



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO BIOMEDICINA

THIAGO OLIVEIRA DE ALMEIDA REGO

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE PACIENTES COM
COVID-19 PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 – UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

SALVADOR – BA
2023

THIAGO OLIVEIRA DE ALMEIDA REGO

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE PACIENTES COM COVID-19 PORTADORES
DE DIABETES MELLITUS TIPO 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.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Costa de
Alcântara.

SALVADOR – BA


2023

THIAGO OLIVEIRA DE ALMEIDA REGO


**AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA DA COVID-19 EM PACIENTES PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 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, 10 de novembro de 2023.

Documento assinado digitalmente
 **ADRIANO COSTA DE ALCANTARA**
Data: 28/11/2023 15:10:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Adriano Costa de Alcântara
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Documento assinado digitalmente
 **CINTHIA VILA NOVA SANTANA**
Data: 27/11/2023 09:06:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Cinthia Vila Nova Santana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Documento assinado digitalmente
 **LEA MARIA DOS SANTOS LOPES FERREIRA**
Data: 27/11/2023 13:50:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Léa Maria dos Santos Lopes Ferreira

RESUMO

A covid 19 é uma doença sistêmica oriunda de um vírus do gênero *Betacoronavirus* da subfamília *Orthocoronaviridae* e do subgênero *Sarbecovirus*, tendo, como material genético, uma fita positiva de RNA, não segmentada. Esta infecção, quando ocasionada em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo II, com resistência à insulina, pode ocasionar diversas complicações. **Objetivos:** avaliar os marcadores bioquímicos/laboratoriais de pacientes infectados com COVID-19 que possuem Diabetes Mellitus tipo 2 e verificar relações entre as quantidades séricas desses marcadores bioquímicos com a internação em UTI. **Metodologia:** o presente estudo é uma revisão sistemática baseada no modelo PRISMA, selecionando os artigos no banco de dados Pubmed (NCBI) que resultou em 27 artigos. **Resultados:** Os principais marcadores inflamatórios (ferritina, PCR e VHS) e o de lesão celular (LDH) obtiveram valores que podem ser associados com o risco de internação em UTI. Marcadores, como o sódio, o potássio, a creatinina, o eGFR, as transaminases, a HbA1c, a glicose e a vitamina D não apresentaram associação com a maior probabilidade de levar o paciente à UTI. **Conclusão:** os marcadores bioquímicos normalmente alterados que podem ser associados com os pacientes comorbidos (COVID-19 e Diabetes Mellitus) foram os marcadores inflamatórios (PCR, VHS e ferritina) e o de lesão celular (LDH), podendo ter uma correlação com o quadro do paciente e uma maior chance de sinalizar a piora do estado de saúde do mesmo.

Palavras-chave: COVID-19. Diabetes Mellitus tipo 2. Marcadores bioquímicos.

Abstract

Covid 19 is a systemic disease caused by a virus of the genus Betacoronavirus of the subfamily Orthocoronaviridae and of the subgenus Sarbecovirus, whose genetic material is a positive strand of non-segmented RNA. When this infection occurs in patients with type II diabetes mellitus and insulin resistance, it can cause various complications. **Objectives:** to evaluate the biochemical/laboratory markers of patients infected with COVID-19 who have type 2 diabetes mellitus and to verify the relationship between serum levels of biochemical markers and ICU admission. **Methodology:** the present study is a systematic review based on the PRISMA model, selecting the articles in the Pubmed database (NCBI) which resulted in 27 articles. **Results:** The main inflammatory markers (ferritin, CRP and ESR) and that of cell damage (LDH) obtained values that can be associated with the risk of ICU admission. Markers such as sodium, potassium, creatinine, eGFR, transaminases, HbA1c, glucose and vitamin D were not associated with a greater likelihood of ICU admission. **Conclusion:** the biochemical markers that are usually altered and can be associated with comorbid patients (COVID-19 and Diabetes Mellitus) were inflammatory markers (CRP, ESR and ferritin) and cell damage markers (LDH), which may have a correlation with the patient's condition and a greater chance of signaling a worsening of the patient's state of health.

Keywords: COVID-19. Diabetes Mellitus type 2. Biochemical Markers.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
METODOLOGIA	8
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	21
PROPOSTA DE SUBMISSÃO	23

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, casos repentinos de uma pneumonia de origem desconhecida começaram a acontecer, propagando-se do mercado de mariscos Huanan para outras cidades chinesas e, posteriormente, para o mundo. O isolamento do patógeno foi feito e, com a ajuda do sequenciamento genômico, demonstrou-se ser um novo coronavírus, relacionado ao SARS-CoV-1, batizado, então, de SARS-CoV-2 (CIOTTI; CICOZZI; TERRINONI; JIANG *et al.*, 2020).

Os coronavírus são da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, sendo a subfamília *Orthocoronaviridae* composta pelos gêneros *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* e, ainda, pelo subgênero *Sarbecovirus* (DUARTE, 2020).

O material genético viral é composto de um RNA com fita positiva, não segmentada. Além disso, possui projeções protéicas em sua superfície, dando-lhe o formato de coroa, quando observado em microscopia eletrônica (DUARTE, 2020).

Os principais sintomas clínicos da doença causada pela variante inicial encontrada em Wuhan eram: febre (88,3%), tosse (68,6%), fadiga (35,8%), produção de escarro (23,2%), falta de ar (21,9%) e dor de cabeça (12,1%). Essa doença, em casos especiais, podia ainda ocasionar a morte do indivíduo (XAVIER; SILVA; ALMEIDA; CONCEIÇÃO *et al.*, 2020).

Os casos de morbimortalidade foram associados a idade avançada e a presença de comorbidades associadas às doenças sistêmicas, como: DM - diabetes mellitus, doença cardíaca, distúrbios renais, AVC e neuropatia periférica (HURTADO; VELLA, 2019).

A DM está associada a várias condições de saúde, com maior risco de desenvolver neuropatia periférica, doença renal, cegueira, doença cardíaca, acidente vascular cerebral e amputações. A DM tipo 2 tem maior prevalência e é responsável por 90% dos casos de diabetes no mundo (SBD, 2023).

A DM está relacionada a resistência à ação da insulina ao nível hepático e muscular e o defeito fisiopatológico mais importante, é o comprometimento da secreção de insulina pelas células musculares, hepáticas e nas ilhotas pancreáticas, envolvido no desenvolvimento do diabetes tipo 2. A diminuição da capacidade de secreção é o resultado da lesão das células β das ilhotas de Langerhans, notando-se “depósitos hialinos” nessas ilhotas, sendo denominado atualmente de “depósitos amilóides das ilhotas”. Por outro lado, o diabetes tipo 2 é caracterizado pela hipergliconemia relativa e aumento da sensibilidade hepática ao glucagon, resultando em aumento da produção de glicose no fígado (MUKHERJEE; GANGOPADHYAY; RAY, 2020).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é uma das hemoglobinas existentes nos eritrócitos, produzida por uma reação não enzimática, que forma uma diversidade de substâncias.

A hemoglobina glicada reflete a glicemia média dos últimos 3 a 4 meses, associada à meia-vida das hemácias. Essa glicação da hemoglobina é diretamente proporcional à quantidade da glicose sérica. Os valores de referência variam de 4% a 5,6%, sendo que valores entre 5,7 e 6,4 indicam pré-diabetes e maiores que 6,5% indicam diabetes e, acima de 7%, maior risco de desenvolver complicações diabéticas crônicas (SBD, SBPC-ML, SBEM e FENAD, 2017).

A neutrofilia na Covid-19 é um fator crítico por sinalizar que o paciente está em estado de inflamação severa pela tempestade de citocina. Essa tempestade é um estado hiperinflamatório devido à produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama IL-1B, IL-6, IL-12 e quimiocinas, como a CXCL10 e CL12. e quimiocinas (ANTONIO; IMPERADOR; JUNIOR; CHIN *et al.*, 2023). Clinicamente ela se apresenta com o paciente demonstrando redução da saturação de oxigênio abaixo de 94% ou taquipneia superior a 30 respirações/minuto, com proteína C reativa e ferritina elevadas no sangue. Assim, o presente artigo tem como objetivo revisar, na literatura especializada, os marcadores bioquímicos associados à Diabetes Mellitus tipo 2 (comorbidade) em pacientes com Covid-19, no intuito de auxiliar no prognóstico da evolução do quadro para internamento.

2. METODOLOGIA

O presente artigo é uma revisão sistemática da literatura acerca da situação de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que tiveram infecção com o SARS-CoV-2 (COVID-19), no que se refere às análises do perfil bioquímico e/ou de marcadores laboratoriais que possam ser associados a um desfecho clínico com maior severidade (Internação em UTI).

A revisão dos dados foi baseada no modelo proposto pelo PRISMA – Itens Recomendados para o Relato de Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement” – PRISMA). A pergunta investigativa utilizou o anagrama PICOS (anagrama do inglês, “Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study”) para o levantamento da busca bibliográfica e a análise dos artigos incluídos nesta revisão. A pergunta investigativa desse estudo foi: “Que marcadores bioquímicos/laboratoriais descritos na literatura podem ser relacionados ao agravamento do quadro clínico dos pacientes com Diabetes Mellitus tipo II que foram expostos à infecção pela COVID-19”?

2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os artigos foram selecionados dos bancos de dados PUBMED (NCBI), SCIELO e LILACS. Contudo, no período do estudo, apenas o PUBMED apresentou dados associados ao assunto de interesse. Foram incluídos no estudo, trabalhos que possuíssem as palavras-chave do estudo no título, no resumo ou corpo do texto, sendo elas baseadas nos descritores MESH/DECS, como na chave abaixo: “covid-19 and diabetes diagnostic biochem* neutrophil* NOT review”, resultando em 22 artigos. A busca foi, posteriormente, restringida com os seguintes filtros quanto aos tipos de estudo disponíveis na plataforma PUBMED: artigos clínicos observacionais; estudo cêntrico; estudo multicêntrico; estudo retrospectivo; estudo de prevalência.

2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos que fizessem correlações com outras comorbidades, como doenças plaquetárias; tireoidite subaguda; estudos relacionando, exclusivamente, exames de coagulação com a COVID-19; associados com mucormicose e síndrome de Cushing.

2.3. ANÁLISE DE VIÉS

Os artigos foram avaliados quanto a sua qualidade utilizando a ficha de avaliação crítica disponibilizada pelo Instituto Joanna Briggs (AROMATARIS; FERNANDEZ; GODFREY; HOLLY *et al.*, 2015), considerando o percentual de respostas “sim” para as 11 questões que compõem a ficha. Quanto maior o percentual, menor o risco de viés associado ao artigo.

2.4. ARTIGOS INCLUÍDOS E TABULAÇÃO DOS DADOS

Os artigos incluídos, a partir da seleção com base nos critérios de inclusão, foram listados em tabelas geradas no Microsoft Excel (versão 3210, do Microsoft 365), mantendo os seguintes dados: DOI, autoria, ano de publicação, país de estudo, marcadores analisados.

3. RESULTADOS

De todos os artigos incluídos, a quantidade de pacientes estudados varia de 26 a 1.276 e as idades entre 19 e 101 anos, entre os gêneros – tabela 1 (masculino e feminino).

Os marcadores laboratoriais possuem uma grande importância para o diagnóstico complementar, por representar o estado funcional do corpo humano associado a uma determinada condição. Com o intuito de obter resposta à pergunta investigativa, foram utilizados os seguintes marcadores: sódio, potássio, creatinina, LDH (lactato desidrogenase), HbA1C, glicose, vitamina D, ferro, ferritina, PCR (proteína C reativa), VHS (velocidade de hemossedimentação), taxa de filtração glomerular (eGFR), AST, ALT e níveis neutrofílicos.

Os neutrófilos (tabela 3) se encontravam alterados em diversos estudos (ALGUWAIHES; SABICO; HASANATO; AL-SOFIANI *et al.*, 2021; CARR; BENDAYAN; BEAN; STAMMERS *et al.*, 2021; CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022; IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021; KHOURSSAJI; CHAPELLE; EVENEPOEL; BELKHIR *et al.*, 2020; KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022; MARWAH; MARWAH; BLANN; MORRISSEY *et al.*, 2021; SHANKAR; NARASIMHAPPA; MUDDEGOWDA; SIDDAPPA *et al.*, 2021; ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021). Já (PANIMATHI; GURUSAMY; MAHALAKSHMI; RAMADEVI *et al.*, 2022), (INFANTE; PIERI; LUPISELLA; MOHAMAD *et al.*, 2023), (WANG; HU; YE; ZHAO *et al.*, 2020) e (SOLIMAN; PRABHAKARAN NAIR; AL MASALAMANI; DE SANCTIS *et al.*, 2020) encontraram valores normais desse marcador celular.

O sódio (tabela 2) no conjunto dos artigos avaliados foi pouco citado. Contudo, obteve valor com resultado indefinido maior do que 136 mmol/L (IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021), estando com valores na faixa de referência dos artigos de (CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022), (ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021) e (SHANKAR; NARASIMHAPPA; MUDDEGOWDA; SIDDAPPA *et al.*, 2021), sendo seu valor de referência de 136-145 mmol/L.

O potássio (tabela 2) também foi pouco citado nos trabalhos, mas (CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022) e (SHANKAR; NARASIMHAPPA; MUDDEGOWDA; SIDDAPPA *et al.*, 2021), relataram não encontrar diferença significativa nesse parâmetro (dentro dos valores de referência: entre 3,5 mEq/L e 5,1 mEq/L), enquanto (KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022) e (IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021), demonstraram valores indeterminados para esse mesmo marcador (>3,5mmol/L).

Quanto a creatinina (tabela 2), a maioria dos estudos relataram resultados dentro da faixa de referência, exceto o de (KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*,

2022) que apresentou uma creatinina acima do normal, bem como no estudo de (ALGUWAIHES; SABICO; HASANATO; AL-SOFIANI *et al.*, 2021) que descreveu um valor de creatinina acima de 90 $\mu\text{mol/L}$ (Valor de referência de 60 a 110 $\mu\text{mol/L}$ para homens e 45 a 90 $\mu\text{mol/L}$ para mulheres).

O LDH (tabela 2) apresentou-se aumentado em todas as referências, com (CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022), frisando que o grupo falecido obteve um maior valor de LDH na corrente sanguínea.

Na maioria dos artigos (CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022; KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022; SOLIMAN; PRABHAKARAN NAIR; AL MASALAMANI; DE SANCTIS *et al.*, 2020), a HbA1C (tabela 2) foi um dos marcadores que não apresentou uma variação significativa (IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021; ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021), os valores da HbA1C ultrapassaram o intervalo de referência em 2,8% e 5,7% a mais, levando-se em conta um valor de referência de até 6,5%.

No que se refere à glicose (tabela 2), o artigo de (ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021) relatou encontrar uma relação com a gravidade da COVID-19. O estudo de (IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021) evidenciou que uma glicose entre 11,1 e 27 mmol/L não foi relacionada com uma gravidade maior. Já no estudo de (PANIMATHI; GURUSAMY; MAHALAKSHMI; RAMADEVI *et al.*, 2022), pacientes com controle desordenado da glicose apresentavam associação com maior risco de morbidade (Valor de referência de 3,9 mmol/L a 6,1 mmol/L).

Os níveis de vitamina D (tabela 3), em todos os estudos vistos no conjunto de artigos dessa revisão, apresentaram resultados abaixo do valor de referência em relação à população normal (ALGUWAIHES; SABICO; HASANATO; AL-SOFIANI *et al.*, 2021; INFANTE; PIERI; LUPISELLA; MOHAMAD *et al.*, 2023).

O ferro (tabela 2), diferente da maioria dos marcadores, foi avaliado em apenas um estudo (KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022), mostrando valor de 35,5 $\mu\text{g/mL}$, sendo o intervalo tolerável para o marcador, de 50 - 75 $\mu\text{g/dL}$ (homens), 60–140 $\mu\text{g/dL}$ (mulheres), apresentando-se um pouco abaixo do nível de referência.

A ferritina (tabela 3), um potente marcador inflamatório, mostrou um valor consideravelmente acima do intervalo de referência em todos os estudos (ALGUWAIHES; SABICO; HASANATO; AL-SOFIANI *et al.*, 2021; CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022; KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022; PANIMATHI; GURUSAMY; MAHALAKSHMI; RAMADEVI *et al.*, 2022) e, entre eles, (KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022) constataram

um valor elevado em homens, um com nível aumentado em pessoas abaixo de 60 anos e outro com 92% (3,2 vezes maior) de aumento em relação aos valores normais.

Semelhante à ferritina, a PCR (proteína C reativa) (tabela 3), outro marcador inflamatório, mostrou aumento em todos os estudos, sendo esses, aumentos importantes, 93,40 mg/dL (ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021) a $100,3 \pm 99,6$ mg/L (IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021). Apenas no trabalho de (KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022), os autores notaram valores medianos em um grupo de pacientes mais velhos, de 8,7 mg/mL (Valores de referência: $< 0,3$ mg/dL ou < 1 mg/mL).

O VHS (tabela 3) mostrou-se presente em apenas dois trabalhos, sendo que no de (ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021), os autores obtiveram um valor acima da referência de 44mm/h, e no de (KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022), os autores verificaram variações de normal (2mm/h) a patológico (120mm/h), com ambos possuindo intervalos de referência até 15mm/h para homens e até 20mm/h para mulheres.

A taxa de filtração glomerular (tabela 3) se apresentou reduzida nos pacientes patológicos quando comparados com os sadios, com valores de $43,2 \pm 23,6$ mL/min/1,73 m² e < 60 mL/min/1,73 m², lembrando que os valores de referência são de acima de 90 mL/min/1,73m², para ambos os sexos (INFANTE; PIERI; LUPISELLA; MOHAMAD *et al.*, 2023; IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021).

As transaminases (tabela 3) variaram um pouco de acordo com os artigos. (ALGUWAIHES; SABICO; HASANATO; AL-SOFIANI *et al.*, 2021) relataram que a AST estava significativamente elevada em pacientes mais graves enquanto (CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022) relataram valores mais altos, sem especificar o quadro clínico dos pacientes. Já Shankar et al (2021), Khourssaji et al (2020) e Infante et al (2023) relataram resultados dentro da referência. Também no que se refere a alanina-aminotransferase, Chandnani et al (2022) relataram valores mais altos, sem especificar o quadro clínico, enquanto Shankar et al (2021), Khourssaji et al (2020) e Infante et al (2023) também relataram resultados dentro do limite da referência. Apenas Alguwaihes et al (2020) discordou um pouco dessa linha do ALT, encontrando um resultado acima de 65 U/L.

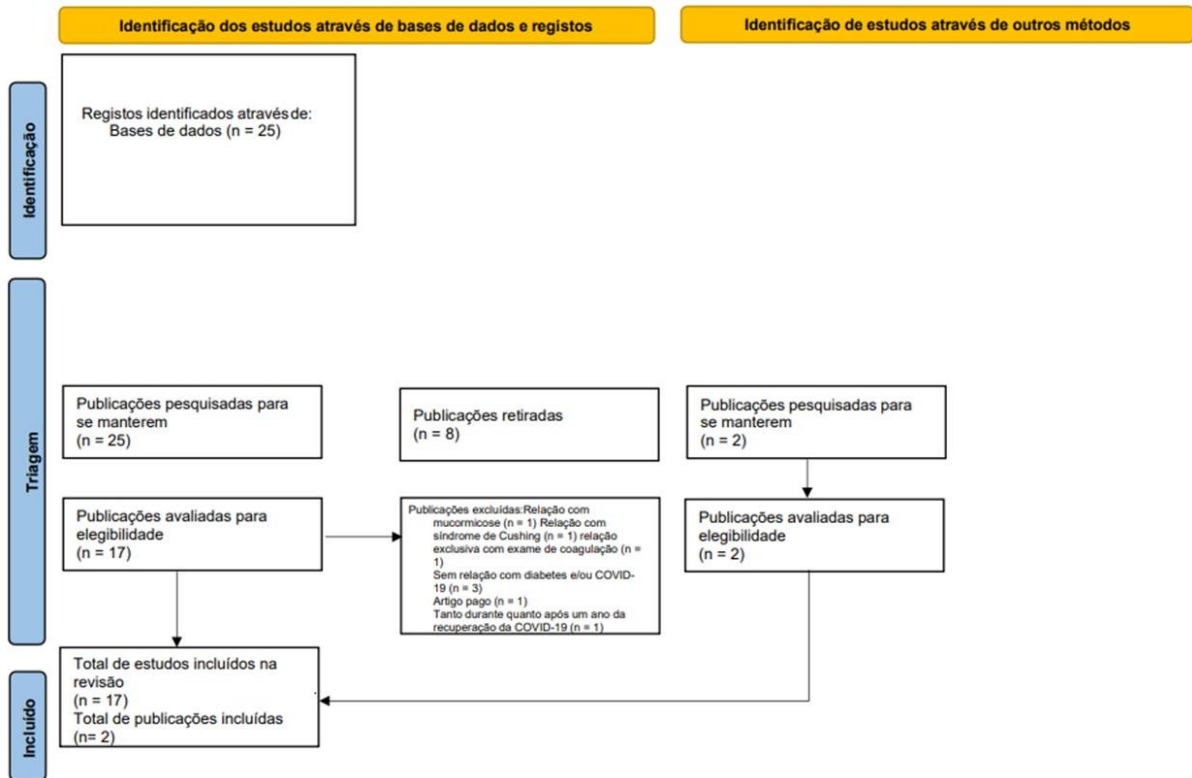


Figura 1: Fluxograma baseado no protocolo PRISMA.

Tabela 1 – Dados sobre o ano, país e número de pacientes coletados dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

DOI	AUTORES/ANO	PAÍS	QUANTIDADE PACIENTES
10.3390/clinpract12020021	Kumar et al, 2022	Tamil Nadu, Índia do Sul	87
10.1016/j.diabres.2021.108955	Iqbal et al, 2021	Inglaterra	505
10.1186/s12933-020-01184-4	Alguwaihes et al, 2020	Riyadh, Arábia Saudita	439
10.4103/ijmr.ijmr_1468_21	Chandnani et al, 2022	Mumbai, Índia	3280
10.7759/cureus.22076	Panimathi et al, 2022	Chicago, Illinois	1000
10.1155/2021/8812304	Zhang et al, 2021	Wuhan, China	460
10.4103/1319-2442.336770	Mythri et al, 2021	Carolina do Norte, EUA	90
10.1515/cclm-2020-0626	Khourssaji et al, 2020	Califórnia, EUA	50
10.1080/03007995.2023.2177380	Infante et al, 2023	Reino Unido	74
10.1097/MD.00000000000021547	Wang et al, 2020	Wuhan, China	26
10.1186/s12916-020-01893-3	Carr et al, 2021	Sudeste de Londres	1276
10.1111/ijlh.13538	Marwah et al, 2021	Reino Unido	445
https://doi.org/10.23750/abm.v9i1i3.10214	Soliman et al, 2020	Catar	303

Tabela 2 – Dados sobre os marcadores bioquímicos coletados dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

DOI	AUTORES	Na	K	Fe	FERRITINA	CREATININA	LDH	HbA1c	GLICOSE
10.3390/clinpract12020021	Kumar et al, 2022	-	-	35.5 µg/mL	204 ng/mL	-	-	-	-
10.1016/j.diabres.2021.108955	Iqbal et al, 2021	>136 mmol/L	3,5 mmol/L	-	-	-	-	-	entre 14.1 mmol/L and 20 mmol/L
10.1186/s12933-020-01184-4	Alguwaihes et al, 2020	Aumentado	-	-	Aumentado	> 90 µmol/l	-	≥ 6.5	não associado á mortalidade
10.4103/ijmr.ijmr_1468_21	Chandnani et al, 2022	Baixo	Baixo	-	890.00 ng/mL	1,20 umol/L	749 U/L	baixo	-
10.7759/cureus.22076	Panimathi et al, 2022	136.3 ± 5.9	4.4 ± 0.6	Alterado	303.5 ± 339.2 ng/mL	1.0 ± 0.7	-	-	-
10.1155/2021/8812304	Zhang et al, 2021	-	-	-	-	-	-	5,5 a 12,2%	-
10.4103/1319-2442.336770	Mythri et al, 2021	Normal	Normal	-	-	Normal	Aumentado	-	-
10.1515/cclm-2020-0626	Khourssaji et al,2020	-	-	-	Aumentado 3,2 vezes	Normal	-	Aumentado	-
10.1080/03007995.2023.2177380	Infante et a, 2023	Normal	Normal	-	-	Normal	-	-	166 mg/dL
10.1097/MD.0000000000021547	Wang et al, 2020	-	-	-	-	-	-	-	-
10.1186/s12916-020-01893-3	Carr et al, 2021	-	-	-	>300 ng/mL	-	-	-	-
10.1111/ijlh.13538	Marwah et al, 2021	>146 mmol/L	<3.5 mmol/L	-	-	>133 mmol/L	>5 U/L	>7,4%	-
doi.org/10.23750/abm.v9i1i3.10214	Soliman et al, 2020	-	-	-	-	-	-	Normal	Normal

Tabela 3 – Dados sobre os neutrófilos, vitamina D e marcadores inflamatórios coletados dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

DOI	AUTORES	NEUTRÓFILOS	VITAMINA D	FERRITINA	PCR	VHS	eGFR	AST	ALT
10.3390/clinpract12020021	Kumar et al, 2022	Aumentado	-	204 ng/mL	8.7 mg/mL	-	-	-	-
10.1016/j.diabres.2021.108955	Iqbal et al, 2021	Aumentado	-	-	-	-	43.2 ± 23.6 mL/min/1.73 m2	-	-
10.1186/s12933-020-01184-4	Alguwaihes et al, 2020	Aumentado	< 50 nmol/l	Aumentado	Aumentado	-	-	alto	> 65 U/L
10.4103/ijmr.ijmr_1468_21	Chandnani et al, 2022	Aumentado	-	890.00 ng/mL	108	-	-	67 U/L	61 U/L
10.7759/cureus.22076	Panimathi et al, 2022	Normal	-	303.5 ± 339.2 ng/mL	54.6 ± 75.1 mg/L	Alterado	-	-	-
10.1155/2021/8812304	Zhang et al, 2021	Aumentado	-	-	93,40 mg/L	44,0 mm/h	-	-	-
10.4103/1319-2442.336770	Mythri et al, 2021	Aumentado	-	-	-	-	-	-	-
10.1515/cclm-2020-0626	Khourssaji et al,2020	Aumentado	-	Aumentado 3,2 vezes	Aumentado 17,6 vezes	-	-	Normal	Normal
10.1080/03007995.2023.2177380	Infante et a, 2023	Normal	Baixo	-	Aumentado	-	43,2 ± 23,6 mL/min/1,73 m2	Normal	Normal
10.1097/MD.0000000000021547	Wang et al, 2020	Normal	-	-	-	-	-	Normal	Normal
10.1186/s12916-020-01893-3	Carr et al, 2021	Aumentado	-	>300 ng/mL	-	-	-	-	-
10.1111/ijlh.13538	Marwah et al, 2021	Aumentado	-	-	-	-	-	-	>41 U/L
doi.org/10.23750/abm.v9i1i3.10214	Soliman et al, 2020	Normal	-	-	-	-	-	-	-

6. DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma doença sistêmica, ou seja, atinge a maioria, senão todos os órgãos do corpo, reforçando ainda mais a importância desse trabalho em estudar as principais enzimas e marcadores que abrangem as principais partes do sistema corporal.

Dos 15 marcadores estudados, a lactato desidrogenase (LDH) e manteve acima dos limites de referência em todos os estudos realizados, podendo estar sinalizando a lesão de diversos órgãos, como miocárdio, baço, pâncreas, músculo esquelético, pulmão e hemácias. Os neutrófilos se mantiveram alterados na grande maioria dos estudos. A PCR, também encontrada em níveis elevados em todos os estudos, sinalizando um nível de inflamação por conta da doença. O LDH aumentado pode também indicar um dano no fígado, porém, como citado mais a frente, as transaminases não foram afetadas, indicando uma necessidade de estudos mais profundos.

O neutrófilo é uma célula muito importante para os processos infecciosos por ser um dos leucócitos que aparecem com mais rapidez, no sistema imune inato, em processos infecciosos virais e bacterianos, sendo ela uma célula com função e capacidade fagocítica, tornando assim, um sinalizador importante para talvez levar ao prognóstico do paciente em relação à maior probabilidade de levar o mesmo ao internamento, devido ao relato de aumento na maioria dos estudos (ALGUWAIHES; SABICO; HASANATO; AL-SOFIANI *et al.*, 2021; CARR; BENDAYAN; BEAN; STAMMERS *et al.*, 2021; CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022; IQBAL; GREIG; ARSHAD; JULIAN *et al.*, 2021; KHOURSSAJI; CHAPELLE; EVENEPOEL; BELKHIR *et al.*, 2020; KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022; MARWAH; MARWAH; BLANN; MORRISSEY *et al.*, 2021; SHANKAR; NARASIMHAPPA; MUDDEGOWDA; SIDDAPPA *et al.*, 2021; ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021).

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado, sendo transcrita com a ajuda da interleucina-6. A PCR tem função importante no reconhecimento e eliminação de patógenos e células danificadas, ajudando a ativar o sistema complemento e células fagocíticas.

A PCR também tem mostrado valores significativamente alterados nos estudos de Kumar *et al.* (2022), Iqbal *et al.* (2021), Zhang *et al.* (2021) e Infante *et al.* (2023), indicando que pacientes nessa condição clínica tem um risco relativamente mais alto para a piora do quadro, proporcionalmente equivalente à quantidade de proteína C

reativa dosada no soro, sendo um outro marcador promissor no diagnóstico e avaliação mais acurada para a possibilidade de internamento em UTI do paciente diabético infectado.

Seguindo com os marcadores associáveis a pergunta investigativa, o VHS, apesar de ter sido pouco discutido nos artigos avaliados, apresentou-se com valores alterados, sendo um variando de 2mm/h (normal) a 120mm/h (patológico), segundo Kumar et al (2022) e outro em um estudo de Zhang et al (2021), relatando valores um pouco acima da referência, 44mm/h. Assim, os artigos avaliados ressaltam que os marcadores promissores para o prognóstico da comorbidade avaliada, são aqueles associados à inflamação, indicando a possível aplicação destes exames laboratoriais na avaliação da progressão ao internamento, já que os valores de referência são de até 15 mm/h para homens e 20 mm/h para mulheres.

Um marcador pouco usado para avaliar processos inflamatórios, mas que esteve presente na literatura dessa revisão, foi a vitamina D, que se mostrou com valores abaixo da referência segundo o estudo de Alguwaihes et al (2020) e Infante et al (2023), sem que nenhum deles especificasse valores, o que talvez esteja associado não à condição sérica dos pacientes, mas sim, pelo isolamento social que os pacientes se encontram, não se expondo ao sol, ou expondo-se por um tempo abaixo do necessário para obter níveis de vitamina D ideais no corpo. De qualquer forma, a vitamina D também tem funções no controle do sistema imune, entre outros papéis importantes, evitando reações intensas, apresentando uma função anti-inflamatória, segundo Yisak et al (2021). Assim, mais estudos serão necessários para se delinear uma conclusão sobre seu papel.

Referindo-se ao último marcador com maior probabilidade de avaliar, talvez corretamente, a gravidade do paciente para internação, a ferritina, que também se refere à inflamação, é um marcador confirmatório da hipótese de que esses principais marcadores bioquímicos, sendo mais específicos aqueles que estão atrelados à inflamação, de que a COVID-19 seja uma doença que dispare a quantidade de proteínas desse processo. Esse marcador, por se mostrar frequentemente alterado em todos os pacientes de todos os artigos, como no trabalho de Kumar et al (2022), resultando em idosos tendo um pouco menos de ferritina sérica com valor de 201 ng/mL e pessoas normais possuírem mais, segundo Chandnani et al (2022) e Panimathi et al (2022), com nenhum deles citando valor dos resultados, o que reforça que pessoas saudáveis possuem maior capacidade de responder imunologicamente a uma infecção, assim, apresentando maiores concentrações de fatores inflamatórios.

Entre os marcadores que não foram associáveis diretamente pelos estudos avaliados, nesse parágrafo mais especificamente, os marcadores da comorbidade dos pacientes nos artigos avaliados, a hemoglobina glicada apresentou níveis aumentados nos pacientes (CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022; KUMAR; HANUMANRAM; SUTHAKARAN; MOHANAN *et al.*, 2022; SOLIMAN; PRABHAKARAN NAIR; AL MASALAMANI; DE SANCTIS *et al.*, 2020; ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021) devido à diabetes Mellitus tipo 2. Os estudos de Panimathi et al (2022), Zhang et al (2021) e Infante et al (2023) mostraram relação com maior gravidade da COVID-19, sendo assim, a comorbidade, diabetes Mellitus tipo 2, parece influenciar na liberação de marcadores inflamatórios, dando uma resposta exacerbada contra o vírus, gerando os danos causados pelo vírus e acarretando aumento dos fatores mencionados anteriormente.

Quanto aos marcadores que apresentaram menor associação objetiva com a pergunta investigativa, ferro sérico foi citado por Kumar et al (2022) com valor de 35 µg/mL, não nos permitindo avaliar com confiança esses resultados. Com base no desfecho encontrado nos estudos desse marcador, parece haver uma diminuição do resultado em apenas um artigo revisado nesse trabalho. Logo, necessita-se de mais estudos com número maior de pacientes com a comorbidade DM2 infectados por COVID-19 para uma análise com confiança dos resultados, para permitir relacionar os níveis de ferro no soro com uma maior probabilidade de internamento em UTI, lembrando que os valores de referência para homens estão entre 75 e 150 µg/dL (13–27 micromol/L) enquanto, para mulheres, estão entre 60 e 140 µg/dL (11–25 micromol/L).

O sódio e o potássio também não puderam ser associados com o aumento de internamentos em UTI gerados pela comorbidade nos pacientes pois, nas análises do sódio, todos os pacientes se mantiveram dentro dos níveis normais (CHANDNANI; JAIN; NAWGHARE; DEBNATH *et al.*, 2022; ZHANG; LI; XU; HE *et al.*, 2021) com apenas um deles apresentando nível alto, porém os autores não especificaram o valor (>136mmol/L), fato em concordância com Iqbal et al (2021), enquanto no potássio, os valores também se apresentaram não significativos nos estudos de Chandnani et al (2022), Kumar et al (2022) e Iqbal et al (2021), os quais apresentaram valores indeterminados (>3,5mmol/L) e ambos os marcadores foram pouco referidos em estudos. Isso nos leva a crer que os dois podem estar relacionados a uma condição externa aos efeitos da infecção em pacientes diabéticos como, por exemplo, a alimentação antes da coleta, desidratação, entre outros. Os valores de referência

para o sódio são entre 137 e 145 mmol/L, enquanto para o potássio são entre 3,6 e 5,2 mmol/L).

Já com relação à creatinina e a taxa de filtração glomerular, a primeira se apresentou normal nos estudos de Khourssaji et al (2020) e Mythri et al (2021) sem valores especificados, enquanto anormais nos estudos de Kumar et al (2022). Alguwaihes et al (2020) com o primeiro autor não especificando e o segundo autor mostrando valor indeterminado de $>90 \mu\text{mol/L}$, porém não dá pra afirmar que a creatinina seja um marcador promissor pelo fato de no artigo não estar especificando se os marcadores já estavam elevados antes mesmos desses pacientes falecerem, quando já estavam internados, ou se os marcadores aumentaram quando eles ainda não estavam na condição de internamento. A contradição da creatinina foi o nível da taxa de filtração glomerular que indicou ser menor em pacientes patológicos, como diz os estudos de Iqbal et al.,(2021) e Infante et al.,(2023) sendo que ambos os marcadores possuem função parecida, a de avaliar a taxa de filtração glomerular, mostrando que é um marcador que não deve ser utilizado.

Por último, as transaminases precisam ser melhores e mais amplamente estudadas pois, no estudo de Alguwaihes et al (2020), os relatos indicam níveis da AST maiores em pacientes mais graves. A ALT avaliada no artigo de Alguwaihes et al (2020) indicou uma taxa elevada, com valor indicado como $>65 \text{ U/L}$ e no estudo de Chandnani et al (2022) os autores encontraram o valor de 51 U/L . O valor de referência para a AST é, para homens, de até 38 U/L e, para mulheres, até 32 U/L . Já para a ALT, os valores são, para homens, de até 41 U/L , enquanto para mulheres, é de até 31 U/L .

7. CONCLUSÃO

A partir dos resultados avaliados dos diferentes artigos estudados nessa revisão sistemática, conclui-se que os principais marcadores de processos inflamatórios, entre eles, a ferritina e a proteína C reativa, e o marcador de lesão celular, o LDH, conjuntamente, possuem um importante papel diagnóstico e prognóstico na COVID-19. Nesta revisão, podemos averiguar que, quando associados, os valores da PCR e da ferritina sérica são diretamente proporcionais ao estado clínico do paciente, sendo assim, quanto mais dano celular ou quanto mais inflamação há no paciente maiores serão as detecções destes marcadores moleculares, inferindo assim, uma maior gravidade ao quadro desse paciente que, por sua vez, indica uma maior possibilidade de que ele tenha a necessidade de ser levado

para uma UTI. A quantificação aumentada de neutrófilos também se apresentou como um indicador da possibilidade do quadro dos pacientes evoluírem para a necessidade de internação em UTI. Já no que se refere ao VHS, esse marcador não foi muito utilizado nos estudos e, quando citado, seus resultados são muito variados, não permitindo a utilização dos seus resultados para o prognóstico assertivo para os pacientes comórbidos. Constatou-se também que alguns marcadores não apresentaram confirmação diagnóstica ou prognóstica associável que permita confirmar uma relação entre a quantidade sérica deles e uma maior probabilidade de levar o paciente à UTI, como, por exemplo, a vitamina D, o sódio, o potássio, o ferro, a creatinina, a taxa de filtração glomerular e as transaminases. Muito embora, eles não tenham obrigatoriamente que se tornar biomarcadores diagnósticos/prognósticos na COVID-19.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse de qualquer tipo, incluindo político e/ou financeiro, associado com patentes ou declarações de propriedade intelectual ou de qualquer outra finalidade.

COLABORADORES

T. Oliveira de Almeida Rego contribuiu com o desenho do estudo, coleta dos dados, análise, interpretação e escrita. A. Costa de Alcântara contribuiu com o desenho do estudo, a interpretação, escrita e revisão geral.

INFORMAÇÃO ADICIONAL

ORCID: Thiago Oliveira de Almeida Rego (0009-0002-8993-4581); Adriano Costa de Alcântara (0000-0003-0115-4987).

8. REFERÊNCIAS

ALGUWAIHES, A. M.; SABICO, S.; HASANATO, R.; AL-SOFIANI, M. E. et al. Severe vitamin D deficiency is not related to SARS-CoV-2 infection but may increase mortality risk in hospitalized adults: a retrospective case-control study in an Arab Gulf country. *Aging Clin Exp Res*, 33, n. 5, p. 1415-1422, May 2021.

ANTONIO, M. V. D. N.; IMPERADOR, C. H. L.; JUNIOR, C. R. E.; CHIN, C. M. et al. Vista do Tempestade de citocinas na COVID-19. São José do Rio Preto, São Paulo, 2023. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/255/234>. Acesso em: 2023-10-19.

AROMATARIS, E.; FERNANDEZ, R.; GODFREY, C. M.; HOLLY, C. et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*, 13, n. 3, p. 132-140, Sep 2015.

CARR, E.; BENDAYAN, R.; BEAN, D.; STAMMERS, M. et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med*, 19, n. 1, p. 23, Jan 21 2021.

CHANDNANI, S. J.; JAIN, S.; NAWGHARE, P.; DEBNATH, P. et al. Pattern of liver function test variations in COVID-19 infection & its clinical significance: A study from a dedicated COVID-19 tertiary care centre from India. *Indian J Med Res*, 156, n. 3, p. 484-499, Sep 2022.

CIOTTI, M.; CICOZZI, M.; TERRINONI, A.; JIANG, W. C. et al. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 57, n. 6, p. 365-388, Sep 2020.

DUARTE, P. M. COVID-19: Origem do novo coronavirus/ COVID-19: Origin of the new coronavirus. *Brazilian Journal of Health Review*, 3, n. 2, p. 3585-3590, 04/24 2020.

HURTADO, M. D.; VELLA, A. What is type 2 diabetes? *Medicine*, 47, n. 1, p. 10-15, 2019.

INFANTE, M.; PIERI, M.; LUPISELLA, S.; MOHAMAD, A. et al. Admission eGFR predicts in-hospital mortality independently of admission glycemia and C-peptide in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19. *Curr Med Res Opin*, 39, n. 4, p. 505-516, Apr 2023.

IQBAL, A.; GREIG, M.; ARSHAD, M. F.; JULIAN, T. H. et al. Higher admission activated partial thromboplastin time, neutrophil-lymphocyte ratio, serum sodium, and anticoagulant use predict in-hospital COVID-19 mortality in people with Diabetes: Findings from Two University Hospitals in the U.K. *Diabetes Res Clin Pract*, 178, p. 108955, Aug 2021.

KHOURSSAJI, M.; CHAPELLE, V.; EVENEPOEL, A.; BELKHIR, L. et al. A biological profile for diagnosis and outcome of COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*, 58, n. 12, p. 2141-2150, Oct 15 2020.

KUMAR, D. S.; HANUMANRAM, G.; SUTHAKARAN, P. K.; MOHANAN, J. et al. Extracellular Oxidative Stress Markers in COVID-19 Patients with Diabetes as Co-Morbidity. *Clin Pract*, 12, n. 2, p. 168-176, Feb 28 2022.

MARWAH, M.; MARWAH, S.; BLANN, A.; MORRISSEY, H. et al. Analysis of laboratory blood parameter results for patients diagnosed with COVID-19, from all ethnic group populations: A single centre study. *Int J Lab Hematol*, 43, n. 5, p. 1243-1251, Oct 2021.

MUKHERJEE, J. J.; GANGOPADHYAY, K. K.; RAY, S. Management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8, n. 8, p. 666, Aug 2020.

PANIMATHI, R.; GURUSAMY, E.; MAHALAKSHMI, S.; RAMADEVI, K. et al. Impact of COVID-19 on Renal Function: A Multivariate Analysis of Biochemical and Immunological Markers in Patients. *Cureus*, 14, n. 2, p. e22076, Feb 2022.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023. Disponível em: <https://diabetes.org.br/>.

SHANKAR, M.; NARASIMHAPPA, S.; MUDDEGOWDA, M. K.; SIDDAPPA, M. N. et al. Coronavirus Disease 2019 and Chronic Kidney Disease - A Clinical Observational Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 32, n. 3, p. 744-753, 2021.

SOLIMAN, A. T.; PRABHAKARAN NAIR, A.; AL MASALAMANI, M. S.; DE SANCTIS, V. et al. Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes mellitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: A comparative study. *Acta Biomed*, 91, n. 3, p. e2020010, Sep 07 2020.

WANG, Y.; HU, M.; YE, G.; ZHAO, Y. et al. Clinical characteristics of patients with uremia undergoing maintenance hemodialysis complicated with COVID-19. *Medicine (Baltimore)*, 99, n. 32, p. e21547, Aug 07 2020.

XAVIER, A. R.; SILVA, J. S.; ALMEIDA, J. P. C. L.; CONCEIÇÃO, J. F. F. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 56, 2020 2020.

ZHANG, W.; LI, C.; XU, Y.; HE, B. et al. Hyperglycemia and Correlated High Levels of Inflammation Have a Positive Relationship with the Severity of Coronavirus Disease 2019. *Mediators Inflamm*, 2021, p. 8812304, 2021.

Proposta de submissão

Revista: CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA

Regras para Submissão:

Passo a Passo

Processo de submissão online

1.1. Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS).

1.2. Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: cadernos@fiocruz.br.

1.3. Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4. Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

Envio do artigo

2.1. A submissão online é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor deve acessar a “Central de Autor” e selecionar o link “Submeta um novo artigo”.

2.2. A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP.

O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

2.3. Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

2.4. O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

2.5. O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

2.6. As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

2.7. **Resumo.** Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados.

2.8. **Agradecimentos.** Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

2.9. Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

2.10. Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

2.11. O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC ou DOCX (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

2.12. O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos, quadros e tabelas).

2.13. **Equações e Fórmulas.** As equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

2.14. Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos, quadros e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

2.15. **Ilustrações.** O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 da Instrução para Autores (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos, quadros e tabelas).

2.16. Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

2.17. **Quadros.** Destinam-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Devem ser submetidos em arquivo texto: DOC ou DOCX (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). Os Quadros devem ser numerados (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado do Quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula. Os Quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte Times New Roman tamanho 9.

2.18. **Tabelas.** Destinam-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As Tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte Times New Roman tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC ou DOCX (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As Tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto e citadas no corpo do mesmo. Cada dado da

Tabela deve ser inserido em uma célula separadamente e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

2.19. Figuras. Os seguintes tipos de Figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas e fluxogramas.

2.19.1. As Figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Os gráficos de linhas, dispersão (XY), histograma (Pareto), radar e outros similares, que contenham elementos gráficos (círculo, quadrado, triângulo, losango etc), devem optar por apenas um elemento gráfico, diferenciado somente por cores.

Os gráficos de linhas, de dispersão (XY), de histograma (Pareto), de radar e outros similares; que contenham elementos gráficos (círculo, quadrado, triângulo, losango etc); devem optar por apenas um elemento gráfico, diferenciado somente por cores.

As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format), BMP (Bitmap), JPEG (Joint Photographic Experts Group) ou PNG (Portable Network Graphic). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial, e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC ou DOCX (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

Em separado, os autores devem enviar o arquivo (DOC, DOCX, RTF, ODT, TXT) com todos os textos que compõe as Figuras.

Observações:

O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

Mapas e gráficos gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

O tamanho máximo para quadros e tabelas deve permitir o enquadramento em página de tamanho A4 (até 17cm de largura), com margens laterais direita e esquerda de 2cm, com fonte de tamanho 9 ou maior.

As Figuras devem permitir o enquadramento em página de tamanho A4 (até 17cm de largura), com margens laterais direita e esquerda de 2cm.

O arquivo de cada Figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido.

2.20. CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (figuras e/ou quadros e/ou tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras. Figuras compostas são contabilizadas separadamente; cada ilustração é considerada uma Figura.

2.21. Material Suplementar: CSP aceita a submissão de material suplementar – textos, figuras, imagens e vídeos – como complemento às informações apresentadas no texto, que será avaliado em conjunto com todo o material submetido. Para a publicação, todo o conteúdo do material

suplementar é de responsabilidade dos autores. Não será formatado e nem feita revisão de idioma e/ou tradução.

2.22. Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

2.23. Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP por meio do e-mail: cadernos@fiocruz.br.

Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

3.1. O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

Envio de novas versões do artigo

4.1. Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o link “Submeter nova versão”.

Prova de prelo

5.1. A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site.

5.2. Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o link do sistema, utilizando login e senha já cadastrados em nosso site. Os arquivos estarão disponíveis na aba “Documentos”. Seguindo o passo a passo:

5.2.1. Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições);

5.2.2. Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

5.2.3. Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica);

5.2.4. As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O upload de cada documento deverá ser feito no espaço referente a cada autor(a);

5.2.5. Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1. A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções;

5.2.5.2. Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF;

5.2.5.3. As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3. As Declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema [<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/ acesso/login>] no prazo de 72 horas.

Forma e preparação de manuscritos

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. ([leia mais](#)).

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1. Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras);

1.2. Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3. Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;

1.4. Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO; as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês ([leia mais](#)) ([Editorial 37\(4\)](#));

1.5. Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras ([leia mais](#));

1.6. [Questões Metodológicas](#): artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);

1.7. Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: [artigo de pesquisa etiológica](#) na epidemiologia ([Editorial 37\(5\)](#)) e artigo utilizando [metodologia qualitativa](#);

1.8. Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);

1.9. Cartas: comentário a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.400 palavras);

1.10. Resenhas: Análise crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As resenhas devem conter título e referências bibliográficas. A resenha contempla uma análise da obra no conjunto de um campo em que a mesma está situada, não se restringe a uma apresentação de seu conteúdo, quando obra única, ou de seus capítulos, quando uma obra organizada. O esforço é contribuir com a análise de limites e contribuições, por isto podem ser necessários acionamentos a autores e cenários políticos para produzir a análise, a crítica e a apresentação da obra. O foco em seus principais conceitos, categorias e análises pode ser um caminho desejável para a contribuição da resenha como uma análise crítica, leia o [Editorial 37\(10\)](#).

Obs: A política editorial de CSP é apresentada por meio dos editoriais. Recomendamos fortemente a leitura dos seguintes textos: [Editorial 29\(11\)](#), [Editorial 32\(1\)](#) e [Editorial 32\(3\)](#).

2. Normas para envio de artigos

2.1. CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2. Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3. Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4. Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5. A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 2.12 (Passo a Passo).

2.6. Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

2.7. Serão aceitos artigos depositados em servidor de *preprint*, previamente à submissão a CSP ou durante o processo de avaliação por pares. É necessário que o autor informe o nome do servidor e o DOI atribuído ao artigo por meio de formulário específico (contatar cadernos@fiocruz.br). NÃO recomendamos a publicação em servidor de *preprint* de artigo já aprovado.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1. Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2. Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3. As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

[Australian New Zealand Clinical Trials Registry \(ANZCTR\)](#)

[ClinicalTrials.gov](#)

[International Standard Randomised Controlled Trial Number \(ISRCTN\)](#)

[Netherlands Trial Register \(NTR\)](#)

[UMIN Clinical Trials Registry \(UMIN-CTR\)](#)

[WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#)

4. Fontes de financiamento

4.1. Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2. Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1. Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1. Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2. Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3. Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4. Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação CSP o direito de primeira publicação, conforme a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY (CC-BY).

6.5. Recomendamos a leitura do [Editorial 34\(11\)](#) que aborda as normas e políticas quanto à autoria de artigos científicos em CSP.

7. Agradecimentos

7.1. Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios de coautoria.

8. Referências

8.1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos [Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#). Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página

8.2. Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3. No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1. Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1. A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2. Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3. Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4. CSP é filiado ao [COPE](#) (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia [Editorial 34\(1\)](#) e [Editorial 38\(1\)](#).

10.5. O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.