

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**ÍLEN FERREIRA COSTA**

**Achados oculares em pacientes recuperados da COVID-19**

**RIBEIRÃO PRETO  
2023**

**ÍLEN FERREIRA COSTA**

## **Achados oculares em pacientes recuperados da COVID-19**

### **Versão corrigida**

Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

**Orientadora:** Profa. Dra. Rosalia Maria Simões Antunes-Foschini

**RIBEIRÃO PRETO**

**2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

### FICHA CATALOGRÁFICA

Costa, Ílen Ferreira

Achados oculares em pacientes recuperados da COVID-19. / Ílen Ferreira Costa; orientadora; orientadora Rosalia Maria Simões Antunes-Foschini. - Ribeirão Preto, 2023.

74f.: 3il.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

1. Oftalmologia. 2. COVID-19. 3. Síndrome pós-COVID.  
4. Oftalmopatias. 5. Síndromes do olho seco. 6. Doenças retinianas.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Aluno:** COSTA, Ílen Ferreira

**Título:** Achados oculares em pacientes recuperados da COVID-19

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Área de Concentração:** Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_

## ***Dedicatória***

*Aos meus pais Ricardo e Neli, pelo apoio diário e amor incondicional, sem eles nada seria possível.*

*Ao meu namorado Paulo, que me ajudou nos momentos de estresse durante este processo. Obrigada por tornar tudo mais fácil.*

*Com gratidão, dedico este trabalho a Deus. Devo a Ele tudo o que sou.*

## ***Agradecimentos***

**À Profa. Dra. Rosália Antunes-Foschini**, pela preciosa orientação, pelo estímulo e apoio concedidos. Um exemplo como professora, pesquisadora e pessoa.

**Aos Profs. Drs. Rodrigo Jorge, Dr. Eduardo Melani Rocha e Valdes Roberto Bollela**, pelas orientações e sugestões no decorrer do projeto.

**Ao Professor Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues e Dra. Livia Pimenta Bonifácio**, da Equipe de Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas de da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pelo auxílio, pelas informações e orientações.

**À Equipe de Exames do Hospital das Clínicas de da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**, pelo auxílio e carinho.

**A todos os pacientes do Projeto RECOVIDA do Setor de Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas de da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**, que muito me ensinaram.

**Aos colegas médicos, enfermeiros e funcionários do Ambulatório de Oftalmologia e da Secretaria do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP**, pelo apoio.

**A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste estudo,**

**Minha eterna gratidão!**

## ***Apoio Financeiro***

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, cujo apoio financeiro foi imprescindível para a execução deste projeto.*

***Resumo***

---



---

COSTA, I. F. **Achados oculares em pacientes recuperados da COVID-19.** 2023. 74f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Introdução:** A COVID-19 é uma doença nova, surgida na China no final de 2019, tornando-se uma pandemia em 2020. Ainda não se conheciam os efeitos dessa doença sobre o sistema visual em pacientes recuperados da fase aguda. **Objetivos:** Descrever os achados oftalmológicos em pacientes recuperados da COVID-19. **Pacientes e Métodos:** Pacientes que se recuperaram da fase aguda da COVID-19, em seguimento ambulatorial pós-COVID, foram convidados a participar do estudo e passaram por avaliação oftalmológica completa, incluindo acuidade visual (AV) em logMAR, refratometria, biomicroscopia, coloração com fluoresceína tópica, tempo de ruptura do filme lacrimal, teste de Schirmer, tonometria, oftalmoscopia indireta, retinografia colorida e avaliação da arquitetura retiniana usando OCT. Foram coletados dados sociodemográficos e histórico médico. Os pacientes foram classificados, de acordo com a gravidade das manifestações clínicas na fase aguda da doença, em doença leve a moderada, grave e crítica. Um questionário para avaliar a qualidade de vida (WHOQOL-bref) foi aplicado. Este estudo esteve aninhado em outro estudo de coorte prospectivo, denominado RECOVIDA. **Resultados:** Foram avaliados 95 pacientes (190 olhos),  $100 \pm 44$  dias após o início dos sintomas, com duração média de hospitalização de  $17 \pm 14$  dias. Hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e dislipidemia foram as comorbidades mais frequentes. Dez pacientes (10,5%) apresentaram doença leve a moderada, 46 (48,4%) grave e 39 (41,1%) crítica. A mediana (intervalos interquartis (IQR)) da AV apresentada foi de 0,1 (0-0,2) e melhor AV corrigida 0 (0-0,1). A biomicroscopia do segmento anterior não apresentou alterações, exceto doença do olho seco em 26,3% dos pacientes. Houve associação significativa entre os resultados da autoavaliação da qualidade de vida (p-value 0,014) e da saúde (p-value 0,001) em relação à história de olho seco e/ou presença de sintomas graves. A média  $\pm$  desvio padrão (DP) da pressão intraocular (PIO) no grupo crítico ( $14,36 \pm 2,08$  mmHg) não foi diferente da observada nos grupos grave ( $13,76 \pm 3,11$  mmHg) e leve a moderado ( $12,60 \pm 2,28$  mmHg). A retinopatia diabética foi observada em 12,6% e dois pacientes (três olhos) do grupo crítico apresentaram discretos pontos branco-amarelados no polo posterior, levando a alterações hiporreflexivas ao nível do EPR, segmento externo e da camada elipsoide. **Conclusões:** Este estudo identificou maior frequência da doença do olho seco e associação da história de olho seco e/ou sintomas graves com a piora de como a pessoa percebe sua qualidade de vida e sua saúde. Foram encontradas alterações benignas discretas da retina externa aproximadamente 80 dias após a fase aguda da COVID-19.

**Palavras-chave:** Oftalmologia. COVID-19. Síndrome pós-COVID. Oftalmopatias. Síndromes do olho seco. Doenças retinianas.

*Abstract*

---

COSTA, I. F. **Ocular findings among patients surviving COVID-19.** 2023. 74f. Dissertation (Master's Degree) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

**Introduction:** COVID-19 is a new disease that emerged in China at the end of 2019, becoming a pandemic in 2020. The effects of this disease on the visual system in patients recovered from the acute phase were not yet known. **Objectives:** To describe the ophthalmological findings in patients recovered from COVID-19. **Patients and Methods:** Patients who recovered from the acute phase of COVID-19, in post-COVID outpatient follow-up, were invited to participate in the study and underwent a complete ophthalmological evaluation, including visual acuity (VA) in logMAR, refractometry, biomicroscopy, topical fluorescein staining, tear breakup time, Schirmer's test, tonometry, indirect ophthalmoscopy, color retinography, and evaluation of retinal architecture using optical coherence tomography (OCT). Sociodemographic data and medical history were collected. According to the severity of clinical manifestations in the acute phase of the disease, the patients were classified into mild to moderate, severe, and critical disease. A questionnaire to assess quality of life (WHOQOL-bref) was applied. This study was nested within a prospective cohort study called RECOVIDA. **Results:** A total of 95 patients (190 eyes) were evaluated,  $100 \pm 44$  days after the onset of symptoms, with a mean duration of hospitalization of  $17 \pm 14$  days. Arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity and dyslipidemia were the most frequent comorbidities. Ten patients (10.5%) had mild to moderate disease, 46 (48.4%) severe, and 39 (41.1%) critical. The median (interquartile ranges (IQR)) of the presented VA was 0.1 (0-0.2) and best corrected VA 0 (0-0.1). Biomicroscopy of the anterior segment showed no changes, except for dry eye disease in 26.3% of the patients. There was a significant association between the results of the self-rated health (p-value 0.001), and quality of life (p-value 0.014), and the history of dry eye and/or the presence of severe symptoms. The mean  $\pm$  standard deviation (SD) of intraocular pressure (IOP) in the critical group ( $14.36 \pm 2.08$  mmHg) was not different from that observed in the severe ( $13.76 \pm 3.11$  mmHg) and mild to moderate groups ( $12.60 \pm 2.28$  mmHg). Diabetic retinopathy was observed in 12.6%, and two patients (three eyes) in the critical group had discrete yellowish-white dots on the posterior pole, leading to hyporeflexive changes at the level of the RPE, outer segment, and ellipsoid layer. **Conclusions:** This study identified a higher frequency of dry eye disease and an association between a history of dry eye and/or severe symptoms and a worsening of how people perceive their quality of life and health. Discrete benign changes of the outer retina were found approximately 80 days after the acute phase of COVID-19.

**Keywords:** Ophthalmology. COVID-19. Post-COVID syndrome. Ophthalmopathies. Dry eye syndromes. Retinal diseases.

## ***Lista de Figuras***

---

---

<b>Figura 1</b> - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo .....	33
<b>Figura 2</b> - Imagem multimodal de fundo ocular do paciente 1, um homem de 48 anos (caso crítico) 128 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. Imagens coloridas de fundo de olho de ambos os olhos mostrando pontos branco-amarelados (setas). Imagens de angiografia de fluoresceína em fase média do OD (meio, à esquerda) e OE (meio, à direita) mostrando hiperfluorescência de transmissão nas lesões da retina 195 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. A tomografia de coerência óptica (OCT) do olho direito mostra hiporreflexividade no epitélio pigmentar da retina e nas camadas elipsóides, e descontinuação dos segmentos externos dos fotorreceptores (seta). .....	41
<b>Figura 3</b> - Imagem multimodal de fundo ocular do paciente 2, um homem de 54 anos (caso crítico) 110 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. Imagens coloridas de fundo de OD mostrando pontos branco-amarelados (seta). Imagens de angiografia de fluoresceína em fase média do OD (superior, à direita) mostrando hiperfluorescência de transmissão nas lesões da retina 148 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. A tomografia de coerência óptica (OCT) do OD mostra hiporreflexividade no epitélio pigmentar da retina e nas camadas elipsóides, e descontinuação dos segmentos externos dos fotorreceptores (seta) .....	42

## ***Lista de Tabelas***

---

<b>Tabela 1</b> -	Características gerais da amostra e antecedentes pessoais sistêmicos, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95).....	34
<b>Tabela 2</b> -	Características gerais de dados relativos à hospitalização, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95) .....	35
<b>Tabela 3</b> -	Dados do questionário de qualidade de vida, de acordo com cada domínio (4-20 pontos) em pacientes recuperados da COVID-19 .....	35
<b>Tabela 4</b> -	Relação entre a autoavaliação da qualidade de vida e a acuidade visual apresentada, embaçamento visual, dor ocular e a história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves, em pacientes recuperados da COVID-19 .....	36
<b>Tabela 5</b> -	Relação entre a autoavaliação da saúde em pacientes recuperados da COVID-19 e acuidade visual apresentada, embaçamento visual, dor ocular e a história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves .....	36
<b>Tabela 6</b> -	Dados de acuidade visual apresentada e corrigida para longe, acuidade visual corrigida para perto e erros refrativos, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95) .....	37
<b>Tabela 7</b> -	Dados de tonometria, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95) .....	38
<b>Tabela 8</b> -	Dados de exame da superfície ocular, história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves relacionados à síndrome do olho seco, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95) .....	38
<b>Tabela 9</b> -	Dados de exame da superfície ocular, história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves relacionados à síndrome do olho seco, de acordo com o sexo.....	39
<b>Tabela 10</b> -	Dados relacionados a queixas de embaçamento visual ou dor ocular (no momento do exame), de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95) .....	39
<b>Tabela 11</b> -	Dados comparativos do presente estudo e da literatura.....	49

## ***Lista de Siglas e Abreviaturas***

---



<b>AO-</b>	Ambos os Olhos
<b>AV-</b>	Acuidade Visual
<b>COVID-19-</b>	Coronavirus Disease 2019
<b>CPAP-</b>	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
<b>DP-</b>	Desvio Padrão
<b>EPR-</b>	Epitélio pigmentar da retina
<b>Eq. Esf.-</b>	Equivalente esférico
<b>F-</b>	Feminino
<b>HCFMRP-USP-</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>IMC-</b>	Índice de Massa Corporal
<b>IQR-</b>	Intervalos interquartis
<b>logMAR-</b>	Logaritmo do Mínimo Ângulo de Resolução
<b>M-</b>	Masculino
<b>mm-</b>	Milímetros
<b>mmHg-</b>	Milímetros de mercúrio
<b>MS-</b>	Ministério da Saúde
<b>µm-</b>	Micrômetro
<b>n-</b>	Número
<b>O<sup>2</sup>-</b>	Oxigênio
<b>OCT-</b>	Tomografia de coerência óptica
<b>OD-</b>	Olho Direito
<b>OE-</b>	Olho Esquerdo
<b>OMS-</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PIO-</b>	Pressão intraocular

<b>SARS-</b>	síndrome respiratória aguda grave ( <i>do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome</i> )
<b>SARS-CoV-2-</b>	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
<b>SMS-RP-</b>	Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto
<b>TCLE-</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TRFL-</b>	Tempo de ruptura do filme lacrimal
<b>UTI-</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VMI-</b>	Ventilação Mecânica Invasiva
<b>VNI-</b>	Ventilação Não Invasiva
<b>WHO-</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>WHOQOL-</b>	<i>World Health Organization quality of life assessment</i>

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1. Justificativa .....	22
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
2.1. Objetivo principal .....	24
2.2. Objetivos secundários .....	24
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>25</b>
3.1. Casuística, grupos e desenho do estudo .....	26
3.2. Anamnese e exame oftalmológico .....	26
3.3. Questionário de qualidade de vida .....	29
3.4. Classificação clínica da COVID-19 na fase aguda .....	30
3.5. Critérios de inclusão .....	30
3.6. Critérios de exclusão .....	30
3.7. Análise estatística .....	31
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>52</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>58</b>
<b>9. APÊNDICE .....</b>	<b>72</b>

## ***1. Introdução***

---

No final de 2019, a rápida disseminação de uma nova forma do coronavírus levou a uma pandemia, declarada em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (CUCINOTTA; VANELLI, 2020); que produzia, entre suas manifestações, a síndrome respiratória aguda grave do Coronavirus-2 (da sigla em inglês SARS-CoV-2, também denominada COVID-19), e levou à morte milhões de pessoas em todo o mundo, entre as quais, o Dr. Li Wenliang (GREEN, 2020; PARRISH; STEWART; DUNCAN POWERS, 2020), oftalmologista em Wuhan, Hubei, China, um dos primeiros médicos a alertar para a sua gravidade e rápida disseminação (PETERSEN *et al.*, 2020).

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 é disseminada por gotículas ou aerossóis presentes no ar ou em superfícies contaminadas, pelo contato com nariz, olhos e boca, afetando principalmente o sistema respiratório (ALMAZROA *et al.*, 2022). Em 80% dos pacientes acometidos o quadro era leve, e nos 20% restantes o quadro era mais grave, necessitando de internação hospitalar, com 50% de sobrevida entre os hospitalizados. Sua letalidade era de cerca de 2,2%, associando-se diretamente à idade e comorbidades como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias e/ou imunossupressão (VELAVAN; MEYER, 2020).

Entre os pacientes com COVID-19 na fase aguda da doença, 2,4 a 8,4% tiveram o ácido ribonucleico do vírus SARS-CoV-2 detectados na lágrima ou na conjuntiva (GASPARINI *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2020), e aproximadamente 10% exibiram sintomas oculares, principalmente relacionados à superfície ocular (conjuntivite, olho vermelho, sensação de corpo estranho, olho seco, fotofobia, embaçamento visual, prurido, epífora, dor ocular e moscas volantes) (GANGAPUTRA; PATEL, 2020; INOMATA *et al.*, 2020). Em relação ao comprometimento do segmento posterior, foram encontradas manchas em forma de chama de vela ou micro-hemorragias, manchas algodinosas no feixe papilomacular, lesões hiper-reflexivas ao nível das camadas de células plexiformes internas e ganglionares e ruptura da zona elipsoide na retina externa (LANDECHO *et al.*, 2021; MARINHO *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2022; ZAGO FILHO *et al.*, 2020). Também foi documentada a presença de uveíte anterior aguda bilateral como parte de uma síndrome inflamatória multissistêmica secundária à infecção por COVID-19, panuveíte e neurite óptica (BENITO-PASCUAL *et al.*, 2020; BETTACH *et al.*, 2021).

Avaliando pacientes recuperados de COVID-19, Greenhalgh *et al.* (2020) e Moreno-Pérez *et al.* (2021) descreveram a síndrome pós-COVID-19, uma doença multissistêmica, ocorrendo, às vezes, após uma doença aguda relativamente leve, estendendo-se além de três semanas, desde o início dos primeiros sintomas; e COVID-19 crônica, que se prolonga além de 12 semanas (10 a 14 semanas). Os sintomas da síndrome pós-COVID-19 variam amplamente, como tosse, febre baixa e fadiga, dificuldade de respiração, dor no peito, dores de cabeça, transtornos neurocognitivos, dores musculares e fraqueza, distúrbios gastrointestinais, erupções cutâneas, alterações do metabolismo (como controle inadequado do diabetes), condições tromboembólicas, depressão e outras condições de saúde mental (JANIRI *et al.*, 2020). As erupções cutâneas podem assumir várias formas, incluindo lesões vesiculares, maculopapulares, urticariformes ou semelhantes a frieiras nas extremidades (CARFÌ *et al.*, 2020; GREENHALGH *et al.*, 2020; SHEEHY, 2020). Um estudo longitudinal realizado por Miranda *et al.* (2022), que avaliaram 646 pacientes, mostrou que 50,2% apresentaram COVID longo, e que esta condição podia se associar a quadros clínicos leves a moderados, graves ou críticos, independente da idade, sendo que os idosos apresentavam sintomas mais graves. Nesse estudo 26 pacientes (8%) tiveram queixas de olhos vermelhos, sendo que 3% referiram o sintoma até um mês após a doença, 4% entre dois e cinco meses e 1% entre seis e 10 meses. Nenhum paciente manteve a queixa após 11 meses da doença.

Naquele momento, pouco havia sido estudado sobre os dados oculares e do sistema visual após a fase aguda da COVID-19, associados aos achados sistêmicos presentes na fase aguda da doença (LANDI *et al.*, 2020), pois grande parte dos estudos tinha maior enfoque nos sintomas respiratórios da doença (UMESH *et al.*, 2022). Estudar os achados oculares e visuais após a fase aguda da doença em um grupo de pacientes tratados em um mesmo serviço, com dados de antecedentes clínicos e de tratamento da doença ajudariam a esclarecer as possíveis alterações/sequelas em médio e longo prazos encontradas nesse órgão do sentido, bem como o seu impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes.

Segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto (SMS-RP), no início da coleta de dados da pesquisa eram 21.659 casos notificados (suspeitos) de COVID-19 no município, sendo 7.001 casos confirmados até o dia

09/07/2020 (SMS-RP, 2020). No final da coleta eram 125.741 casos notificados (suspeitos) de COVID-19 no município, sendo 55.316 casos confirmados até o dia 08/03/2021 (SMS-RP, 2021).

### **1.1 Justificativa**

Pouco se sabe sobre os achados oculares tardios decorrentes da COVID-19 e/ou do possível efeito ocular de medicações utilizadas durante o tratamento dos pacientes na fase aguda.

## ***2. Objetivos***

---



## **2.1 Objetivo principal**

Avaliar se a doença COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, pode levar a alterações oculares e/ou visuais crônicas, após a fase aguda (três primeiras semanas).

## **2.2 Objetivos secundários**

1. Avaliar a acuidade visual (AV) apresentada e a melhor AV corrigida, para longe e para perto, bem como os vícios de refração encontrados, e compará-los com dados populacionais de pacientes com as mesmas características sociodemográficas;
2. Identificar a frequência de sinais e sintomas de olho seco e compará-la com dados populacionais históricos previamente publicados;
3. Aferir a pressão intraocular e buscar possíveis sinais de inflamação intraocular prévia em segmentos anterior e posterior do olho;
4. Investigar alterações em segmento posterior, justificadas ou não pela presença de doenças oculares prévias, como diabetes e hipertensão arterial;
5. Correlacionar os achados oculares e visuais com dados obtidos por questionários que avaliam a qualidade de vida.

### ***3. Pacientes e Métodos***

---

### 3.1 Casuística, grupos e desenho do estudo

Este estudo se desenvolveu em parceria com a disciplina de Moléstias Infeciosas, aninhado em projetos aprovados pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (CAAE: 31172720.9.0000.5440, Moléstias Infeciosas; e CAAE: 33654820.1.0000.5440, Oftalmologia, Parecer número 4.103.401) (Anexo A), e contou com extensa base de dados relativos ao perfil demográfico, socioeconômico, antecedentes vacinais, questionários de qualidade de vida e histórico médico dos pacientes em acompanhamento.

Uma coorte de 95 pacientes foi avaliada em modelo observacional descritivo. Pacientes de ambos os sexos e qualquer etnia, maiores de 18 anos de idade, em seguimento pela disciplina de Moléstias Infeciosas do HCFMRP-USP, foram convidados a participar do estudo, e tiveram diagnóstico confirmado por meio de exame PCR em *swab* oral, nasal ou de secreção traqueal para detecção do vírus SARS-CoV-2, entre 03/2020 e 03/2021. Nenhum paciente havia sido vacinado contra a COVID-19. A avaliação oftalmológica ocorreu em período superior a quatro semanas do início dos sintomas, sendo esses pacientes submetidos previamente a um questionário para avaliação clínica e da qualidade de vida após a alta hospitalar, aplicado pela equipe do Ambulatório de Moléstias Infeciosas (BONIFÁCIO *et al.*, 2022).

### 3.2 Anamnese e exame oftalmológico

A anamnese incluiu um questionário dirigido para alterações da superfície ocular, e exame oftalmológico completo, realizados na seguinte ordem:

- 1) Questionário dirigido para avaliar alterações da superfície ocular pós COVID-19 foi aplicado no momento do exame oftalmológico (CASTRO *et al.*, 2018; GROSS *et al.*, 2022), sendo questionado:
  - queixa de olhos irritados;
  - queixa de olhos secos;
  - se o paciente tinha diagnóstico prévio de olho seco;

- se o paciente apresentava embaçamento visual, e se a queixa já estava presente antes da COVID-19, ou se surgiu ou piorou durante a fase aguda da doença;
  - se apresentava dor ocular no momento da consulta, e se a queixa já estava presente antes da COVID-19, ou se surgiu ou piorou durante a fase aguda da doença.
- 2) Exames de AV apresentada, refratometria e AV com a melhor correção com óculos: foram realizados exames de AV logo após a aplicação do questionário, à distância de quatro metros para longe e 33 centímetros para perto. A notação da AV foi coletada em tabelas de AV com notação decimal, e depois transformada em notação logMAR. A AV para perto foi mensurada com ambos os olhos (AO) abertos, utilizando-se tabelas de notação M, com posterior conversão para notação logMAR. A refratometria subjetiva foi realizada em todos os pacientes e sua notação foi feita em equivalente esférico, que constitui a soma algébrica da metade do componente cilíndrico ao componente esférico.
- 3) Exames para detecção de sinais oculares de olho seco foram realizados:
- Tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL): O TRFL foi observado após a instilação de uma gota de fluoresceína tópica (Fluoresceína sódica 1%, Oftalmopharma, Brasil), permanecendo o paciente sem fechar os olhos. O resultado foi considerado relevante se o tempo para a ruptura do filme lacrimal fosse menor que sete segundos no pior olho).
  - Coloração com fluoresceína tópica (Fluoresceína sódica 1%, Oftalmopharma, Brasil): Após instilação de uma gota de fluoresceína na superfície ocular, foram observados pontos de coloração (a córnea foi dividida em cinco regiões, uma central e quatro periféricas, e cada região foi classificada segundo a quantidade de coloração (0: nenhuma, 1: pequena; 2: moderada; 3: intensa). O resultado foi

considerado relevante se o *score* total no pior olho foi maior ou igual a 3 (WOLFFSOHN *et al.*, 2017).

- Teste de Schirmer (sem anestesia) (SERIN *et al.*, 2007; WOLFFSOHN *et al.*, 2017): A secreção lacrimal foi medida em AO de todos os pacientes, usando o teste de Schirmer modificado (Ophthalmos, São Paulo, Brasil). Uma tira de 5x60 milímetros (mm) foi colocada no fundo de saco da conjuntiva temporal inferior, por cinco minutos, sem anestesia e com o paciente permanecendo de olhos fechados, para uma maior replicabilidade. A leitura da extensão úmida foi registrada e comparada entre os pacientes dos diferentes grupos. O teste foi considerado positivo se a medida foi menor que 5 mm no pior olho.

O diagnóstico de olho seco foi feito quando pelo menos um dos seguintes sinais estava presente: TRFL menor que sete segundos no pior olho, e/ou teste de Schirmer menor que 5 mm em cinco minutos no pior olho, e/ou coloração com fluoresceína com *score* maior ou igual a 3 no pior olho, associado(s) à queixa de olhos secos e irritados de forma frequente ou constante, sintomas considerados graves (WOLFFSOHN *et al.*, 2017).

- 4) Tonometria de aplanção: Foi aferida a pressão intraocular (PIO) utilizando-se tonômetro de aplanção de Goldmann e anotado o horário da aferição.

- 5) Avaliação da retina e do vítreo:

- Mapeamento de retina: Foi realizado com oftalmoscópio binocular indireto e lente de 20 Dioptrias, marca Volk;
- Retinografia: Fotografias coloridas da retina foram obtidas com o retinógrafo digital Topcon TRC-50DX, câmera Nikon D90 12.3 megapixels, angular de 35°.
- Tomografia de coerência óptica (OCT): Foi realizada utilizando-se o aparelho HRA-OCT Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering,

Heidelberg, Alemanha). A avaliação da região macular foi realizada utilizando protocolo de rastreamento padrão 20° x 15°, consistindo de 19 seções horizontais (cada uma a partir de 25 quadros), com distância de 240 µm entre cada *scan*, cobrindo um quadrilátero de 20 x 15 graus na retina, centrado na fóvea. O modo de *follow-up* foi utilizado a fim de minimizar a variabilidade nos novos reexames. Para melhorar a acurácia dos dados da OCT, a delimitação automática dos limites interno e externo da retina neurossensorial, gerados pelo *software* do equipamento, foi verificada para cada um dos *scans*.

### 3.3 Questionário de qualidade de vida

Um questionário para avaliar a qualidade de vida foi aplicado durante uma das consultas ambulatoriais da Disciplina de Moléstias Infecciosas por um único membro dessa equipe, antes do exame oftalmológico. A avaliação da qualidade de vida foi baseada em como o paciente considera sua qualidade de vida antes e depois da COVID-19. As informações foram colhidas por meio de um questionário definido pelo Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-100), utilizando-se a sua versão abreviada (WHOQOL-bref). Ele considera a saúde e outros aspectos da vida, como aspirações, prazeres e preocupações, além de limitações presentes no dia a dia, como dor física, falta de energia, dificuldade de locomoção e presença de sintomas negativos, como mau humor, desespero, ansiedade e depressão. O questionário (Anexo B) (GROSS *et al.*, 2022) possui 26 perguntas, sendo a primeira como o paciente autoavalia sua qualidade de vida, a segunda quão satisfeito está com sua saúde; e divide as demais perguntas em quatro domínios (domínio físico - 7 perguntas, psicológico - 6 perguntas, relações sociais -3 perguntas e ambientais - 8 perguntas) (FLECK *et al.*, 2000; THE WHOQOL GROUP, 1995).

Avaliou-se também se havia associação entre dados obtidos nesse questionário (relativos à “autoavaliação da qualidade de vida - WHOQOL1” e “autoavaliação da saúde - WHOQOL2”) e os seguintes dados obtidos no exame oftalmológico: 1) AV apresentada no olho direito durante o exame; 2) presença de

dor ocular durante o exame; 3) presença de embaçamento visual durante o exame; e 4) história positiva de doença do olho seco ou de sintomas de irritação ou ardência frequentemente ou constantemente.

### **3.4 Classificação clínica da COVID-19 na fase aguda**

Os pacientes foram classificados em:

- Leves a moderados, se apresentaram sintomas leves, sem necessidade de suporte de oxigênio ou hospitalização;
- Graves, se apresentaram sintomas graves, necessidade de hospitalização, a maioria deles exigindo suporte de oxigênio;
- Críticos, se apresentaram sintomas graves, necessidade de hospitalização e cuidados intensivos, intubação e/ou tiveram complicações específicas (GUAN *et al.*, 2020; METLAY *et al.*, 2019).

A classificação da gravidade da doença foi realizada pela equipe da disciplina de Moléstias Infecciosas, baseada em variáveis colhidas do prontuário médico.

### **3.5 Critérios de inclusão**

Todos os participantes que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos ao questionário sobre os sinais e sintomas oculares e ao exame oftalmológico completo.

### **3.6 Critérios de exclusão**

Os seguintes casos foram excluídos do estudo:

- Pacientes que não preencheram os procedimentos de avaliação, conforme o desenho esquemático acima;
- Tempo entre o início dos sintomas da COVID-19 e o atendimento inferior a quatro semanas;

- Discordância ou não compreensão do paciente acerca do conteúdo do TCLE.

### **3.7 Análise estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Stata* (Stata/IC 15.1, College Station, TX). Os testes de normalidade de Doornik\_Hansen ou Skewtest/Kurtosis foram aplicados para análise da distribuição gaussiana. Variáveis categóricas foram analisadas utilizando-se o Teste exato de Fisher bicaudal. Variáveis contínuas foram analisadas utilizando-se os testes *One-Way* ANOVA, Kruskal-Wallis ou Wilcoxon, ou o teste de Wilcoxon para análises pareadas. O coeficiente de Pearson foi utilizado para avaliar correlações entre os vícios de refração dos olhos direitos e esquerdos. O teste de Cochran Armitage foi realizado utilizando-se o JMP® 16.2.0 (Ottawa, CA). Valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

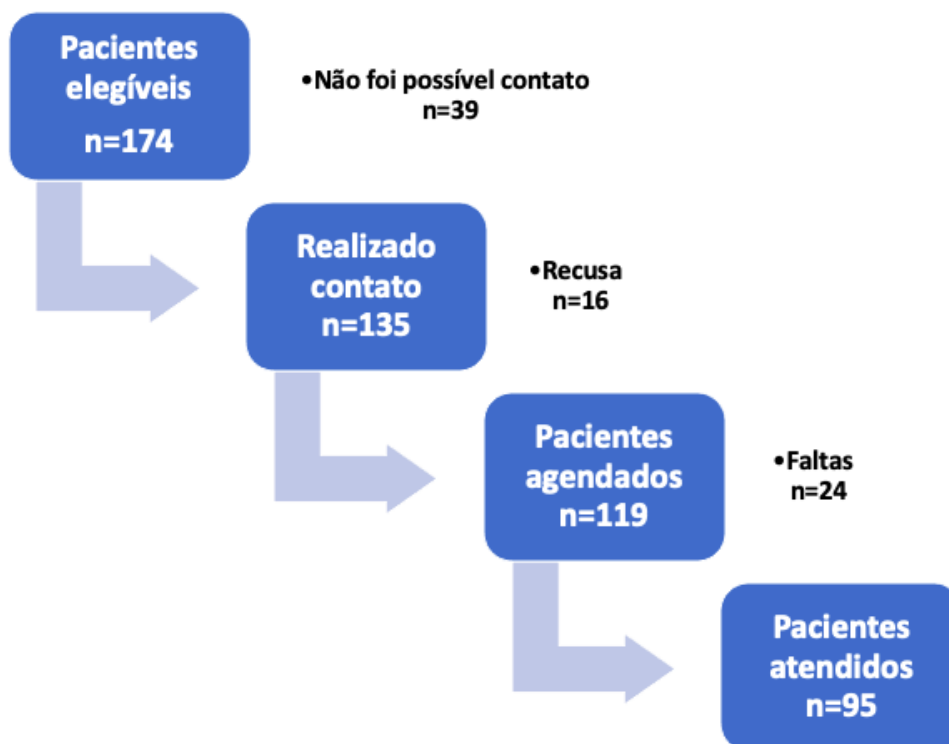


## ***4. Resultados***

---

Foram avaliados 95 pacientes com exame oftalmológico completo.

**Figura 1** - Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo



Em relação aos dados demográficos e clínicos (Tabela 1), 13 (13,7%) eram profissionais de saúde (um médico, quatro enfermeiros, sete auxiliares/técnicos de enfermagem e um técnico em nutrição), 42 (44,2%) eram obesos (índice de massa corporal - IMC superior a 30), 21 (22,1%) eram fumantes prévios e dois eram fumantes atuais (2,1%). Em relação às comorbidades prévias, 10 (10,5%) não tinham comorbidades anteriores, 44 (46,3%) tinham hipertensão arterial sistêmica, 36 (37,9%) diabetes mellitus e 18 (18,9%) pacientes tinham dislipidemia. Entre eles, 73 (76,8%) usavam medicamentos de longo prazo.

**Tabela 1** - Características gerais da amostra e antecedentes pessoais sistêmicos, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95)

Total (n=95)	Leve/Moderado (n=10)	Grave (n=46)	Crítico (n=39)	Valor p
M:F	3:7	18:28	27:12	0,008 <sup>a</sup>
Idade	51,5±8,9	56,9±14,6	54,7±10,7	0,064 <sup>b</sup>
Profissionais de saúde	6 (60,0%)	5 (10,9%)	2 (5,1%)	0,000 <sup>a</sup>
Tabagismo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,1%)	0,366 <sup>a</sup>
IMC	30,1 (26,7-34,3)	29,7 (27,3-34,7)	29,2 (27,2-36,1)	0,998 <sup>c</sup>
Hipertensão arterial	2 (20,0%)	21 (45,6%)	21 (53,8%)	0,158 <sup>a</sup>
Diabetes mellitus	0 (0,0%)	18 (39,1%)	18 (46,1%)	0,019 <sup>a</sup>
Dislipidemia	1 (10,0%)	9 (19,6%)	8 (20,5%)	0,759 <sup>a</sup>

**M:** Masculino; **F:** Feminino; **IMC:** Índice de Massa Corporal; <sup>a</sup>Teste exato de Fisher; <sup>b</sup>Teste de One-Way ANOVA, <sup>c</sup>Teste de Kruskal-Wallis.

Entre todos, 85 (89,5%) precisaram de hospitalização e suporte de oxigênio, 43 (45,3%) necessitaram de cuidados intensivos e 36 (37,9%) de ventilação mecânica invasiva. Os medicamentos mais usados foram azitromicina em 57 (60,0%); heparina em 39 (41,0%); ceftriaxona em 67 (70,5%); e corticoide em 69 (72,6%). Em relação ao tipo de interface de suporte de oxigênio, os mais utilizados foram: interface cateter de oxigênio/cânula nasal em 81 (85,3%); máscara de reservatório 30 (31,6%); e pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) / ventilação não invasiva (VNI) em seis pacientes (6,3%).

Com base na gravidade da doença, os pacientes foram classificados em quadros leves a moderados (10 pacientes, 10,5%); graves (46 pacientes, 48,4%); e críticos (39 pacientes, 41,1%).

A duração média da internação  $\pm$  DP foi de  $17 \pm 14$  dias. O intervalo médio entre o início dos sintomas da COVID-19 e o dia em que a equipe de oftalmologia os avaliou  $\pm$  DP foi de  $100 \pm 44$  dias.

**Tabela 2** - Características gerais de dados relativos à hospitalização, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95)

Total (n=95)	Leve/Moderado (n=10)	Grave (n=46)	Crítico (n=39)	Valor p
Hospitalização e suporte de O <sup>2</sup>	0 (0,0%)	46 (100,0%)	39 (100,0%)	0,000 <sup>a</sup>
Internação UTI	0 (0,0%)	6 (13,0%)	37 (94,9%)	0,000 <sup>a</sup>
Hospitalização (dias)	-	7 (6-11)	22 (17-34)	0,000 <sup>d</sup>
Internação UTI (dias)	-	5,5 (4-7)	13 (9-22)	0,002 <sup>d</sup>
Uso de corticóide	3 (30,0%)	36 (78,3%)	30 (76,9%)	0,010 <sup>a</sup>
VNI	0 (0,0%)	3 (6,5%)	3 (7,7%)	1,000 <sup>a</sup>
VMI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	36 (92,3%)	0,000 <sup>a</sup>

O<sup>2</sup>: Oxigênio; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VNI: Ventilação Não Invasiva; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva; <sup>a</sup>Teste exato de Fisher; <sup>d</sup>Teste de Wilcoxon.

A Tabela 3 mostra dados relativos ao questionário de qualidade de vida. Em relação aos quatro domínios avaliados (físico, psicológico, social e ambiental), as maiores alterações foram no domínio físico.

**Tabela 3** - Dados do questionário de qualidade de vida, de acordo com cada domínio (4-20 pontos) em pacientes recuperados da COVID-19

WHOQOL questionário (4-20 pontos)	Média	Desvio Padrão	Menor Valor	Maior Valor
Domínio Físico	12,62	1,77	8,00	17,71
Domínio Psicológico	13,51	1,70	10,00	17,33
Domínio Social	15,14	2,84	8,00	20,00
Domínio Ambiental	14,11	1,98	8,50	18,50
Autoavaliação da qualidade de vida	14,41	3,24	4,00	20,00
Autoavaliação da saúde	13,69	5,79	4,00	20,00
Total	13,69	1,52	9,38	17,54

Dos 95 pacientes, 28 (29,5%) referiram piora da qualidade de vida após a COVID-19. Considerando os 83 pacientes que responderam ao questionário, pontuando a qualidade de vida antes e após a COVID-19, houve piora estatisticamente significativa da qualidade de vida após a COVID-19 ( $p=0,0003$ , teste pareado de Wilcoxon).

As Tabelas 4 e 5 mostram que houve associação significativa entre os resultados da autoavaliação da qualidade de vida ( $p=0,014$ , teste exato de Fisher bicaudal) e da saúde ( $p=0,001$ , teste exato de Fisher bicaudal), respectivamente, em relação à história de olho seco e/ou presença de sintomas graves. Observou-se também tendência, estatisticamente significativa, entre a proporção de pacientes com história/sintomas graves de olho seco e como o paciente autoavalia sua saúde ( $p=0,000$ , teste de Cochran Armitage) e sua qualidade de vida ( $p=0,003$ , teste de Cochran Armitage). Ou seja, quanto pior é a autoavaliação para saúde ou qualidade de vida, maior é a proporção de indivíduos com história /sintomas de olho seco,

**Tabela 4** - Relação entre a autoavaliação da qualidade de vida e a acuidade visual apresentada, embaçamento visual, dor ocular e a história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves, em pacientes recuperados da COVID-19.

Autoavaliação da qualidade de vida (n=83)	Muito Ruim	Ruim	Nem ruim, nem boa	Boa	Muito Boa	Valor p
AV apresentada	0,2 (0-0,4)	0 (0-0,6)	0,1 (0-0,2)	0 (0-0,2)	0 (0-0,1)	0,859 <sup>c</sup>
Embaçamento visual*	2/3	3/3	12/23	26/49	2/5	0,622 <sup>a</sup>
Dor ocular*	0/3	0/3	2/23	5/49	1/5	0,825 <sup>a</sup>
História pessoal de olho seco e/ou sintomas graves	2/3	3/3	7/23	11/49	0/5	<b>0,014<sup>a</sup></b>
Total	3	3	23	49	5	

\*Sintomas presentes no momento do exame oftalmológico; <sup>a</sup>Teste exato de Fisher; <sup>c</sup>Teste de Kruskal-Wallis.

**Tabela 5** - Relação entre a autoavaliação da saúde em pacientes recuperados da COVID-19 e acuidade visual apresentada, embaçamento visual, dor ocular e a história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves

Autoavaliação da saúde (n=83)	Muito Ruim	Ruim	Nem ruim, nem boa	Boa	Muito Boa	Valor p
AV apresentada	0,3 (0-0,6)	0 (0-0,15)	0,1 (0-0,2)	0 (0-0,2)	0 (0-0,3)	0,782 <sup>c</sup>
Embaçamento visual*	2/2	6/12	17/27	16/33	4/9	0,567 <sup>a</sup>
Dor ocular*	0/2	0/12	3/27	3/33	2/9	0,506 <sup>a</sup>
História pessoal de olho seco e/ou sintomas graves	2/2	5/12	12/27	3/33	1/9	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Total	2	12	27	33	9	

\*Sintomas presentes no momento do exame oftalmológico; <sup>a</sup>Teste exato de Fisher; <sup>c</sup>Teste de Kruskal-Wallis.

A Tabela 6 mostra os dados de AV e refratometria dos 95 indivíduos. As acuidades visuais apresentadas e corrigidas foram significativamente diferentes ( $p \leq 0,03$ , teste pareado de Wilcoxon) nos grupos leve a moderado, grave e crítico, exceto para os olhos esquerdos (OE) no grupo leve a moderado. Apenas três olhos de três pacientes apresentaram melhor AV corrigida  $>0,5$  logMAR, duas associadas ao diagnóstico de catarata e uma relacionada à alteração retiniana (distrofia padrão do EPR - epitélio pigmentar da retina). Dos 95 pacientes, 36 (37,9%) usavam óculos regularmente. Em relação aos erros de refração, como a correlação de Pearson entre OD e OE foi de 0,80, foram analisados apenas os OD. Em relação aos erros de refração nos OD, 24 (25,3%) tinham miopia menor que  $-0,50D$  e 38 (40,0%) tinham hipermetropia maior que  $+0,50D$ .

**Tabela 6** - Dados de acuidade visual apresentada e corrigida para longe, acuidade visual corrigida para perto e erros refrativos, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95)

Total (n=95)	Leve/Moderado (n=10)	Grave (n=46)	Crítico (n=39)	Valor p
AV OD apresentada	0,05 (0–0,1)	0 (0–0,2)	0,1 (0–0,2)	0,263 <sup>c</sup>
AV OE apresentada	0 (0–0)	0 (0–0,2)	0,1 (0–0,2)	0,011 <sup>c</sup>
AV OD corrigida	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0,2)	0,048 <sup>c</sup>
AV OE corrigida	0 (0–0)	0 (0–0,1)	0 (0–0,2)	0,015 <sup>c</sup>
Eq. Esf. OD	0,312 ± 2,01	0,555 ± 1,59	0,236 ± 1,79	0,589 <sup>b</sup>
Eq. Esf. OE	0,550 ± 1,77	0,319 ± 1,61	0,069 ± 1,65	0,930 <sup>b</sup>
AV AO perto corrigida	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0,1)	0,240 <sup>c</sup>

**AV:** Acuidade Visual; **OD:** Olho Direito; **OE:** Olho Esquerdo; **Eq. Esf.:** Equivalente esférico; **AO:** Ambos os Olhos; <sup>b</sup>Teste de One Way ANOVA; <sup>c</sup>Teste de Kruskal-Wallis.

A PIO não foi estatisticamente diferente entre os grupos leve a moderado, grave e crítico, tanto nos OD ( $p=0,146$ ) quanto nos OE ( $p=0,136$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7** - Dados de tonometria, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95)

Total (n=95)	Leve/Moderado (n=10)	Grave (n=46)	Crítico (n=39)	Valor p
PIO OD	12 (11-14)	13,5 (11-16)	14 (12-15)	0,146 <sup>c</sup>
PIO OE	12,5 (11-14)	14 (12-16)	14 (13-15)	0,136 <sup>c</sup>

**PIO:** Pressão intraocular; **OD:** Olho Direito; **OE:** Olho Esquerdo; <sup>c</sup>Teste de Kruskal-Wallis.

Em relação aos dados de exame da superfície ocular, história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves relacionados à síndrome do olho seco, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à gravidade sistêmica da doença (Tabela 8).

**Tabela 8** - Dados de exame da superfície ocular, história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves relacionados à síndrome do olho seco, de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95)

	Total (n=95)	Leve/Moderado (n=10)	Grave (n=46)	Crítico (n=39)	Valor p
Teste Schirmer ≤5 mm pior olho	21 (22,1%)	1 (10,0%)	8 (17,4%)	12 (30,8%)	0,266 <sup>a</sup>
TRFL <7' pior olho	11 (10,5%)	1 (10,0%)	7 (15,2%)	3 (7,7%)	0,598 <sup>a</sup>
Teste fluoresceína ≥3 pior olho	13 (13,7%)	1 (10,0%)	8 (17,4%)	4 (10,3%)	0,755 <sup>a</sup>
Sintomas graves	25 (26,3%)	6 (60,0%)	10 (21,7%)	9 (23,1%)	0,051 <sup>a</sup>
Diagnóstico de olho seco	11 (11,6%)	1 (10,0%)	7 (15,2%)	3 (7,7%)	0,598 <sup>a</sup>
História pessoal de olho seco e/ou sintomas graves	25 (26,3%)	6 (60,0%)	10 (21,7%)	9 (23,1%)	0,051 <sup>a</sup>

**TRFL:** Tempo de ruptura do filme lacrimal; Sintomas graves: queixa de olhos secos e/ou irritados frequentemente ou constantemente; Diagnóstico de olho seco: pelo menos um sinal clínico, associado a sintomas graves de olho seco; <sup>a</sup>Teste exato de Fisher.

Em relação aos dados de exame da superfície ocular, história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves relacionados à síndrome do olho seco, observou-se proporção maior de mulheres com sintomas graves (p=0,011) e com história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves (p=0,011) em relação ao sexo (Tabela 9).

**Tabela 9** - Dados de exame da superfície ocular, história pessoal de olho seco e/ou sintomas graves relacionados à síndrome do olho seco, de acordo com o sexo

	Total (n=95)	Feminino (47)	Masculino (48)	Valor p
Teste Schirmer ≤ 5 mm pior olho		7 (14,9%)	14 (29,2%)	0,137 <sup>a</sup>
TRFL < 7' pior olho		8 (17,0%)	3 (6,3%)	0,120 <sup>a</sup>
Teste fluoresceína ≥ 3 pior olho		8 (17,0%)	5 (10,4%)	0,386 <sup>a</sup>
Sintomas graves		18 (38,3%)	7 (14,6%)	0,011 <sup>a</sup>
Diagnóstico de olho seco		7 (14,9%)	4 (8,3%)	0,355 <sup>a</sup>
História pessoal de olho seco e/ou sintomas graves		18 (38,3%)	7 (14,6%)	0,011 <sup>a</sup>

TRFL: Tempo de ruptura do filme lacrimal; <sup>a</sup>Teste exato de Fisher.

Ainda em relação aos sintomas visuais, 50 pacientes (52,6%) apresentaram queixa de embaçamento visual no momento do exame oftalmológico, sendo que 36 (37,9%) relataram que a queixa apareceu ou piorou simultaneamente com a COVID-19; quanto à queixa de dor ocular, 10 pacientes (10,5%) referiram o sintoma no momento do exame oftalmológico.

**Tabela 10** - Dados relacionados a queixas de embaçamento visual ou dor ocular (no momento do exame), de acordo com a classificação clínica da COVID-19 na fase aguda (n=95)

	Leve/Moderado (n=10)	Grave (n=46)	Crítico (n=39)	Valor p
Embaçamento visual	3 (30,0%)	24 (52,2%)	23 (59,0%)	0,267 <sup>a</sup>
Dor Ocular	1 (10,0%)	4 (8,7%)	5 (12,8%)	0,888 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Teste exato de Fisher.

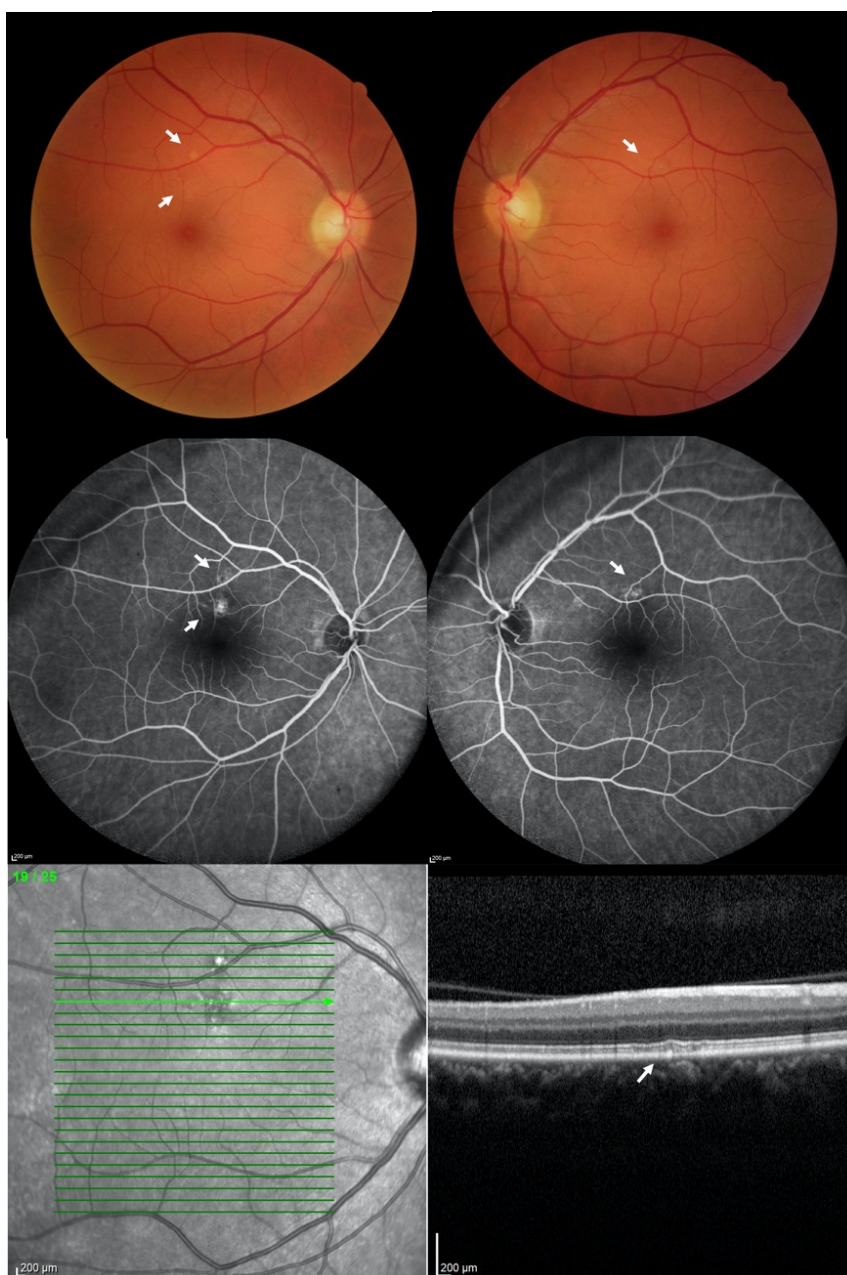
Em relação aos achados do polo posterior associados a comorbidades prévias, os três principais achados foram: 12 (12,3%) foram diagnosticados como retinopatia diabética não proliferativa, 19 (20,0%) apresentaram aumento da tortuosidade vascular da retina e três (3,2%) tinham diagnóstico de glaucoma. Considerando que havia 36 pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus, a frequência de retinopatia diabética não proliferativa nesta amostra foi de (12/36) 33,3%. Dois pacientes apresentaram alteração retiniana sugestiva de cicatriz



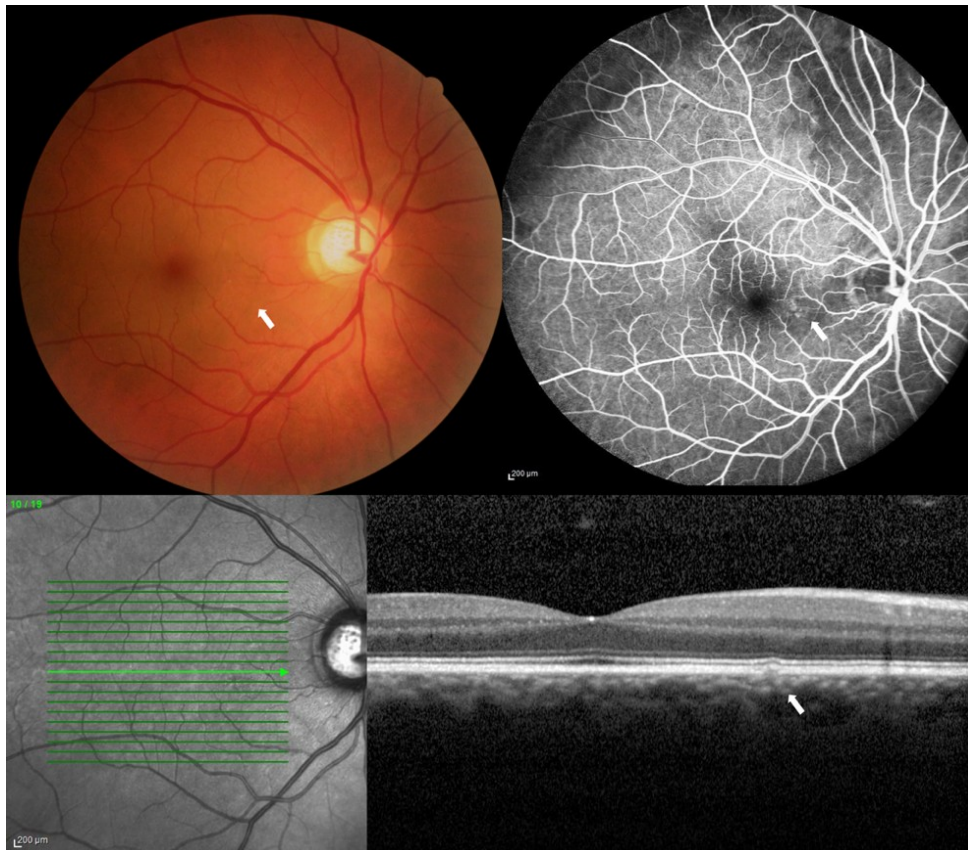
coriorretiniana inativa, possivelmente decorrente de uveíte posterior prévia. Não foram identificados sinais ou sintomas no momento da consulta que indicassem que o quadro tenha ocorrido durante a fase aguda da COVID-19.

Dois dos 95 pacientes (ambos do grupo crítico) apresentaram lesão branco-amarelada no polo posterior, um em AO (Figura 2) e o outro no OD (Figura 3). Essas lesões mostraram hiporreflexividade do EPR e das camadas elipsoides e descontinuação dos segmentos externos dos fotorreceptores na OCT e hiperfluorescência de transmissão na angiografia com fluoresceína. Os demais pacientes não apresentaram outras alterações retinianas, exceto aquelas relacionadas, por exemplo, com as retinopatias diabética ou hipertensiva, como drusas, tortuosidade vascular ou escavações de nervo óptico, compatíveis com neuropatia óptica glaucomatosa.

**Figura 2** - Imagem multimodal de fundo ocular do paciente 1, um homem de 48 anos (caso crítico) 128 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. Imagens coloridas de fundo de olho de ambos os olhos mostrando pontos branco-amarelados (setas). Imagens de angiografia de fluoresceína em fase média do OD (meio, à esquerda) e OE (meio, à direita) mostrando hiperfluorescência de transmissão nas lesões da retina 195 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. A tomografia de coerência óptica (OCT) do olho direito mostra hiporreflexividade no epitélio pigmentar da retina e nas camadas elipsóides, e descontinuação dos segmentos externos dos fotorreceptores (seta).



**Figura 3** - Imagem multimodal de fundo ocular do paciente 2, um homem de 54 anos (caso crítico) 110 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. Imagens coloridas de fundo de OD mostrando pontos branco-amarelados (seta). Imagens de angiografia de fluoresceína em fase média do OD (superior, à direita) mostrando hiperfluorescência de transmissão nas lesões da retina 148 dias após os primeiros sintomas da COVID-19. A tomografia de coerência óptica (OCT) do OD mostra hiporreflexividade no epitélio pigmentar da retina e nas camadas elipsoides, e descontinuação dos segmentos externos dos fotorreceptores (seta)



## ***5. Discussão***

---

O presente estudo avaliou os achados oculares de pacientes que se recuperaram da COVID-19,  $100 \pm 44$  dias após o início dos primeiros sintomas da doença.

Quanto à avaliação da qualidade de vida após a COVID-19, dentre os quatro domínios (físico, psicológico, relações sociais e ambiental) avaliados pelo questionário de Qualidade de Vida da OMS, Bonifácio *et al.* (2022) encontraram a saúde física mais gravemente afetada quando comparada aos outros domínios. Na presente amostra também foram encontradas maiores alterações no domínio físico.

A associação significativa entre os resultados da autoavaliação da qualidade de vida, da saúde e a história de olho seco e/ou presença de sintomas graves, que também mostrou tendência (quanto pior a sua autoclassificação, maior a frequência de pacientes com história de olho seco e/ou sintomas graves) estatisticamente significativa, corroborou os achados de Uchino e Schaumberg (2013), que relacionaram a doença do olho seco com impactos na qualidade de vida. Li *et al.* (2012) também observaram associação entre diminuição da qualidade de vida e aumento dos sintomas oculares ao compararem pacientes com doença do olho seco com o grupo controle. Também em um estudo com mulheres coreanas, foi encontrada diminuição da qualidade de vida associada à doença do olho seco, sendo dor/desconforto e depressão/ansiedade os quesitos que diferenciavam pacientes com olho seco dos controles (NA *et al.*, 2015).

Em relação à AV, apenas três olhos de três pacientes (3/95, 3,1%) apresentaram AV corrigida  $>0,5$  logMAR, em seu pior olho, um por alteração retiniana diagnosticada como distrofia padrão do EPR e dois foram diagnosticados com catarata antes do início da COVID-19. Salomão, Mitsuhiro e Belfort Jr. (2009), ao estudarem a prevalência de deficiência visual na cidade de São Paulo-SP, Brasil em pacientes maiores de 50 anos, notaram que 80,7% e 88,2% deles apresentavam, respectivamente, AV apresentada e AV corrigida  $>20/63$  em AO. Após a correção dos erros de refração, 5,44% apresentavam deficiência visual (AV  $<20/63$  e  $>20/200$  e 6,48% referiram cegueira uni ou bilateral ( $<20/200$ ). Neste estudo, a catarata foi também uma das principais causas de deficiência visual, ou cegueira acima dos 50 anos, corroborando os dados de prevalência mundial (STEINMETZ *et al.*, 2021).

---

No presente estudo também se observou melhora da AV após refração, independente da gravidade da COVID-19 (Tabela 6). Estes achados confirmam que os vícios de refração não corrigidos são importante causa de baixa visão (SALOMÃO; MITSUHIRO; BELFORT Jr, 2009; SCHELLINI *et al.*, 2009; STEINMETZ *et al.*, 2021).

Em relação aos erros de refração, como a correlação de Pearson entre OD e OE foi de 0,80, utilizou-se apenas o OD para análise. As frequências de miopia (Eq. Esf. < - 0,50D) e hipermetropia (Eq. Esf. > + 0,50D) foram, respectivamente, 25,3% e 40,0% e pareceram não ser diferentes quando comparadas aos dados de prevalência de erros de refração. Em estudos brasileiros, as prevalências da miopia variaram de 10 a 35% (idades entre 30 e 59 anos) (FERRAZ *et al.*, 2015) e de 18 a 29% (idades entre 30 e 90 anos) (SCHELLINI *et al.*, 2009), e as da hipermetropia variaram de 30 a 60% (FERRAZ *et al.*, 2015) e de 40 a 60% (SCHELLINI *et al.*, 2009). Além disso, de acordo com uma metanálise sobre erros de refração em adultos na América do Sul, a prevalência estimada de miopia e hipermetropia foi de 22,0% e 37,2%, respectivamente (HASHEMI *et al.*, 2017).

Este estudo revelou frequência de uso regular de óculos em 36 (37,9%) pacientes, não sugerindo que o uso diário de óculos possa ser fator protetor à COVID-19, como relatado em estudo no qual dentre 276 pacientes, somente 16 (5,8%) usavam óculos (todos devido à miopia) (ZENG *et al.*, 2020), porém mais estudos, com caso controle, serão necessários para avaliar essa proteção.

Em relação ao embaçamento visual, a presente amostra mostrou porcentagem maior (50/95, 52,6%) de pacientes com queixa de visão embaçada quando comparada a um estudo anterior que encontrou taxa de 11,1% (GANGAPUTRA; PATEL, 2020). No entanto, desses 50 pacientes, apenas 36 (37,9%) relataram que essa queixa apareceu ou piorou, simultaneamente, com a fase aguda da COVID-19. É possível que a queixa de visão embaçada possa ser explicada pela presença de erros de refração não corrigidos anteriormente, uma vez que se observou melhora significativa da AV corrigida quando comparada com a apresentada (Tabela 6).

Em relação aos sinais e sintomas de olho seco, o presente estudo revelou frequência maior de história pessoal e/ou sintomas graves (25/95, 26,3%), sendo

---

significativamente maior em mulheres (18/47, 38,3%) quando comparadas aos homens (7/48, 14,6%) ( $p=0,011$ , Teste exato de Fisher). Castro *et al.* (2018) observaram diagnóstico geral prévio de olho seco e/ou sintomas graves em 12,8% da população examinada, com prevalência de 14,4% em mulheres e 9,8% em homens. Uma possível explicação para a maior frequência encontrada neste estudo seria a faixa etária dos pacientes, de  $55,5 \pm 12,6$  anos. Castro *et al.* (2018) relataram prevalência de 9,9% entre 18-39 anos, 13,2% entre 40-60 anos e 21,3% acima de 60 anos, sendo nesta faixa etária encontrada também frequência maior de sintomas severos (34,9%). Um estudo observacional de coorte na China mostrou que a soroprevalência de SARS-CoV-2 foi significativamente maior em pessoas com doença da superfície ocular, corroborando com os achados do presente estudo (LI *et al.*, 2021). Outro estudo similar, também avaliou pacientes para investigação de olho seco pós-COVID-19 e encontrou uma prevalência maior no grupo afetado em relação ao grupo controle (GAMBINI *et al.*, 2021). Tais dados sugerem que pacientes com alteração da superfície ocular poderiam ser mais suscetíveis à COVID-19 e/ou terem seus sinais e sintomas agravados pela doença.

Ainda em relação à doença do olho seco, um possível fator desencadeante para o aumento da incidência de sinais e sintomas de olho seco e irritação ocular pode ser o uso constante de máscaras, que mostrou piora nos padrões de testes de Schirmer, na coloração com fluoresceína e em testes que pontuam a qualidade de vida (BOCCARDO, 2022; MASTROPASQUA *et al.*, 2021). Outro estudo demonstrou a diminuição do tempo de ruptura lacrimal em cerca de 3,5 segundos, após 8 horas de uso de máscara, em pacientes com TRFL menor que 17 segundos. Entretanto, não cita um grupo controle (BILICI *et al.*, 2022).

Martelli Junior *et al.* (2022) descreveram aumento de cerca de 50% de novos diagnósticos da Síndrome de Sjögren em 2020, comparado ao triênio 2017-2019, nas cinco macrorregiões brasileiras. Uma possível explicação seria que a infecção pelo SARS-CoV-2 desencadearia respostas autoimunes, aumentando a incidência da Síndrome de Sjögren.

Os valores de PIO na presente amostra, em que 69 pacientes (72,6%) fizeram uso de corticoide, não se mostraram alterados em relação à população geral (VARMA *et al.*, 2004) e também não foram diferentes entre os três grupos (leve a

---

moderado, grave e crítico). A literatura relata casos isolados de aumento da PIO, citando, como exemplo, um caso de hipertensão intraocular secundária à uveíte anterior em um paciente com uma síndrome inflamatória multissistêmica (ALONSO *et al.*, 2021). Em relação a possíveis alterações na PIO, a literatura descreve o seu aumento devido ao uso sistêmico de corticoide e sua dependência quanto ao tempo de uso do mesmo. Roberti *et al.* (2020) relatam possível relação entre a duração do tratamento com corticoide e o risco de aumento da PIO, sendo esse risco maior quando a ingestão via oral é superior ao equivalente 80 mg de hidrocortisona/dia. Entretanto, a PIO geralmente retorna aos níveis normais em duas a quatro semanas após a descontinuação dos esteroides. Quanto ao uso endovenoso, quando a metilprednisolona foi utilizada em pulsos para o tratamento de recidivas agudas na esclerose múltipla, também mostrou que os valores da PIO tenderam a aumentar significativamente, persistindo no primeiro mês de acompanhamento sem, no entanto, exceder 20 mmHg ou aumentar o risco de desenvolver glaucoma (ACAR *et al.*, 2012). Yuen *et al.* (2004) em estudo observacional de 45 pacientes com SARS que receberam corticosteroides em altas doses e foram acompanhados por dois a três meses, relataram que somente dois deles apresentaram aumento da PIO.

Dentre os 95 pacientes avaliados neste estudo, dois apresentaram alteração sugestiva de cicatriz coriorretiniana inativa, possivelmente devido à uveíte posterior prévia. Não foram identificados sinais ou sintomas no momento da consulta que indicassem que o quadro tenha ocorrido durante a COVID aguda.

A ausência de sinais ativos de uveíte nos segmentos anterior e posterior, associada à tonometria média variando de 12 a 14 mmHg, reforça que os casos de inflamação ocular associados à COVID-19 só ocasionalmente deixam sequelas oculares (BENITO-PASCUAL *et al.*, 2020; BETTACH *et al.*, 2021).

Em relação à retinopatia diabética, sua frequência foi de 33,3% (de 36 pacientes diabéticos, 12 apresentavam retinopatia diabética não proliferativa), o que representa frequência similar à prevalência geral desta retinopatia diabética em uma população previamente diabética (34,6%) (YAU *et al.*, 2012). Em pacientes diabéticos que foram a óbito por COVID-19, foi observado aumento da expressão vascular retiniana da enzima conversora da angiotensina 2, que é o receptor do



SARS-CoV-2 (ZHOU *et al.*, 2021). Sendo assim, estudos futuros serão necessários para investigar se a retinopatia diabética é um preditor da gravidade da COVID-19.

Os pontos branco-amarelados da retina verificados em dois dos pacientes (ambos os casos críticos) foram semelhantes aos descritos por Zago Filho *et al.* (2020). As lesões encontradas na presente amostra estavam concentradas principalmente na retina externa, enquanto no estudo de Zago Filho *et al.* (2020) foram observados pontos hiper-reflexivos nas lesões vítreas e hiper-reflexivas no nível da camada plexiforme interna. As alterações do vítreo e da retina interna podem estar relacionadas à fase aguda da infecção, uma vez que o paciente descrito tinha apenas 12 dias de sintomas, enquanto no presente estudo, os pacientes foram examinados 110 e 128 dias após os primeiros sintomas. Corroborando o relato de Zago Filho *et al.* (2020), as lesões observadas na presente amostra também foram autolimitadas, com bom prognóstico visual.

No presente estudo não houve casos cujo exame oftalmológico sugerisse acometimento neuro-oftalmológico na fase aguda e que tenham deixado sequelas no momento do exame. De fato, na literatura, os estudos publicados, de forma geral, são relatos de casos ou série de casos que descrevem o acometimento neuro-oftalmológico, como casos de neurite óptica, síndrome de Miller Fisher e neuropatias cranianas (TISDALE; CHWALISZ, 2020). A Tabela 11 apresenta um resumo dos achados deste estudo, em comparação com a literatura.

**Tabela 11** - Dados comparativos do presente estudo e da literatura

	Presente amostra	Dados da literatura
<b>Qualidade de vida</b>	Pior nos pacientes com olho seco	Pior nos pacientes com olho seco (LI <i>et al.</i> , 2012; NA <i>et al.</i> , 2015; UCHINO; SCHAUMBERG, 2013).
<b>AV corrigida &gt;0,5 logMAR, em seu pior olho</b>	3,1%	11,92% (São Paulo, pacientes maiores de 50 anos) (SALOMÃO; MITSUHIRO; BELFORT Jr, 2009).
<b>Principal causa de baixa visão</b>	Catarata	Catarata, dentre outras (SALOMÃO; MITSUHIRO; BELFORT Jr, 2009; STEINMETZ <i>et al.</i> , 2021).
<b>Frequência de miopia e hipermetropia</b>	25,3% e 40,0%	18-29% e 40-60%, população geral (SCHELLINI <i>et al.</i> , 2009); 10-35% e 30-60% população geral (FERRAZ <i>et al.</i> , 2015).
<b>Embaçamento visual</b>	52,6%	11,1% (pacientes pós-COVID) (GANGAPUTRA; PATEL, 2020).
<b>Olho seco: História pessoal e/ou sintomas graves</b>	26,3%	12,8% população geral - Brasil (CASTRO <i>et al.</i> , 2018).
<b>Alterações na tonometria</b>	Sem alterações em relação à população geral e sem diferenças entre os grupos estudados	Casos isolados de aumento da PIO (relato de caso, alteração se manteve pós-COVID) (ALONSO <i>et al.</i> , 2021).
<b>Achados na retina</b>	2,1% pontos branco-amarelados da retina	Lesões semelhantes descritas por Zago Filho <i>et al.</i> (2020) em pacientes COVID aguda.
<b>Retinopatia diabética</b>	33,3%	34,6% na população geral previamente diabética (YAU <i>et al.</i> , 2012).

Este estudo apresentou algumas limitações. Primeiro, do ponto de vista do recrutamento, os participantes podem ter sido mais propensos a aceitar o convite para participar do estudo se tivessem sintomas oftalmológicos, originando um viés de seleção e, portanto, podendo superestimar a frequência de algumas anormalidades encontradas, inclusive a da necessidade de nova refração. Em segundo lugar, os participantes não foram avaliados na fase aguda da doença, então não foi possível saber seu estado oftalmológico anterior. Em terceiro lugar, os dados não foram controlados levando em consideração fatores climáticos, o que pode ter influenciado os resultados relacionados aos sinais e sintomas do olho seco. Em quarto lugar, a associação entre as queixas oculares e a qualidade de vida não foi explicitamente investigada, não sendo possível inferir causalidade entre elas.

## ***6. Conclusões***

---

Após análise dos resultados concluiu-se que dentre os 95 pacientes avaliados, que sobreviveram à fase aguda da COVID-19, 48,4% foram clinicamente classificados como graves e 41,1% como críticos. Houve associação entre a autoavaliação da qualidade de vida e a história de olho seco e/ou presença de sintomas graves. Somente alterações sutis da retina e com bom prognóstico visual foram encontradas, e podem estar diretamente relacionadas à infecção por COVID-19 a médio prazo.

Sinais de uveíte inativa foram encontrados, sem qualquer sinal de uveíte ativa. Não foram encontrados sinais e/ou sintomas de alterações neurooftalmológicas. A PIO média em 95 casos não foi diferente dentre os grupos leve a moderado, grave e crítico; outros achados oculares, como a retinopatia diabética, podem estar associados às doenças sistêmicas que tornaram esses pacientes mais suscetíveis às manifestações clínicas da COVID-19.

## ***7. Referências Bibliográficas<sup>1</sup>***

---

---

<sup>1</sup>Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 4ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2020.

ACAR, M. *et al.* Effect of high-dose intravenous methyl-prednisolone treatment on intraocular pressure in multiple sclerosis patients with relapse. **European Neurology**, v. 68, n. 1, p. 20-22, 2012.

ALMAZROA, A. *et al.* Ocular transmission and manifestation for coronavirus disease: a systematic review. **International Health**, v. 14, n. 2, p. 113-121, 2022.

ALONSO, R. S. *et al.* COVID-19–related ocular hypertension secondary to anterior uveitis as part of a multisystemic inflammatory syndrome. **Journal of Glaucoma**, v. 30, n. 5, p. e256-e258, 2021.

BENITO-PASCUAL, B. *et al.* Panuveitis and optic neuritis as a possible initial presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 28, n. 6, p. 922-925, 2020.

BETTACH, E. *et al.* Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 139-140, 2021.

BILICI, S. *et al.* The effect of day-long mask wearing on non-invasive break-up time. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 260, n. 10, p. 3313-3319, 2022.

BOCCARDO, L. Self-reported symptoms of mask-associated dry eye: A survey study of 3,605 people. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 45, n. 2, p. 101408, 2022.

BONIFÁCIO, L. P. *et al.* Long-Term Symptoms among COVID-19 Survivors in Prospective Cohort Study, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 3, p. 730-733, 2022.

CARFÌ, A. *et al.* Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 6, p. 603-605, 2020.

CASTRO, J. S. *et al.* Prevalence and Risk Factors of self-reported dry eye in Brazil using a short symptom questionnaire. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 2076, 2018.

CUCINOTTA, D.; VANELLI, M. WHO declares COVID-19 a pandemic. **Acta Biomedica**, v. 91, n. 1, p. 157-160, 2020.

FERRAZ, F. H. *et al.* Refractive errors in a Brazilian population: age and sex distribution. **Ophthalmic and Physiological Optics**, v. 35, n. 1, p. 19-27, 2015.

FLECK, M. P. A. *et al.* Application of the portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 178-183, 2000.

GAMBINI, G. *et al.* Ocular surface impairment after coronavirus disease 2019. **Cornea**, v. 40, n. 4, p. 477-483, 2021.

GANGAPUTRA, S. S.; PATEL, S. N. Ocular Symptoms among Nonhospitalized Patients Who Underwent COVID-19 Testing. **Ophthalmology**, v. 127, n. 10, p. 1425-1427, 2020.

GASPARINI, M. S. *et al.* Identification of SARS-CoV-2 on the ocular surface in a cohort of COVID-19 patients from Brazil. **Experimental Biology and Medicine**, v. 246, n. 23, p. 2495-2501, 2021.

GREEN A. Li Wenliang. **Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 682, 2020.

GREENHALGH, T. *et al.* Management of post-acute covid-19 in primary care. **BMJ**, v. 70, p. m3026, 2020.

GROSS, L. G. *et al.* Translation and validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire into Portuguese. **Arq Bras Oftalmol**, 2022 Nov 4:S0004-27492022005011218. Epub ahead of print.

GUAN, W. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HASHEMI, H. *et al.* Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Current Ophthalmology**, v. 30, n. 1, p. 3-22, 2017.

INOMATA, T. *et al.* Clinical and prodromal ocular symptoms in coronavirus disease: A systematic review and meta-analysis. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 61, n. 10, p. 29, 2020.

JANIRI, D. *et al.* Psychological distress after covid-19 recovery: reciprocal effects with temperament and emotional dysregulation. An exploratory study of patients over 60 years of age assessed in a post-acute care service. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 590135, 2020. eCollection 2020.

LANDECHO, M. F. *et al.* COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? **Journal of Internal Medicine**, v. 289, n. 1, p. 116-120, 2021.

LANDI, F. *et al.* Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 8, p. 1613-1620, 2020.

LI, M. *et al.* Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 53, n. 9, p. 5722-5727, 2012.

LI, S. *et al.* Association of ocular surface diseases with SARS-CoV-2 infection in six districts of China: An observational cohort study. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 695428. eCollection 2021.

MARINHO, P. M. *et al.* Retinal findings in patients with COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10237, p. 1610, 2020.

MARTELLI JÚNIOR, H. *et al.* Increase in the number of Sjögren's syndrome cases in Brazil in the COVID-19 Era. **Oral Diseases**, v. 28, Suppl 2, p. 2588-2590, 2022.

MASTROPASQUA, L. *et al.* Face mask-related ocular surface modifications during COVID-19 pandemic: A clinical, in vivo confocal microscopy, and immune-cytology study. **Translational Vision Science & Technology**, v. 10, n. 3, p. 22, 2021.

METLAY, J. P. *et al.* Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 7, p. e45-e67, 2019.

MIRANDA, D. A. P. *et al.* Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 116, n. 11, p. 1007-1014, 2022.

MORENO-PÉREZ, O. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. **Journal of Infection**, v. 82, n. 3, p. 78-383, 2021.

NA, K.-S. *et al.* Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women. **Cornea**, v. 34, n. 7, p. 733-738, Jul. 2015.

PARRISH, R. K. 2nd; STEWART, M. W.; DUNCAN POWERS, S. L. Ophthalmologists Are More Than Eye Doctors-In Memoriam Li Wenliang. **American Journal of Ophthalmology**, 2020;213:A1-A2.

PEREIRA, L. A. *et al.* Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. **British Journal of Ophthalmology**, v. 106, n. 1, p. 102-105, 2022.

PETERSEN, E. *et al.* Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 93, p. 205-207, 2020.

ROBERTI, G. *et al.* Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. **Survey of Ophthalmology**, v. 65, n. 4, p. 458-472, 2020.

SALOMÃO, S. R.; MITSUHIRO, M. R. K. H.; BELFORT JR, R. Visual impairment and blindness: an overview of prevalence and causes in Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, n. 3, p. 539-549, 2009.

SCHELLINI, S. A. *et al.* Prevalence and causes of visual impairment in a Brazilian population: The Botucatu Eye Study. **BMC Ophthalmology**, v. 9, p. 8, 2009.

SERIN D. *et al.* Simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia. **Cornea**, v. 26, n. 8, p. 903-906, 2007.



SHEEHY, L. M. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. **JMIR Public Health and Surveillance**, v. 6, n. 2, p. e19462, 2020.

SMS-RP (Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto). **Enfrentamento ao Novo Coronavírus e COVID19**. 2020. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/portal/saude/>. Data de acesso: 09 jul. 2020.

SMS-RP (Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto). **Enfrentamento ao Novo Coronavírus e COVID19**. 2021. Disponível em: <https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/portal/saude/>. Data de acesso: 08 mar. 2021.

STEINMETZ, J. D. *et al.* Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. **Lancet Global Health**, v. 9, n. 2, p. e144-e160, 2021.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. **Social Science and Medicine**, v. 41, n. 10, p. 1403-1409, 1995.

TISDALE, A. K.; CHWALISZ, B. K. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. **Current opinion in ophthalmology**, v. 31, n. 6, p. 489-494, 2020.

UCHINO, M.; SCHAUMBERG, D. A. Dry eye disease: Impact on quality of life and vision. **Current Ophthalmology Reports**, v. 1, n. 2, p. 51-57, 2013.

UMESH, A. *et al.* Evidence mapping and review of long-COVID and its underlying pathophysiological mechanism. **Infection**, v. 50, n. 5, p. 1053-1066, 2022.

VARMA, R. *et al.* Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos. **Ophthalmology**, v. 111, n. 8, p. 1439-1448, 2004.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine and International Health**, v. 25, n. 3, p. 278-280, 2020.

WOLFFSOHN, J. S. *et al.* TFOS DEWS II diagnostic methodology report. **Ocular Surface**, v. 15, n. 3, p. 539-574, 2017.

YAU, J. W. Y. *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 35, n. 3, p. 556-564, 2012.

YUEN, K. S. C. *et al.* Ocular screening in severe acute respiratory syndrome. **American Journal of Ophthalmology**, v. 137, n. 4, p. 773-774, 2004.

ZAGO FILHO, L. A. *et al.* Vitritis and Outer Retinal Abnormalities in a Patient with COVID-19. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 28, n. 8, p. 1298-1300, 2020.

ZENG, W. *et al.* Association of dailywear of eyeglasses with susceptibility to

coronavirus disease 2019 infection. **JAMA Ophthalmology**, v. 138, n. 11, p. 1196-1199, 2020.

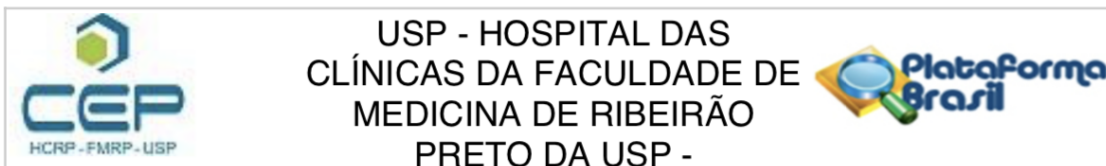
ZHOU, L. *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in human retina and diabetes-implications for retinopathy. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 62, n. 7, p. 6, 2021.

ZHOU, Y. *et al.* Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 patients. **Ophthalmology**, v. 127, n. 7, p. 982-983, 2020.

## ***8. Anexos***

---

## ANEXO A - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Manifestações oculares no COVID-19

**Pesquisador:** ROSÁLIA MARIA SIMOES ANTUNES FOSCHINI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 33654820.1.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.103.401

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo a ser realizado nesse hospital, tendo como investigadora principal a Dra Rosalia Maria Simões Antunes Foschini e como co-investigadores: Eduardo Melani Rocha, Andre Marcio Vieira Messias, Fernando Belissimo Rodrigues e Rodrigo Jorge.

No final de 2019, a rápida disseminação de uma nova forma do coronavirus, levou a uma pandemia, declarada em março pela Organização Mundial de Saúde, (Cucinotta and Vanelli 2020) que produz entre suas manifestações a síndrome respiratória aguda grave do coronavirus-2 (da sigla em inglês SARS-Cov-2) e levou à morte dezenas de milhares de pessoas em todo o mundo, entre as quais, o Dr. Li Wenliang, oftalmologista em Wuhan, Hubei, China, um dos primeiros médicos a notar e alertar para a sua gravidade e rápida disseminação. A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 é disseminada por gotículas presentes no ar ou em superfícies contaminadas, pelo contato com nariz, olhos e boca, afetando principalmente o sistema respiratório. Em 80% dos pacientes acometidos o quadro é leve, e nos 20% restantes o quadro é mais grave, necessitando internação hospitalar, com 50% de sobrevida entre os hospitalizados. Sua letalidade é de cerca de 2,2%, associando-se diretamente à idade e comorbidades como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias e/ou imunossupressão. (Velavan and Meyer 2020, Zhou, Yu et al. 2020) Segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto (SMS-RP) atualmente são 1363 casos notificados (suspeitos) da COVID-19 no município sendo 253 casos confirmados

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

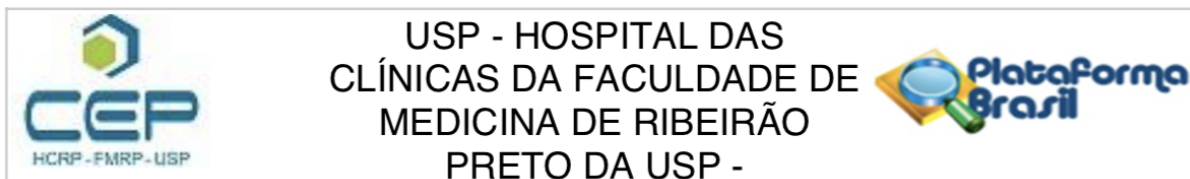
**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

(26/04/2020/ SMS-RP, 2020).(SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO)

### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo geral desse estudo é fazer o acompanhamento multidisciplinar, cuidadoso e de longo prazo de pacientes com COVID-19 confirmado em relação às alterações oculares e neurosensoriais, para documentar a frequência, características e correlações entre pacientes que tiveram manifestações oculares ou não e assim procurar identificar os fatores de risco e os marcadores da doença. Para isso, o projeto avaliará os sinais e sintomas dos pacientes com COVID-19 acompanhados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e correlacionará achados clínicos, oculares e demográficos. O projeto caminhará em parceria com a disciplina de Moléstias Infeciosas, cujo projeto já se encontra aprovado pelo Comitê de Ética Médica, CAAE: 31172720.9.0000.5440, e que já conta com uma extensa base de dados relativos ao perfil demográfico, sócio-econômico, antecedentes vacinais e histórico médico dos pacientes que serão acompanhados.

#### **Objetivo Primário:**

O objetivo geral desse estudo é fazer o acompanhamento multidisciplinar, cuidadoso e de longo prazo de pacientes com COVID-19 confirmado em relação às alterações oculares e neurosensoriais, para documentar a frequência, características e correlações entre pacientes que tiveram manifestações oculares ou não e assim procurar identificar os fatores de risco e os marcadores da doença.

#### **Objetivo Secundário:**

a) Avaliar os sinais e sintomas oculares dos pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19;b) Correlacionar os achados oculares, clínicos e laboratoriais em busca de marcadores diagnósticos e prognósticos da doença;c) Avaliar a sensibilidade e especificidade dos achados obtidos com exames complementares realizados para auxílio diagnóstico da COVID-19.

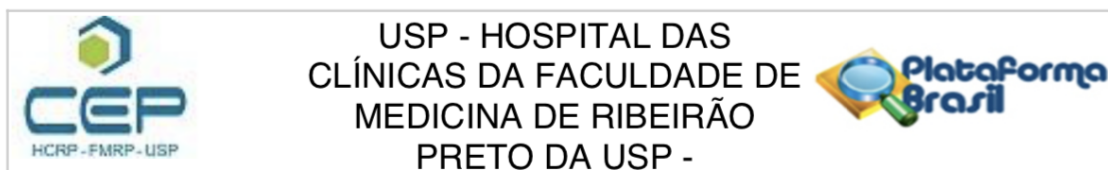
### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

#### **Riscos:**

Nenhum tratamento experimental está envolvido neste protocolo. Serão feitos monitoramento e notificação de eventos adversos relacionados com essa pesquisa e suas intervenções diagnósticas ou com as terapêuticas reconhecidas e administradas para as doenças em acompanhamento, incluindo eventos adversos relacionados com biópsias.

#### **Benefícios:**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

Os pacientes se beneficiarão de uma análise aprofundada, transversal e prospectiva multidisciplinar da saúde oftalmológica, além de aconselhamento e tratamento para ajudar a minimizar os problemas oculares e sistêmicos associados com a COVID-19 e doenças correlatas. Serão informados de que a participação neste estudo é totalmente voluntária e que podem se retirar do estudo a qualquer momento, sem penalidade de benefícios a que tenha direito. Os pacientes não receberão nenhum benefício financeiro.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

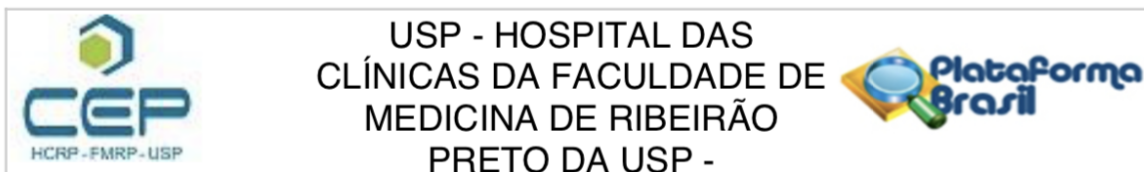
O estudo baseia-se no fato de que pouco se sabe sobre eventos oculares agudos e tardios da COVID-19 e eficácia a longo prazo das medidas terapêuticas.

Para entender a história natural da COVID-19, pretende-se acompanhar os pacientes diagnosticados com ou sem manifestações oculares.

Trata-se de estudo relevante.

Uma coorte de 100 pacientes será avaliada em um modelo observacional descritivo. Pacientes de ambos sexos e qualquer etnia, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico positivo de COVID-19, a partir de uma população de pacientes previamente assistida pela disciplina de Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (projeto CAAE Número CAAE: 31172720.9.0000.5440) serão convidados a participar do estudo. Serão considerados elegíveis pacientes diagnosticados com COVID-19 entre 01-02-2020 e 31-07-2020, que tenham diagnóstico confirmado por meio de exame PCR em swab oral ou nasal ou de secreção traqueal para detecção do vírus SARS-Cov-2. O acompanhamento multidisciplinar será feito por meio de consultas acontecendo 1 mês, 6 meses e 12 meses após o início dos sintomas. Trocas de informações clínicas entre as áreas e reuniões clínicas periódicas para discutir o andamento do estudo e casos clínicos selecionados serão realizadas. As variáveis dependentes serão as informações clínicas e laboratoriais orais e oculares, que serão obtidas, após avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e/ou Comissão Nacional de Ética em Pesquisa CEP/CONEP. As variáveis independentes serão na sua maioria obtidas de um banco de dados colhido previamente pela equipe de Moléstias Infecciosas, e incluirão: idade; sexo; etnia/cor; escolaridade; condição econômica; ser profissional de saúde; ser trabalhador de laboratório, ser gestante e se sim com quantas semanas de gestação no momento do cadastro, estar amamentando, presença de comorbidades preexistentes; imunização prévia contra Influenza e Tuberculose (BCG); local de residência (estado, município, bairro); exercício de atividade laborativa

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

e tipo de regime de contratação, sintomas que o paciente apresentou; data do aparecimento dos sintomas; tempo, em dias, em que houve a piora dos sintomas; necessidade de internação hospitalar; tempo, em dias, entre o aparecimento dos sintomas e a internação; dias de internação; necessidade de suplementação com oxigênio; necessidade de transferência para UTI; necessidade de intubação; após a retirada de suplementação de oxigênio em quantos dias teve alta; após a retirada da intubação em quantos dias teve alta; registro de estado de coma, se sim, por quantos dias; após a alta utilização de algum medicamento e qual; necessidade de reinternação; alguma modificação ou repercussão da doença em relação à saúde (função pulmonar e/ou cardíaca).

**Critério de Inclusão:**

Todos os participantes que aceitarem participar do estudo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) serão submetidos ao exame oftalmológico completo e questionários sobre os sinais e sintomas oculares.

**Critério de Exclusão:**

- Pacientes que não preencherem os procedimentos de avaliação conforme o desenho esquemático acima.
- Idade inferior a 18 anos.
- Discordância ou não compreensão do paciente a cerca do conteúdo do termo de consentimento livre e esclarecido.

**Anamnese e Exame Físico**

A anamnese incluirá questionários estruturados de inquérito alimentar, conforto ocular (OSDI) e qualidade de vida, bem como um exame oftalmológico completo.

Questionário dirigido para alterações da superfície ocular e oral pré e pós infecção:

I- Sintomas oculares (ao menos um)

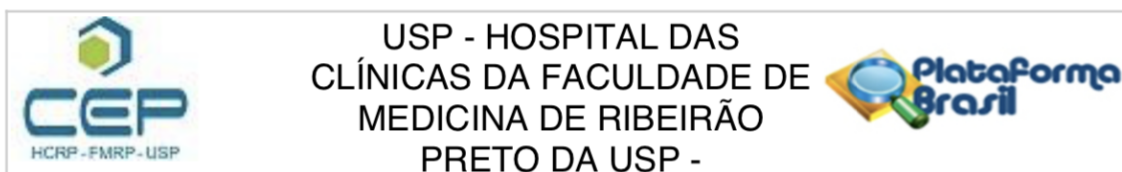
- Olhos secos antes da gripe?
- Sensação recorrente de areia ou cascalho nos olhos antes da gripe?
- Uso de lágrimas artificiais > 3x/dia antes da gripe?

Questionário estruturado para quantificar sintomas, Ocular Surface Disease Index (Schiffman, Christianson et al. 2000, Prigol, Tenorio et al. 2012) e questionários para avaliação de dor neuropática, ansiedade, depressão e função visual (Freyhagen, Baron et al. 2006, Fernandes, Marin et al. 2010, Wu 2014).

II- Sintomas orais (ao menos um)

- Sensação diária de boca seca antes da gripe?
- Glândulas salivares inchadas de forma recorrente ou persistente, antes da gripe?

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

- Bebia líquidos frequentemente para ajudar a engolir alimentos secos antes da gripe?
- III-Sinais oculares (ao menos um)
  - Teste de Schirmer (sem anestesia ) 5 mm / 5 minutos
  - Coloração corante vital positivo (van Bijsterveld 4)
- V- Sinais orais (ao menos um)
  - Fluxo salivar sem estímulo ( 1,5 ml em 15 minutos).

#### Anamnese e exame ocular

O exame ocular constará de acuidade visual a ser medida com tabela LogMAR, com a melhor correção, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia) e propedêutica clínica para a superfície ocular.

A avaliação da superfície ocular constará de:

##### a) Questionários dirigidos para alterações da superfície ocular

Será usado o questionário Ocular surface disease index (OSDI), recentemente validado para o português (Prigol, Tenorio et al. 2012), descrito abaixo:

- OSDI - Índice da doença da superfície ocular: composto por 12 perguntas que são graduadas de 0 a 4, e o valor total vai de 0 a 100, sendo que os maiores valores somados correspondem ao maior número e intensidade dos sintomas. O valor final é calculado pela soma de todos os escores, multiplicado por 25 e dividido pelo número de questões respondidas.

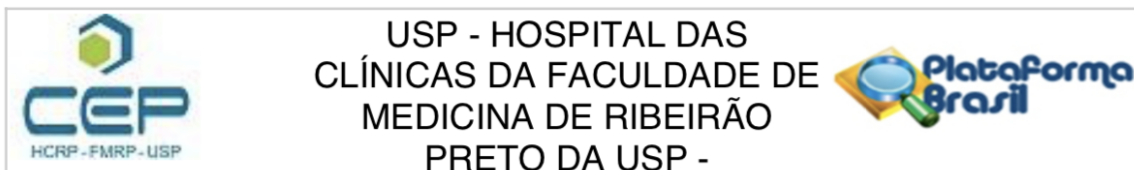
Serão também aplicados testes para mensuração de dor e avaliação de sintomas autonômicos, conforme descrito abaixo:

- Escala visual analógica (EVA) para dor (Visual Analogue Scale - VAS): trata-se de uma linha com 10 cm de comprimento que possui as extremidades numeradas de 0-10. Em uma extremidade da linha é marcada "nenhuma dor" e na outra "pior dor imaginável". Pede-se, então, que o paciente avalie e marque na linha a dor presente naquele momento. O valor é convertido em um número, que é a medida exata em milímetros da marcação.

- Escore de sintomas autonômicos – COMPASS -31: Questionário utilizado para avaliar a gravidade, sintomatologia e funcionalidade autonômica de pacientes com distúrbios autonômicos de forma mais rápida e precisa. É um instrumento de autoavaliação resumido, resultante da análise do COMPASS e do Autonomic Symptom Profile (ASP). Consiste em 31 perguntas em 6 domínios, a saber: Intolerância Ortostática (4), Vasomotor (3), Secretomotor (4), Gastrointestinal (12), Bexiga (3), Pupílo motor (5), fornecendo ao final um escore de 0-100, baseado na soma das pontuações bruta por domínio e multiplicadas por um peso índice.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br





Continuação do Parecer: 4.103.401

b) Teste de Schirmer

A secreção lacrimal será medida em ambos os olhos de cada paciente, em todos os grupos, usando o teste de Schirmer modificado (Ophthalmos, São Paulo, Brasil). Uma tira de 5x60mm será colocada no fundo do saco do olho por 5 minutos. A leitura da extensão úmida será registrada e comparada entre as visitas e entre os pacientes dos diferentes grupos.

d) Coloração com lisamina verde (1%) tópica

Após a instilação de uma gota do colírio de lisamina verde a 1% (Ophthalmos, São Paulo, Brasil) no fundo de saco conjuntival, a conjuntiva e a córnea serão examinadas na lâmpada de fenda (biomicroscopia) e as alterações classificadas de 0 a 9, levando em conta a intensidade e a área corada de acordo com protocolo anteriormente proposto.

Critérios diagnósticos para olho seco

O diagnóstico de olho seco será feito quando pelos menos um dos seguintes sinais estiver presente: tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL) < 7 segundos, teste de Schirmer < 6 mm em 5 minutos, soma de pontos no questionário de sintomas de irritação ocular > 12. A classificação da gravidade do olho seco será feita de acordo com o estabelecido no "Dry Eye Workshop" (2007).

Avaliação da função salivar

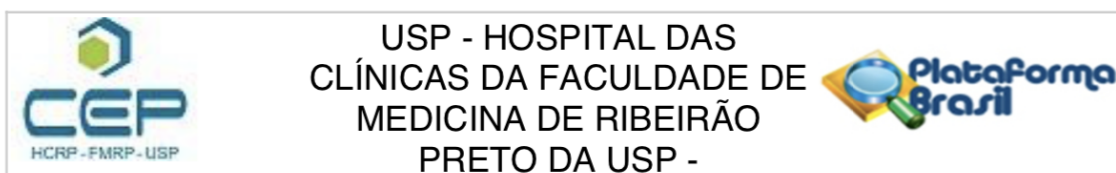
A função salivar será avaliada medindo as taxas de fluxo de secreção das glândulas salivares sob condições de repouso e estimulada. Amostras de saliva total não estimulada serão coletadas ao longo de 15 minutos, com dois intervalos de 0,5 minuto. Assim, a cada 5 minutos, ao paciente será solicitado que deposite no frasco, a saliva acumulada na boca nesse período de 5 minutos, totalizando três períodos de 05 minutos sem falar ou engolir, para que a saliva total seja coletada, sem perdas. Valores menores do que 1,5 ml nos 15 minutos serão considerados anormalmente baixos.

Exame Neurooftalmológico

- Pupilometria:

A pupilometria infravermelha padronizada e automatizada permite quantificar objetivamente a simetria, tamanho e reação pupilar, e dessa forma, serve como avaliação segura e não invasiva do sistema nervoso autônomo. Esse exame tem se mostrado efetivo em identificar disautonomia, por exemplo, em várias doenças reumáticas (Bertinotti, Pietrini et al. 2002). A coleta de dados de reflexo pupilar em resposta à luz será feita na sequência do exame oftalmológico no ambulatório

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

de Oftalmologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/SP, com o pupilômetro infravermelho (ISI pupillometer).

A pupilometria estática analisa somente o diâmetro da pupila e não estimula a reação pupilar, sendo um indicativo de atividade simpática. Já a pupilometria dinâmica estimula a pupila com um raio luminoso de intensidade e duração pré-determinadas, gerando uma resposta parassimpática. Essas análises serão feitas nos diferentes grupos, e os resultados vão produzir curvas-respostas, cujas áreas e inclinações obtidas serão comparadas e correlacionadas com os outros achados de exame neurológico, clínico e laboratorial.

- Eletroretinografia:

É avaliação funcional objetiva da função retiniana, e pode ser definida como a resposta elétrica gerada na retina após estímulo luminoso. Sua observação é possível porque a retina, quando estimulada com a luz, produz corrente extracelular radial que flui pelas outras estruturas oculares e pode ser gravada na superfície ocular.

Alterações sensitivas, como de paladar e olfato, tem sido detectadas em pacientes com COVID-19 (Gautier and Ravussin 2020, Xydakis, Dehgani-Mobaraki et al. 2020), e essas tem sido sugeridas como marcadores da doença (Moein, Hashemian et al. 2020). Nesse contexto, apesar de queixas visuais não terem sido descritas em associação com COVID-19, a avaliação funcional detalhada com ERG pode revelar mudanças não percebidas pelos pacientes.

Além disso, como a cloroquina tem sido usada em alguns casos para o tratamento, e essa medicação apresenta toxicidade retiniana conhecida (Marmor, Fulton et al. 2009). O exame de eletroretinografia pode ser útil nesses pacientes.

Esse exame será realizado com o equipamento RetEVAL, que é portátil, com protocolo simplificado, dispensando adaptação ao escuro, para encurtar e facilitar a avaliação.

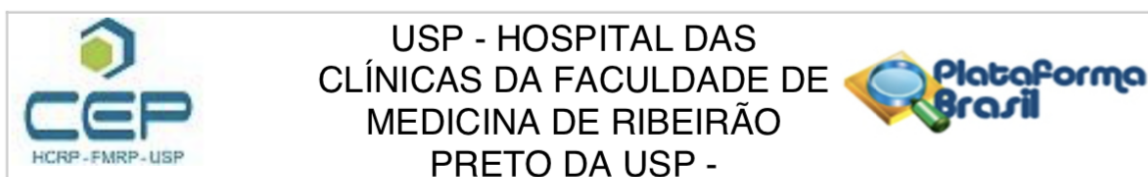
- Avaliação de Alterações da retina e do Vítreo

Mapeamento de retina: será realizado com oftalmoscópio binocular indireto e lente de 20 Dioptrias, marca Volk;

Retinografia: fotografias coloridas da retina serão realizadas com retinógrafo digital Topcon TRC-50DX, câmera Nikon D90 12.3 megapixels, angular de 35°.

Tomografia de coerência óptica (OCT): será obtido pelo aparelho HRA-OCT Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). A avaliação da região macular será obtida utilizando protocolo de rastreamento padrão 20° x 15°, consistindo de 19 seções horizontais (cada uma a partir de 25 quadros) com distância de 240 m entre cada scan, cobrindo um

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

quadrilátero de 20 x 15 graus na retina, centrado na fóvea. O modo de follow-up será utilizado a fim de minimizar a variabilidade nos novos reexames. Para melhorar a acurácia dos dados do OCT, a delimitação automática dos limites interno e externo da retina neurosensorial gerados pelo software do equipamento serão verificados para cada um dos scans.

#### -Exame de Imagem

Pacientes que tenham exame de imagem da região da cabeça e pescoço já realizado recentemente (até há 6 meses), ou com indicação clínica para fazê-lo, seja tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) serão solicitados a permitir que as imagens das GL, GS, gânglio trigêmeo e gânglio pterigopalatino, e outros sejam analisadas quanto a densidade, volume e perfusão, e correlacionadas com outras amostras históricas.

A córnea, a glândula lacrimal e o filme lacrimal serão estudados em cada paciente pelo OCT Heidelberg III, módulo córnea, para registro de parâmetros de espessura, tramas vascular e neural e infiltrado de células inflamatórias, conforme recentemente descrito. O exame não é invasivo. As imagens serão analisadas e correlacionadas com outros parâmetros clínicos e laboratoriais, e também ao longo do tempo e entre os diferentes grupos.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A Folha de Rosto, o orçamento e o cronograma foram devidamente apresentados.

O projeto de pesquisa foi apresentado de forma adequada, contendo as referências bibliográficas pertinentes ao tema.

O termo de consentimento livre e esclarecido está redigido em linguagem acessível, contendo as informações necessárias, garantindo-se o sigilo da identidade do participante e garantindo-se assistência caso se comprovem alterações decorrentes das avaliações a serem feitas, bem como garantindo-se assistência, caso ocorra danos ou desconfortos decorrentes da participação no estudo.

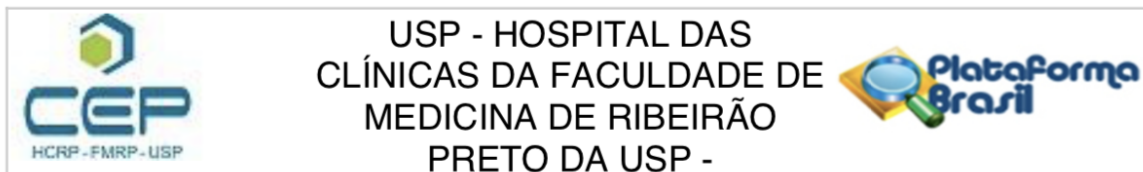
#### **Recomendações:**

Não se aplica.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

quadrilátero de 20 x 15 graus na retina, centrado na fóvea. O modo de follow-up será utilizado a fim de minimizar a variabilidade nos novos reexames. Para melhorar a acurácia dos dados do OCT, a delimitação automática dos limites interno e externo da retina neurossensorial gerados pelo software do equipamento serão verificados para cada um dos scans.

#### -Exame de Imagem

Pacientes que tenham exame de imagem da região da cabeça e pescoço já realizado recentemente (até há 6 meses), ou com indicação clínica para fazê-lo, seja tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) serão solicitados a permitir que as imagens das GL, GS, gânglio trigêmeo e gânglio pterigopalatino, e outros sejam analisadas quanto a densidade, volume e perfusão, e correlacionadas com outras amostras históricas.

A córnea, a glândula lacrimal e o filme lacrimal serão estudados em cada paciente pelo OCT Heidelberg III, módulo córnea, para registro de parâmetros de espessura, tramas vascular e neural e infiltrado de células inflamatórias, conforme recentemente descrito. O exame não é invasivo. As imagens serão analisadas e correlacionadas com outros parâmetros clínicos e laboratoriais, e também ao longo do tempo e entre os diferentes grupos.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A Folha de Rosto, o orçamento e o cronograma foram devidamente apresentados.

O projeto de pesquisa foi apresentado de forma adequada, contendo as referências bibliográficas pertinentes ao tema.

O termo de consentimento livre e esclarecido está redigido em linguagem acessível, contendo as informações necessárias, garantindo-se o sigilo da identidade do participante e garantindo-se assistência caso se comprovem alterações decorrentes das avaliações a serem feitas, bem como garantindo-se assistência, caso ocorra danos ou desconfortos decorrentes da participação no estudo.

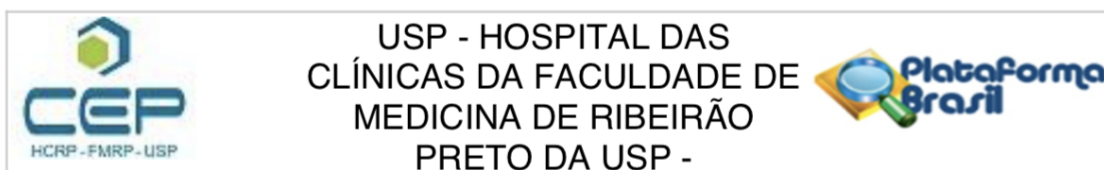
#### **Recomendações:**

Não se aplica.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como o

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.103.401

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido V1 09-06-2020, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1550511.pdf	16/06/2020 17:09:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	V1_14052020_COVID19.docx	16/06/2020 17:09:32	ROSÁLIA MARIA SIMOES ANTUNES FOSCHINI	Aceito
Outros	UPC_aprovada.pdf	16/06/2020 17:06:51	ROSÁLIA MARIA SIMOES ANTUNES FOSCHINI	Aceito
Folha de Rosto	FR_UPC_Coordenacao_0000002686.pdf	11/06/2020 12:16:01	ROSÁLIA MARIA SIMOES ANTUNES FOSCHINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19.docx	11/06/2020 12:07:05	ROSÁLIA MARIA SIMOES ANTUNES FOSCHINI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 22 de Junho de 2020

Assinado por:  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

## ANEXO B - WHOQOL - ABREVIADO (FLECK *et al.*, 2000) - VERSÃO EM PORTUGUÊS

### Perguntas sobre qualidade de vida

#### Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

	Muito ruim	ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito Boa
1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito, nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
2. Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

	Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
3. Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4. O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5. O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6. Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7. O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8. Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9. Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quão completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

	Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
10. Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11. Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12. Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13. Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14. Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

	Muito ruim	ruim	Nem ruim nem bom	Bom	Muito Bom
15. Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito, nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
16. Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19. Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20. Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21. Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22. Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23. Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24. Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25. Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

A questão seguinte refere-se a com que frequência você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

	Nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente	Sempre
26. Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau-humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário? .....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário? .....



## ***9. Apêndice***

---

## APÊNDICE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES COM COVID-19 Convite à participação em Projeto de Pesquisa

- A. Projeto: Manifestações oculares no COVID-19  
 B. Responsável pela condução das pesquisas: Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha  
 C. Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar as manifestações oculares durante a evolução da COVID-19. O objetivo dessa pesquisa é conhecer o que acontece a médio e longo prazo nessa doença e as relações desses eventos com sinais e sintomas que o paciente apresentar durante a evolução.  
 D. O trabalho será realizado com pacientes do Ambulatório de Moléstias Infeciosas, em atendimento após terem tido a COVID-19, no ambulatório de Oftalmologia do HCFMRP-USP.  
 E. A avaliação dos olhos terá duração média de 60 minutos e incluirá questionário, exame clínico e exame ocular com os riscos, desconfortos e cautelas para evitar efeitos adversos além de providências caso ocorram, descritos abaixo:

Exame	Risco	Desconforto	Cautela	Providência
Anamnese, questionários dirigidos e exame clínico e ocular	Sem	Sem	Sem	Sem
Instilação de colírio de fluoresceína e lisamina verde para exame ocular	Sem	Leve desconforto	Questionamento sobre reações prévias	Enxágue com soro fisiológico e medicação anti-inflamatória tópica se necessário.
Coleta de saliva	Sem	Retenção de saliva na boca por 5 min.	Sem	Orientação.
Teste de Schirmer		Leve desconforto ocular transitório (menos de 1 minuto)	Orientação	Uso de colírio lubrificante.
Exame de OCT	Sem	Leve desconforto		Colírio lubrificante se necessário.
Pupilometria	Sem	Leve desconforto pela aproximação do equipamento de exame ao rosto e necessidade de atenção por 3 min, para a coleta dos dados	Sem	Orientação.

- F. A avaliação clínica incluirá o exame ocular completo. O exame oral incluirá exame da boca, dentes, língua, motricidade da face e da boca e coleta de saliva para medir o volume e futuras análises laboratoriais do seu conteúdo.  
 K. Caso o voluntário da pesquisa tenha feito exame de imagem da região da cabeça e pescoço (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética), essas imagens serão solicitadas para avaliar tamanho e textura das glândulas lacrimais, salivares, e estruturas do sistema nervoso central.  
 L. O voluntário da pesquisa deverá comparecer ao Hospital de Clínicas da FMRP-USP no ambulatório de Oftalmologia para avaliação e realização dos exames desse estudo. Na ocasião, o voluntário da pesquisa deverá responder a questionários, e serão realizados exames ocular, físico, oral e laboratorial já descritos anteriormente.

M. O voluntário da pesquisa não receberá qualquer benefício direto da pesquisa. Dados colhidos anteriormente serão analisados em busca das causas e riscos de problemas e das relações entre eles. A médio e longo prazos, maneiras mais eficazes de diagnosticar e acompanhar as doenças relacionadas à falta de lágrima e saliva poderão ser propostas e isso poderá beneficiar voluntários da pesquisa.

N. Os possíveis transtornos dos exames foram indicados acima. A coleta de sangue e a biópsia de glândula podem levar a desconforto por alguns dias, aliviado por analgésico. Podem também produzir hematoma e até infecção local, tratáveis com cuidados locais, medicação e acompanhamento médico.

O. Os exames neurológicos terão duração de aproximadamente 5 minutos.

Q. As dúvidas sobre quaisquer procedimentos ou outros dados da pesquisa serão esclarecidas através de contato telefônico, visita ao ambulatório de oftalmologia ou no próprio dia do exame, conforme o desejo do voluntário da pesquisa.

R. O voluntário da pesquisa poderá deixar de participar da pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento rotineiro.

S. Será mantida a privacidade do voluntário da pesquisa e o caráter confidencial das informações, ou seja, os resultados com a identificação do indivíduo só serão do conhecimento deste e da equipe médica que o atende. A identidade do indivíduo será mantida em sigilo e não será, sob qualquer hipótese, exposta nas conclusões ou publicações posteriores.

T. Será disponibilizado tratamento médico em caso de diagnóstico de doença ou de danos diretamente causados pela pesquisa, no próprio Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, sem qualquer custo ao participante da pesquisa, sob responsabilidade do Prof. Dr. Eduardo Melani Rocha.

U. As informações obtidas durante o estudo serão repassadas ao voluntário da pesquisa, mesmo que possam afetar a vontade deste em continuar no trabalho.

V. A participação no estudo não terá ressarcimento de despesas.

W. O estudo não possui formas de indenização específicas, mas em casos de eventuais danos ao voluntário da pesquisa, este terá direito a ressarcimento de acordo com as leis vigentes no Brasil.

X. Você receberá uma via desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo responsável por esse estudo.

**Y. Para qualquer dúvida ou informação:**

**Dr. Eduardo Melani Rocha, Fone: 16-99358-8686**

**Disciplina de Oftalmologia, HCRP-FMRP-USP – (16) 3602-2864, [emrocha@fmrp.usp.br](mailto:emrocha@fmrp.usp.br)**

**Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.**

**Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228.**

Pesquisador: \_\_\_\_\_

assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Participante ou responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_