a infecção por COVID-19

A anemia falciforme é uma condição hematológica, caracterizada por eventos vaso-oclusivos e anemia hemolítica, a qual foi classificada durante a pandemia como grupo de “alto risco”, segundo declarações da Organização Mundial de Saúde, devido ao comprometimento do sistema imunológico, causado por hipoesplenismo funcional e vasculopatia sistêmica.^[9]

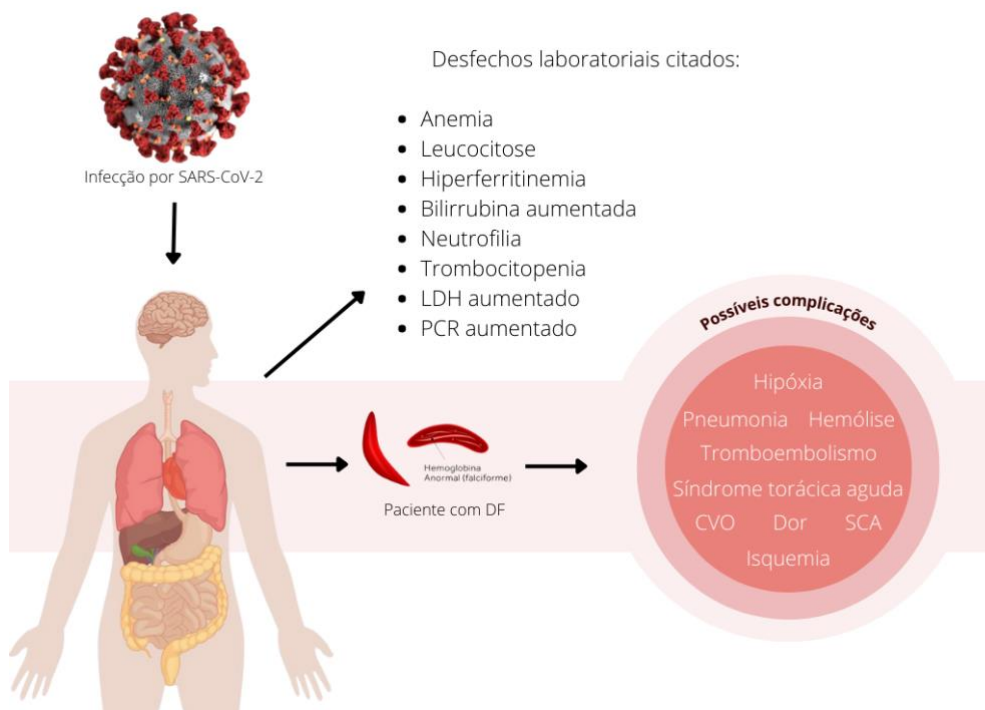
Dentro da revisão realizada através dos artigos selecionados foram encontrados alguns achados laboratoriais em grupos falcêmicos com infecção por SARS-CoV-2. São esses o aumento da bilirrubina total e suas frações; leucocitose e diminuição significativa na concentração de hemoglobina, justificada pela anemia ocasionada através da HbS não exercer a função de oxigenação corpórea de forma satisfatória e provavelmente secundária à supressão da medula óssea.^[10, 21] Alguns pacientes hospitalizados também apresentaram maior contagem de

glóbulos brancos ^[10] *(RNL - marcador estabelecido de inflamação sistêmica e um fator prognóstico validado em várias doenças, como COVID-19, em que está associado à gravidade da mesma).

Além disso, foi verificada alterações nas dosagens bioquímicas de aspartato aminotransaminase (AST), alanina aminotransaminase (ALT), lactato desidrogenase, creatinina sérica e proteína C reativa, podendo ser explicada pelo quadro de infecção.^[18, 10] Além disso, aumento na mensuração dos níveis de ferritina, devido a histórico de múltiplas transfusões, em alguns pacientes e condições inflamatórias.^[18, 21] Por conta disso, é concebível que, se ambas as patologias coexistem em um paciente, espera-se um aumento da cascata inflamatória.^[21] pela infecção por SARS-CoV-2 ser uma doença caracterizada pela disfunção endotelial e por apresentar uma condição pró-coagulante, onde se verifica uma mudança no equilíbrio vascular com infiltração linfocitária e produção de citocinas que auxiliam na ativação da resposta inflamatória.^[9]

*RNL = razão neutrófilo-linfócito

FIGURA 2. Ilustração demonstrando a fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doença falciforme



Fonte: autoria própria (2022).

CVO: crise vaso-oclusão

SCA: síndrome coronariana aguda

V.III. Desfechos da crise falcêmica durante o episódio de COVID-19

Os pacientes com anemia falciforme são indivíduos que estão propícios ao aumento da flexibilidade da alteração da função fisiológica em virtude da falcização, a qual provoca a disfunção da hipofisiopatologia.^[21] Perante o exposto, os desfechos reportados da crise falcêmica durante os episódios de COVID-19, dentre os artigos selecionados, foram heterogêneos, os quais pacientes hospitalizados apresentaram desfechos diversos, desde incluíram transfusões, administração de oxigênio suplementar, ventilação mecânica ^[9, 19, 18, 15, 11, 10, 3, 12, 16, 14] e em um número restrito de apenas dois pacientes tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea.^[12]

Mediante esses desfechos, relatou-se sobre a utilização de alguns medicamentos, como antibióticos de amplo espectro não identificados ^[16, 19], tratamento com hidroxiquina e azitromicina ^[21], além do uso da hidroxiureia, que em alguns casos já utilizados previamente e outros casos prescritos durante a infecção por SARS-CoV-2 para aumento da hemoglobina ^[20], pois está associada à melhora dos parâmetros laboratoriais, à diminuição da frequência e ativação dos monócitos inflamatórios clássicos.

Em relação aos óbitos, dos quatro artigos de relatos de casos selecionados, houve apenas um óbito declarado por complicações respiratórias. ^[19] E, dentre os outros oito artigos selecionados com delineamentos metodológicos transversal e de coorte, ocorreram óbitos em seis deles. ^[11, 10, 20, 12, 16, 14] Não foi possível comparar as taxas de mortalidades encontradas nos estudos selecionados, pois variaram os números de pacientes admitidos nos artigos e a gravidade clínica dos mesmos.

LIMITAÇÕES

As limitações do nosso estudo baseiam-se por consequência da escassez de publicações e discussões na literatura científica acerca da associação dos temas e padronização da análise dos mesmos. Estudos que explorem a associação da anemia falciforme concomitantemente com infecção por SARS-CoV-2 precisam ser conduzidos e atualizados com assiduidade, a partir de dados, estudos de registros e ensaios clínicos em maior número. Tais estudos, serão capazes de fornecer conhecimento e corroborar com estratégias

preventivas, além de melhor traçar e definir os agravos clínicos apresentados, visto que pacientes falcêmicos integram como uma população vulnerável, perante a infecção da doença COVID-19, que se destacou devido ao seu caráter pandêmico e em face o exposto, permitindo a obtenção de respostas confiáveis e resultados favoráveis para os portadores da anemia falciforme.

V. CONCLUSÃO

Portanto, as manifestações clínicas da Anemia Falciforme e dos achados descritos e relatados nos artigos selecionados, como histórico prévio de dor ocasionada pelas crises vaso-oclusivas, comorbidades pulmonares e cardíacas, além dos eventos de hematológicos, justificados pela condição da Doença Falciforme, como a hipercoagulabilidade e a vasculopatia, revelam a importância de maior visibilidade aos portadores de Anemia Falciforme frente à infecções virais.

Nessa perspectiva, a infecção por SARS-CoV-2 em um paciente portador da Doença Falciforme, contribui para o agravamento do curso da doença, elevando os mesmos para um grupo de risco na pandemia do COVID-19. No entanto, a partir dos resultados apresentados e discutidos, apesar das complicações e agravos, as respostas variaram desde a admissão em salas em emergências em hospitais, internamento e até escalonamento para leitos de UTI e em alguns casos óbito.

Em suma, informações da literatura existente enfatizam a necessidade e importância da compreensão e identificação das possíveis implicações do SARS-CoV-2 em pacientes falcêmicos com o intuito de propiciar uma maior ênfase, a fim de fornecer atendimento clínico ideal para aqueles com COVID-19, assim, evitando óbitos, além de fornecer uma melhor compreensão de possíveis epidemias futuras de doenças virais infecciosas.

VI. CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse. Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de qualquer relação comercial ou financeira que pudesse ser interpretada como conflito de interesses.

VII. SUPORTE FINANCEIRO

Não recebeu financiamento para a sua realização do estudo.

VIII. REFERÊNCIAS

1. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007 Sep;29(3).
2. Ministério da saúde. Doença Falciforme: Diretrizes Básicas da Linha de Cuidado [Internet]. Biblioteca Virtual de Enfermagem - Cofen. 2020 [cited 2022 Oct 22]. Available from: <http://biblioteca.cofen.gov.br/doenca-falciforme-diretrizes-basicas-da-linha-de-cuidado/>.
3. AbdulRahman A, AlAli S, Yaghi O, Shabaan M, Otoom S, Atkin SL, et al. COVID-19 e doença falciforme no Bahrein. *Revista Internacional de Doenças Infecciosas* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 2022 Mar 30];101:14-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220321494>
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de pneumonia coronavírus de 2019 em Wuhan, China: um estudo descritivo. *O Lancet*. 2020 Jan;395(10223).
5. Vieira LMF, Emery E, Andriolo A. COVID-19: diagnóstico laboratorial para médicos. Um artigo de atualização. *Jornal Médico de São Paulo* [Internet]. 2020 Jun;138(3):259-66. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/spmj/v138n3/1806-9460-spmj-1516-3180-2020-0240-14052020.pdf>
6. Tonen-Wolyec S, Marini Djang'eing'a R, Kambale-Kombi P, Tshilumba CK, Bélec L, Batina-Agasa S. Vulnerabilidade de pessoas com doença falciforme para o COVID-19 na África Subsaariana. *Hematologia*. 2020 Jan 1;25(1):280-2.
7. Stypulkowski JB, Manfredini V. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010 Feb;32(1):56–62.
8. Almeida RA de, Beretta ALRZ. Doença falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão da literatura. *Revista Brasileira de Análises*

Clínicas 2017;49(2). Disponível em: [http://www.rbac.org.br/wp-](http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-530-finalizado.pdf)

[content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-530-finalizado.pdf](http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-530-finalizado.pdf)

9. Tentolouris A, Stafylidis C, Siafarikas C, Dimopoulou M, Makrodimetri S, Bousi S, et al. Desfechos favoráveis de pacientes com doença falciforme internados devido ao COVID-19: Relato de três casos. *Medicina Experimental e Terapêutica*. 212 de março de 2022(5).

10. Minniti CP, Zaidi AU, Nourai M, Manwani D, Crouch GD, Crouch AS, et al. Preditores clínicos de desfechos ruins em pacientes com doença falciforme e infecção por COVID-19. *Avanços de sangue*. 2021 Jan 7;5(1):207-

15. RAMACHANDRAN, P. et al. Baixa morbidade e mortalidade com COVID-19 em doença falciforme: Uma experiência de centro único. *eJHaem*, v. 1, n. 2, 30 atrás. 2020.

11. Arlet J, Lionnet F, Khimoud D, Joseph L, Montalembert M, Morisset S, et al. Fatores de risco para COVID-19 graves em pacientes com doença falciforme hospitalizada: Um estudo com 319 pacientes na França. *Revista Americana de Hematologia*. 18/10/201/97.3.

12. Arlet J-B, de Luna G, Khimoud D, Odièvre M-H, de Montalembert M, Joseph L, et al. Prognóstico de pacientes com doença falciforme e COVID-19: experiência francesa. *A Haematologia Lancet [Internet]*. 2020 Set 1;7(9):e632-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302791/>

13. Alsayegh F, Mousa SA. Desafios no manejo da doença falciforme durante a pandemia SARS-CoV-2. *Trombose clínica e aplicada/hemostase [Internet]*. 2020 [citado 7 de maio de 2021];26. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476329/>

14. Balanchivadze N, Kudirka AA, Askar S, Almadhoun K, Kuriakose P, Fadel R, et al. Impacto da infecção do COVID-19 em 24 pacientes com doença falciforme. *One Center Urban Experience, Detroit, MI, EUA. Hemoglobina*. 2020 Jul 3;44(4):284-9.

15. Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, Molokie RE, Gordeuk VR, Han J. COVID-19 infecção em pacientes com doença falciforme. *Jornal Britânico de Hematologia*. 8 de maio de 2020;189(5):851-2.

16. McCloskey KA, Meenan J, Hall R, Tsitsikas DA. Infecção por COVID-19 e doença falciforme: uma experiência no centro do Reino Unido. *Jornal Britânico de Hematologia*. 2020 Jun 17;190(2).

17. Menapace LA, Thein SL. COVID-19 e doença falciforme. *Hematológica*. 29 de outubro de 2020;105(11).

18. Sheha D, El-Shayeb M, Eid Y, Amin M, Saeed A, Abdou D, et al. Desdobramento da característica falciforme pela doença coronavírus 2019 (COVID-19). *Jornal Britânico de Hematologia*. 23 de Setembro de 2020(2).
19. Subarna Chakravorty, Giselle Padmore-Payne, Fester Ike, Virginia Tshibangu, Charlotte Graham, David Rees, et al. COVID-19 em pacientes com doença falciforme - uma série de casos de um Hospital Terciário do Reino Unido. *Hematológica*. 2020 Jun 11;105(11).
20. Yurtsever N, Nandi V, Ziamba Y, Shi PA. Fatores prognósticos associados à gravidade relacionada ao COVID-19 na doença falciforme. *Células sanguíneas, moléculas e doenças*. 2021 Dez;92:102627.
21. Ramachandran P, Perisetti A, Kathirvelu B, Gajendran M, Ghanta S, Onukogu I, et al. Baixa morbidade e mortalidade com COVID-19 em doença falciforme: Uma experiência de centro único. *eJHaem*. 30/08/2020 2020

Correspondência

Gisley Lima de Souza

Rua Via Parque das Dunas, S/N – Abrantes

42828-134 – CAMAÇARI, BA

10. Proposta de submissão

10.1 Revista:

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS

A Revista Brasileira de Análises Clínicas [RBAC] é publicada em português e inglês e é dedicada à divulgação de pesquisa científica de qualidade metodológica reconhecida, relacionada às várias áreas das análises clínicas e da patologia clínica veterinária.

10.2 Regras para Submissão:

- Manuscrito original;
- Manuscrito não ter sido previamente publicado e nem estar sendo simultaneamente analisado por outro periódico;
- Assinatura de Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais;
- Os autores deverão declarar todas as fontes de financiamento ou suporte público ou privado recebidas para a realização do estudo. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros, da mesma forma, os autores deverão declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

ARTIGOS DE REVISÃO: trabalhos com avaliações críticas e sistematizadas da literatura sobre um determinado assunto que deverá dar ao leitor uma cobertura geral acerca do tema apresentado.

Os artigos de revisão deverão conter:

- Título (até 250 caracteres entre letras e espaço);
- Título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço);
- Resumo/ abstract não estruturado (até 200 palavras);
- Palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos);
- Texto ordenado (títulos e subtítulos);
- Referências bibliográficas (até 30 referências);
- O trabalho não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

A estrutura geral do manuscrito deverá acompanhar a normalização técnica conforme o quadro abaixo.

ESTRUTURA DOS ARTIGOS	
Português	Inglês
Título Completo <i>Incluir versão em Inglês</i>	Complete Title <i>Incluir versão em Português</i>
Título Corrido <i>Incluir versão em Inglês</i>	Running Title <i>Incluir versão em Português</i>
Autores	Authors
Resumo <i>Incluir versão em Inglês</i>	Abstract <i>Incluir versão em Português</i>
Palavras-Chave <i>Incluir versão em Inglês</i>	Keywords <i>Incluir versão em Português</i>
Introdução	Introduction
Material e Métodos	Material and Methods
Ética	Ethics
Resultados	Results
Discussão	Discussion
Conclusão	Conclusion
Conflito de interesse	Conflicts of Interests
Suporte Financeiro	Funding Sources
Agradecimentos	Acknowledgements
Referências	References

TÍTULO COMPLETO: Deverá ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.

TÍTULO CORRIDO: Deverá ser resumido e conter a ideia central do trabalho. **AUTORES:** Os nomes completos dos autores por extenso, graus acadêmicos e filiação institucional deverão ser mencionados. O nome completo, endereço profissional, telefone e e-mail do autor responsável pelo manuscrito deverá ser especificado.

RESUMO: Deverá ser redigido de forma impessoal, bem como ser conciso e claro. Deverá ser elaborado ainda de forma estruturada, contendo introdução, objetivos, material e métodos, resultados, discussão e conclusões. Referências não deverão ser citadas e o emprego de acrônimos e abreviaturas deverá ser limitado.

PALAVRAS-CHAVE: Deverão ser indicados termos que permitam a identificação do assunto tratado no trabalho. As palavras-chaves deverão ser extraídas do vocabulário DeCS [Descritores em Ciências da Saúde], elaborado pela Bireme, e/ou MeSH [Medical Subject Headings], elaborado pelo NLM [National Library of Medicine]. Os vocabulários DeCS (<http://decs.bvs.br/>) e MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) deverão ser consultados, pois nenhuma outra palavra-chave será aceita.

INTRODUÇÃO: Deverá apresentar a justificativa para a realização do trabalho, situar a importância do problema científico a ser solucionado e estabelecer sua relação com outros trabalhos publicados sobre o assunto. Nesta seção, as citações deverão ser restringidas ao mínimo necessário. A introdução não deverá incluir ainda dados ou conclusões do trabalho em referência. O último parágrafo deverá expressar o objetivo de forma coerente com o descrito no início do resumo.

MATERIAL E MÉTODOS: Deverão ser apresentados de forma breve, porém suficiente para possibilitar a reprodução e replicação do trabalho. Nesta seção, deverão ser informados o desenho experimental e o material envolvido, bem como deverá ser feita a descrição dos métodos utilizados. RESULTADOS: Deverão ser apresentados em sequência lógica e com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e acompanhados de gráficos, tabelas, quadros e ilustrações. Os dados constantes nesses elementos gráficos, no entanto, não deverão ser repetidos integralmente no texto, evitando-se, desse modo, superposições. Apenas as informações mais relevantes deverão ser transcritas e enfatizadas.

DISCUSSÃO: Deverá ficar restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, procurando, sempre que possível, uma correlação com a literatura da área. Não deverá ser incluída uma revisão geral sobre o assunto. A repetição de resultados ou informações já apresentadas em outras seções, bem como especulações que não encontram justificativa para os dados obtidos deverão ser evitadas.

CONCLUSÕES: Deverão ser concisas, fundamentadas nos resultados e na discussão, contendo deduções lógicas e correspondentes aos objetivos propostos. Em alguns casos, poderá ser incluída no item discussão, não havendo necessidade de repeti-la em item a parte.

CONFLITOS DE INTERESSE: Deverá ser informada, de maneira explícita, por todos os autores, a existência ou não de conflitos de interesse que podem derivar do trabalho. Não havendo conflitos de interesse, deverá ser escrito “Não há conflitos de interesse”.

SUPORTE FINANCEIRO: Deverão ser informados todos os tipos de apoio, fomento ou financiamento obtidos para a realização do projeto de pesquisa.

AGRADECIMENTOS: Deverão ser curtos, concisos e restritos àquelas pessoas e/ou instituições que colaboraram com auxílio técnico e/ou recursos. No caso de órgãos de fomento, não deverão ser utilizadas siglas.

TABELAS: O título deverá ser breve e descritivo. Deverá estar ainda inserido na parte superior da ilustração e ser precedido pela palavra “Tabela”, seguida por um número identificador em algarismos arábicos. A numeração das tabelas deverá ser feita consecutivamente, a partir da ordem de citação no texto. Serão permitidas notas explicativas de rodapé (legendas), indicadas por asteriscos e dispostas ao final da tabela. Paratextos de rodapé, deverá ser utilizado algarismos romanos. As tabelas deverão ser elaboradas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e em sua parte inferior e sem linhas verticais. Não deverão ser utilizadas também linhas horizontais internas. Os dados das tabelas deverão ser digitados em tamanho 10 e com minúsculas, excetuando-se as letras do início das palavras e as siglas. Nas tabelas, deverá ser empregado espaçamento entrelinhas 1,5, sem qualquer forma de tabulação ou recuos de parágrafos. O comprimento da tabela não deverá exceder 55 linhas, incluindo título, e apresentar largura máxima de 17cm. Os dados apresentados em tabelas não deverão ser repetidos em gráficos. As tabelas deverão ser compostas em programa Word ou MS-Excell e enviadas em arquivo separado. Deverá ser evitado um número excessivo de tabelas.

FIGURAS: Todas as ilustrações que não se enquadram no conceito de tabela são consideradas figuras, portanto: quadros, gráficos, desenhos, imagens e fotografias. Deverão ter um título breve e descritivo, disposto em sua parte inferior. Deverão ainda ser numeradas com algarismos arábicos, consecutivamente, na ordem de aparecimento no texto e citadas como figuras. As figuras deverão ter boa resolução (mínimo de 300 dpi), ser gravadas em formato “.jpg”, “.tif” ou “.png” e medir no mínimo 12 x 17cm e no máximo 20 x 25cm. As escalas deverão ser indicadas por uma linha ou barra na figura e referenciadas, se necessário, na legenda.

REFERÊNCIAS: As referências, em todas as categorias de trabalho científico, deverão ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver. A lista das referências deverá ser numerada de acordo com a ordem em que os autores foram citados no texto e não em ordem alfabética. Deverão ser listados somente os trabalhos consultados e citados no texto.