

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

BÁRBARA VILELA GIAMPIETRO

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19
ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA –
INI/FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2022

DISSERTAÇÃO MACDI – INI

B.V. GIAMPIETRO

2022

BÁRBARA VILELA GIAMPIETRO

**ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19
ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA –
INI/FIOCRUZ**

Dissertação apresentada ao curso de mestrado acadêmico em doenças infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia – INI/Fiocruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Orientadora: Prof. Dra. Valdiléa Veloso
Co-orientador: Prof. Dr. André Luiz Land Curi

**Rio de Janeiro
2022**

BÁRBARA VILELA GIAMPIETRO

**ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19
ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA –
INI/FIOCRUZ**

Dissertação apresentada ao curso de mestrado acadêmico em doenças infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia – INI/Fiocruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Orientadora: Prof. Dra. Valdiléa Veloso
Co-orientador: Prof. Dr. André Luiz Land Curi

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ana Luiza Biancardi (Presidente)
Medicina / Ciências cirúrgicas - UFRJ
Instituto Nacional de Infectologia INI/Fiocruz

Prof. Dr. Daniel Vitor Vasconcelos dos Santos
Oftalmologia
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Mayumi Wakimoto
Saúde pública
ENSP

Prof. Dr. Estevão Portela (Suplente)
Doenças infecciosas e parasitárias
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dedico esta tese á todos os pacientes que colaboraram com o estudo. Às famílias desses pacientes que passaram por momentos difíceis devido a uma doença nova e pouco conhecida.

Dedico á minha família e marido, pelo apoio incondicional. Dedico á um grande professor, Dr.

Carani, extremamente importante para que eu conseguisse chegar até aqui. Aonde estiver, tenho certeza que estará orgulhoso com essa conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos funcionários do Instituto Nacional de Infectologia pelo carinho e auxílio durante essa jornada.

Agradeço ao Hospital referência em COVID-19 localizado na Fundação Oswaldo Cruz pelo acolhimento e pela oportunidade de conseguir realizar meus estudos.

Agradeço à Fundação Oswaldo Cruz pela bolsa em um momento de pandemia tão difícil para todos nós profissionais.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Valdiléa Veloso, por essa oportunidade de crescimento profissional.

Agradeço ao Dr. André Curi e Dra. Ana Luiza Biancardi por todos os ensinamentos e por estarem comigo durante todo o processo. Sem vocês isso não seria possível.

RESUMO

Introdução: O primeiro caso reportado de COVID19 foi na província de Wuhan, China, em dezembro do mesmo ano. Por ser um vírus de rápida disseminação, a doença se tornou uma emergência mundial e a OMS declarou pandemia em 11 de março de 2020. Após sequenciamento genético foi descoberto um novo subtipo de coronavírus: SARS-CoV-2.

Objetivos: Descrever as características clínicas e oftalmológicas dos pacientes com SARS-CoV-2.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal através da análise dos resultados encontrados nos exames oftalmológicos realizados no centro de referência do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), no período de 8 de julho a 8 de novembro de 2020. : Cento e cinquenta pacientes foram incluídos e alocados em três grupos (cada grupo com 50 pacientes de tamanho amostral) dependendo da gravidade da doença em que se apresentavam. As avaliações oftalmológicas foram realizadas em três grupos de pacientes: Grupo 1 corresponde aos pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva, Grupo 2 pacientes internados na semi-intensiva e grupo 3 pacientes ambulatoriais.

Resultados: A média de idade do grupo1 foi de 62,1 (dp 12,4), do grupo2 60,7 (dp 17,4) e do grupo3 44,1 (dp 14,8), $p < 0.001$. As comorbidades mais encontradas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes. Entre os pacientes examinados, dez apresentaram alterações oftalmológicas. sendo que o grupo 1 com 5 pacientes (10%), grupo 2 com 4 pacientes (8%) e grupo 3 com 1 paciente (2%), $p = 0.345$. Os achados oftalmológicos encontrados foram hemorragia em chama de vela e exsudatos algodinosos. Ao analisarmos as características gerais nos pacientes com alterações oftalmológicas (N=10), a média de idade foi de 46,8 (dp 9,45), desses pacientes, 7 eram hipertensos (70%), 2 pacientes (20%) HIV positivos, 1 paciente obeso (10%) e 6 pacientes (60%) diabéticos. Houve significância estatística nos pacientes com diabetes, $p = 0.014$. Desses 10 pacientes, nove estavam internados e apenas um em regime ambulatorial. Nos grupos1 e 2 correspondentes aos 100 pacientes internados, comparamos os principais parâmetros de gravidade. No grupo1, 44 pacientes (88%) necessitaram de intubação oro traqueal (IOT) e 10 pacientes (20%) de diálise. No grupo2, 11 pacientes (22%) com IOT e 6 pacientes (12%) fizeram diálise. Houve significância estatística nos pacientes submetidos a IOT, $p < 0,001$. A média de dias de IOT foi de 18,4 (dp 15,2) no grupo1 e 12,1 (dp 8,53) no grupo2. A média do ddímero na admissão foi de

45,31 no grupo1 e 308,0 no grupo2. Entre os 10 pacientes com alterações no exame oftalmológico, apenas 1 paciente apresentou ddímero maior que 3 vezes o valor de referência.

Conclusão: Nosso estudo demonstrou a presença de alterações oftalmológicas em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, apesar de não encontrar fatores de risco clínicos ou laboratoriais para o aparecimento de tais alterações. Novos estudos com um número maior de pacientes poderão demonstrar esses fatores de risco.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2. Epidemiologia. Oftalmologia. Retina. Uveítes.

ABSTRACT

Introduction: The first reported case of COVID19 was in the Wuhan, China, in December of the same year. As it is a rapidly spreading virus, the disease became a global emergency and the WHO declared a pandemic on March 11, 2020. After genetic sequencing, a new subtype of coronavirus was discovered: SARS-CoV-2

Purpose: Describe the clinical and ophthalmological characteristics of patients with Sars-CoV-2.

Methods: This is a cross-sectional study through the analysis of the results found in ophthalmological examinations carried out at the reference center of the National Institute of Infectiology from July 8 to November 8, 2020. Ophthalmological evaluations were carried out in three groups of patients: group 1 corresponds to patients hospitalized in the intensive care unit, group 2 patients hospitalized in the semi-intensive care unit and group 3, outpatients.

Results: In all, 150 patients were included and allocated into three groups (50 patients per group) depending on the disease severity presented. Group 1 included patients admitted to the intensive care center (ICU), group 2 were patients admitted to the semi-ICU, and group 3 were outpatients. The mean ages were 62.1 (standard deviation, SD = 12.4), 60.7 (SD, 17.4), and 44.1 (SD, 14.8) years in groups 1–3, respectively. The most common comorbidities were systemic arterial hypertension (SAH) and diabetes. Among the examined patients, 10 had ophthalmological changes; there were five (10%), four patients (8%), and one patient (2%) patient in groups 1–3. The ophthalmological findings were candle flame hemorrhage and cotton wool exudates. When analyzing the general characteristics of the 10 patients with ophthalmological changes, the mean age was 46.8 (SD 9.45) years. Seven were hypertensive (70%), two (20%) were positive for human immunodeficiency virus (HIV), one was obese (10%) and six were diabetic (60%). Nine of these patients were hospitalized and one was seen on an outpatient basis. For groups 1 and 2 corresponding to the 100 hospitalized patients, we compared the main parameters of severity. In group 1, 44 patients (88%) required orotracheal intubation (OTI) and 10 patients (20%) were on dialysis. In group 2, 11 patients (22%) required OTI and 6 patients (12%) underwent dialysis. The mean numbers of OTI days were 18.4 (SD, 15.2) for group 1 and 12.1 (SD, 8.53) for group 2. The average d-dimer levels at admission were 45.31 for group 1 and 308.0 for group 2. Among the 10 patients with alterations in the ophthalmological examination, only 1 patient had a d-dímer greater than 3 times the

reference value.

Conclusion: We observed ophthalmic changes in patients with SARS-CoV-2 infection, despite not finding any clinical or laboratory risk factors for the appearance of such changes. New studies with a larger number of patients may demonstrate these risk factors.

Key-words: SARS-CoV-2. Epidemiology. Ophthalmology. Retina. Uveitis.

LISTA DE TABELAS

- Tabela1.** Características gerais dos pacientes avaliados no Instituto Nacional de Infectologia INI/Fiocruz entre julho-novembro/2020.....21
- Tabela2.** Comparação das características gerais e a presença ou ausência de alterações oftalmológicas dos pacientes avaliados no INI/Fiocruz entre julho - novembro/2020.....22
- Tabela3.** Comparação entre os parâmetros de gravidade dos pacientes admitidos no Instituto Nacional de Infectologia INI/Fiocruz entre julho - novembro/2020.....23
- Tabela4.** Comparação entre os valores de d-dímero e a média de dias de intubação oro-traqueal dos pacientes avaliados no INI/Fiocruz entre julho - novembro/2020.....23
- Tabela5.** Características dos 10 pacientes com alterações oftalmológicas avaliados no INI/Fiocruz, entre julho – novembro/2020.....24

LISTA DE SIGLAS

CoVs	Coronavírus
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês, Disease Control and Prevention)
DP	Desvio padrão (do inglês, Standart deviation)
ECA	Enzima conversora de angiotensina (do inglês, Angiotensin – Converting Enzyme)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IOT	Intubação oro-traqueal (do inglês, Orotracheal intubation)
INI	Instituto Nacional de Infectologia
OMS	Organização Mundial de Saúde
OCTA	Angio-tomografia de coerência óptica (do inglês, Optical Coherence Tomography Angiography)
OCT	Tomografia de coerência óptica (do inglês, Optical Coherence Tomography)
PCR	Reação em cadeia de polimerase (do inglês, Polymerase Chain Reaction)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UTI	Unidade de terapia intensiva (do inglês, Intensive care unit)

SUMÁRIO

1	Introdução.....	13
2	Revisão bibliográfica.....	14
	2.1 O vírus.....	14
	2.2 Epidemiologia.....	15
	2.3 Transmissão.....	15
	2.4 Diagnóstico.....	16
	2.5 Sintomas.....	16
	2.6 Tratamento.....	17
	2.7 Prevenção.....	17
	2.8 O vírus e o Olho.....	17
3	Objetivo.....	20
4	Materiais e métodos.....	21
5	Resultados.....	23
6	Discussão.....	27
7	Conclusão.....	31
	Referências.....	32
	Apêndice A – Aprovação do projeto de pesquisa.....	37
	Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	42
	Apêndice C – Publicação em periódico.....	44

1 INTRODUÇÃO

O primeiro caso reportado de um novo coronavírus foi na província de Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Desde então a doença se disseminou rapidamente, afetando milhares de pessoas e se tornou uma emergência mundial. Já era de conhecido o fato de que o coronavírus (CoVs) afeta aves e animais^{1,2}. Porém, isto se tornou mais visível após casos de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), em 2003, infectando cerca de 8000 pessoas e resultando em 774 mortes globais. Logo após, surgiu um novo quadro de síndrome respiratória aguda (MERS-Cov)³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o responsável pela nova emergência mundial descoberta no final de 2019 seria o vírus Sars-CoV-2, novo subtipo do coronavírus. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS, confirmou que a doença COVID-19 é a sexta emergência de saúde pública de preocupação internacional, após a infecção pelo vírus H1N1 (2009), poliomielite (2014), vírus Ebola no oeste da África (2014), vírus Zika (2016) e novamente o vírus Ebola na República Democrática do Congo (2019)^{1,2}. Esse novo vírus, SARS-CoV-2, pertence ao gênero *Betacoronavírus* que é um dos subtipos da família coronavírus¹.

Já se sabe que o CoVs se manifesta em outras regiões, além do trato respiratório, como o trato gastrointestinal e tecidos oculares. No início da pandemia, a maioria dos estudos se concentraram no trato respiratório devido à sua natureza pelo maior risco de vida.

Nos últimos dois anos, pesquisadores juntaram seus esforços nos estudos de manifestações da COVID-19 além do trato respiratório. A partir daí, surgiram publicações que correlacionaram o vírus a manifestações oculares. Em revisão de literatura, os primeiros estudos mostraram manifestações oftalmológicas em animais infectados por outros gêneros do coronavírus, como vasculite de retina, degeneração de retina e uveíte^{4,5}. Nos últimos meses, estudos foram publicados correlacionando a COVID-19 a outras alterações oftalmológicas. Primeiramente foi descrita a associação com o quadro de conjuntivite viral⁵ e atualmente estudos preliminares evidenciaram achados encontrados no exame de tomografia de coerência óptica (em inglês, “OCT”) da retina em pacientes que tinham a doença confirmada⁶⁻¹⁹. Porém, com os dados disponíveis hoje, estatisticamente, não é possível correlacionar causa-efeito.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O vírus

Em 07 de janeiro de 2020, o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças detectou o novo coronavírus no swab oral de um paciente hospitalizado. Logo em seguida, a OMS confirmou que a cepa seria do novo coronavírus.³

O SARS-CoV-2 é considerado um vírus pandêmico de rápida disseminação que foi inicialmente transmitido de animais para humanos e posteriormente transmitido de humano para humano. Zhou et al²⁰., relataram que todo o genoma do SARS-Cov-2 é 96% idêntico ao coronavírus de morcego BatCoV RaTG13, com cerca de 89% de identidade do nucleotídeo, o que indica que é a origem mais provável do vírus (hospedeiro natural). Acredita-se que os pangolins sejam um dos hospedeiros intermediários para a transferência viral de espécies para humanos. Outros hospedeiros intermediários estão indefinidos. Além disso, o vírus apresenta o mesmo receptor das células epiteliais humanas, a enzima conversora de angiotensina (ECA2). É através deste receptor que o vírus (SARS-CoV-2) penetra na célula humana.¹⁶⁻¹⁹.

Os coronavírus pertencem à família de *Coronaviridae*, e à ordem de Nidovirales. O vírus pode ser esférico ou pleomórfico, com diâmetro de 80-160nm. São nomeados após os picos em forma de coroa presentes em suas superfícies e também são classificados em quatro gêneros principais: alfa-coronavírus, beta-coronavírus, gama-coronavírus e delta-coronavírus. Nas últimas duas décadas, três novos subtipos de CoVs foram descobertos: SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, todos do gênero beta-coronavírus. Os CoVs são vírus de RNA de fita simples, não segmentados, envelopados e de sentido positivo, que consistem em proteína de pico (proteína S), proteína de envelope (proteína E), glicoproteína de membrana (proteína M) e proteína de nucleocapsídeo (proteína N). O RNA viral de CoV é o maior genoma viral já conhecido por espécies animais. A estrutura tridimensional do vírus, mostra que o ácido nucléico e as proteínas N são encontradas sob uma bicamada lipídica. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, que utiliza lipídios da célula hospedeira para formar um novo virion. As partículas virais carregam uma fita de um genoma de RNA de sentido positivo que codifica quatro proteínas estruturais. A proteína N protege o genoma viral das células hospedeiras externas. As outras três proteínas (E, M, S) formam o envelope viral que é incorporado na bicamada lipídica. As

proteínas S dão aspecto de coroa, na microscopia eletrônica, levando ao vírus a denominação em comum: coronavírus²¹.

2.2 Epidemiologia

Em janeiro de 2020, a OMS divulgou um relatório sobre a situação da pandemia da COVID-19. Cerca de 282 casos e 6 mortes haviam sido confirmados em todo o mundo. A OMS declarou oficialmente a infecção por COVID-19 como uma pandemia em 11 de março de 2020.³ A partir daí diversos estudos para estratégias de prevenção e terapêuticas foram realizados.

Em agosto de 2020, dados já demonstravam um aumento drástico no número de casos, com 21.294.845 casos confirmados em laboratório e 761.779 óbitos. Durante 210 dias, este vírus altamente contagioso causou mais de 761.779 mortes em todo o mundo²².

Hoje, após dois anos do início da pandemia, já temos em todo o mundo 540.923.532 casos confirmados de COVID-19 e 6.325.785 óbitos reportados junto à OMS. Em dezembro de 2022, o total de vacinados com as doses completas já somam 168.409.005.²² Em novembro de 2022, no Brasil, 32.078.638 casos já haviam sido confirmados com 670.405 óbitos²².

O coronavírus pode levar a infecção grave do trato respiratório inferior. A doença pode afetar todas as faixas etárias, mas existem poucos relatos de infecção em menores de 1 ano. A taxa de mortalidade da doença pode aumentar em pacientes idosos e/ou que apresentem comorbidades associadas.^{21,23}

Como já relatado, condições como sexo, idade e saúde em geral ditaram a gravidade do SARS-CoV e MERS-CoV, especialmente em indivíduos acima de 50 anos. O SARS-CoV-2 segue a mesma tendência, pacientes ficam mais graves e com alta taxa de mortalidade em maiores de 60 anos²¹.

Evidências sugerem que homens podem ser mais vulneráveis ao COVID-19 do que as mulheres, com a média de 59-68% de casos notificados de infecção no sexo masculino. Além disso, pacientes com doenças autoimunes e quadros de imunodeficiência apresentam risco maior de evolução para a forma mais grave da doença. O período médio de incubação do vírus é de 5 dias, com um intervalo de 2 a 14 dias.²³

2.3 Transmissão

Todos os tipos de CoVs causaram surtos globais e foram transmitidos por espécies animais.

Presume-se que o vírus tenha um hospedeiro intermediário. Na China foi extraído do mamífero pangolim um nucleotídeo com SARS-CoV-2²⁴. Esses mamíferos como outros animais são vendidos vivos ou mortos nos mercados de Wuhan. Este tipo de mercado forma um ambiente propício para a transmissão bacteriana e viral de vários fluidos corporais.

A principal via de transmissão do SARS-CoV-2 é através das gotículas de fluido secretadas pelo sistema respiratório de indivíduos infectados e por aerossóis. O vírus se espalha através do espirro, tosse ou ao falar sem cobrir nariz e boca. As gotículas podem permanecer no ar por um período maior de tempo. A transmissão também pode ocorrer através de objetos ou superfície contaminada pelo vírus.²¹

2.4 Diagnóstico

Atualmente o padrão ouro para diagnosticar o COVID19 é baseado em um teste molecular da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), que é destinado a detectar o RNA do vírus em amostras respiratórias como swabs nasofaríngeos ou aspirado brônquico. O teste RT-PCR em tempo real é considerado um método sensível e específico para detectar a doença ocasionada pelo SARS-CoV-2. Porém, os pesquisadores e a população devem estar cientes que o teste pode dar resultado falso negativo, caso a quantidade de genoma viral seja insuficiente ou se a janela de tempo correta da replicação viral for perdida. Esses resultados falsos negativos podem ocorrer após 7 dias de infecção. O resultado do exame pode ser demorado e a escassez de Kits no mercado é comum.

2.5 Sintomas

As infecções geram sintomas desde assintomáticos até quadros gravíssimos. Os sintomas mais comuns são febre, cefaleia, tosse, mialgia, dispneia e em alguns casos há evolução para pneumonia. Complicações cardíacas, síndrome respiratória aguda grave e infecções secundárias foram encontrados em pacientes com estágio avançado da infecção. Pacientes com maior expressão aos receptores ACE2 podem ser mais suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2.

Estudo realizado no hospital de Wuhan para a avaliação de 99 pacientes afetados com SARS-CoV-2, sugeriu que o número reduzido de linfócitos pode ser um biomarcador para a detecção de infecção grave e que a obesidade e comorbidades crônicas estão associadas a elevada taxa de mortalidade²³.

Pacientes com quadros graves apresentaram níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias que podem levar a danos teciduais em órgãos alvo e falência múltipla. Essa cascata inflamatória também tem relação com a alta taxa de mortalidade, principalmente em pacientes idosos²⁶.

2.6 Tratamento

O Centro de Controle e prevenção de doença (CDC) orienta que o tratamento com sintomáticos deve ser feito nos casos leves. Além disso, terapias imunossupressoras e que reduzem a replicação viral já fazem parte do “guideline” preconizado pelo CDC. Terapias com corticosteroide sistêmico e profilaxia antitrombóticas estão indicados dependendo da fase da doença e dos parâmetros clínicos do paciente. Atualmente, diversas linhas de pesquisa em medicamentos estão em andamento²⁷⁻³⁰.

2.7 Prevenção

Segundo a OMS, até o momento cerca de 100 vacinas estão em desenvolvimento e 26 já em fase III nos estudos clínicos. As vacinas aplicadas hoje em dia na população parecem ser seguras e eficazes reduzindo a apresentação da forma grave da doença e conseqüentemente o número de óbitos. Existem dúvidas e questionamentos quanto a dose de reforço e o declínio da imunidade. Ainda sim, na vacinação contra a COVID-19, os benefícios superam os riscos já que os efeitos adversos descritos são raros.

De qualquer forma, a melhor maneira de reduzir a contaminação e conseqüentemente os casos graves, é a proteção com o uso de máscara, higienização das mãos e com o sistema vacinal completo.³¹⁻³⁵

2.8 O vírus e o olho

Os primeiros trabalhos que correlacionaram o SARS-CoV-2 com olho foram publicados no início de 2020. Até então, acometimentos oftalmológicos já tinham sido descritos em animais infectados por outros gêneros de coronavírus. Ao longo desses dois anos de pandemia, oftalmologistas do mundo todo publicaram trabalhos mostrando as manifestações oftalmológicas em pacientes infectados pelo COVID-19.^{4,5,6,7}

Existem relatos prévios na literatura de um caso com uma criança infectada por um tipo de SARS-CoV, em 2004, que desenvolveu quadro de bronquiolite associado a conjuntivite. Neste mesmo ano, o RNA do SARS-CoV foi identificado nas lágrimas de pacientes com exame de RT-PCR positivo. A partir daí outras epidemias como SARS-

CoV e MERS-Cov tiveram casos de pacientes com swab de conjuntiva positivo para o RNA do vírus.^{36,37} Até então, os casos de manifestações oftalmológicas relacionadas ao COVID-19 eram limitados aos casos de conjuntivite. Autores propõem que a conjuntiva possa ser um local de inoculação direta do vírus.

Achados comuns mais prevalentes descritos nas infecções pelo coronavírus em outros anos e atualmente com a COVID-19, são os de superfície ocular como hiperemia conjuntival, quemose e lacrimejamento. Tanto nos pacientes ambulatoriais como nos pacientes internados³⁸⁻⁴².

Em 2020, um grupo de estudo brasileiro publicou o primeiro trabalho mostrando alterações retinianas em pacientes infectados pelo COVID-19. Diversas alterações de acometimento retiniano, associados a microangiopatia, estão descritos, como hemorragia em chama de vela, exsudatos algodinosos retinianos, aumento da dilatação e tortuosidade das veias.^{11,12,13} Alterações em exame detalhado na retina através da, tomografia de coerência óptica (OCT), relatados foram lesões hiperrefletivas no nível da camada de células ganglionares e plexiforme interna mais proeminente no feixe papilomacular^{9,11,14,15}. As alterações retinianas não estão associadas às alterações oculares de superfície, já relatadas anteriormente.

A microangiopatia é ocasionada juntamente com as alterações vasculares causadas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.^{16,17,18,19} . Estudo de autópsia realizado em São Paulo em três olhos de pacientes que ficaram graves na unidade de terapia intensiva, com necessidade de uso de oxigênio e que foram a óbito, demonstrou na microscopia eletrônica partículas na região perinuclear das células da camada nuclear interna caracterizadas como derivadas das alterações do retículo endoplasmático induzido pelo SARS-CoV⁴³. Anteriormente a esse estudo, autores demonstraram a detecção do RNA SARS-CoV-2 através da realização de PCR de transcriptase reversa em biópsias de retina humana de pacientes falecidos com COVID-19. Porém ainda não é possível afirmar se o vírus se replica na retina e em quais estruturas retinianas ele está exatamente localizado⁴⁴. Estudos prévios evidenciaram alterações de retina e neurite óptica em animais com outras variantes de coronavírus¹⁰. Esses estudos sugerem que pode haver uma correlação entre aos achados oftalmológicos encontrados e a doença COVID-19. Além disso, a presença de RNA viral nas células de Muller da retina, poderia justificar outras manifestações já encontradas e publicadas no sistema nervoso central.

Estudo prospectivo, realizado em 2022 na Suíça, avaliou cerca de 172 pacientes admitidos em hospital terciário. Todos os pacientes foram submetidos a exame de retinografia e de

OCT e reavaliados em 3 meses. A análise das comorbidades revelou que hipertensão arterial sistêmica, diabetes e obesidade tiveram associação significativa às alterações oculares ($p < 0.05$). Quanto aos demais dados levantados, principalmente resultados de exames laboratoriais durante a internação, não foi possível estabelecer estatisticamente uma associação. No total de pacientes avaliados, 19 apresentaram alterações retinianas. Exsudato algodonoso foi a manifestação mais encontrada (6%) e associada a hipertensão arterial (3,5%). Exame de OCT evidenciou lesões hiperrefletivas nas camadas internas da retina, que correspondem aos exsudatos algodonosos. Após 3 meses, todos os pacientes não apresentaram mais as alterações descritas⁴⁵.

Outras manifestações retinianas também podem ser ocasionadas através do dano microvascular, como oclusões venosas retinianas e a maculopatia paracentral aguda.⁴⁶⁻⁵⁰ Como já descrito, observa-se a relação da ECA2 com o vírus. Interessante é que o sistema renina-angiotensina se faz presente na forma intraocular, já detectado no humor aquoso e retina. Achados que podem indicar a possível suscetibilidade das várias células ao SARS-CoV-2⁵.

O fato é que existem limitações nos estudos, pois o número de pacientes com alterações oftalmológicas é pequeno, dificultando análises estatísticas significativas.

Mais recente, com o surgimento das vacinas, novos estudos foram publicados correlacionando possíveis eventos adversos oftalmológico aos esquemas vacinais disponíveis. Efeitos adversos oculares descritos foram: paralisia do nervo facial, paralisia do nervo abducente, neurorretinopatia macular aguda, retinopatia serosa central, trombose, uveíte, entre outras.⁵¹ Esses estudos são principalmente séries de casos retrospectivos ou relatos de casos isolados, o que torna difícil estabelecer se existe associação. Essas manifestações oftalmológicas descritas após a aplicação da vacina se assemelham as alterações descritas nos pacientes infectados pelo COVID-19. Portanto, a resposta imune ocasionada pela infecção da COVID-19 pode ter a mesma patogênese dos efeitos adversos pós vacina.

3 OBJETIVO

Descrever as características clínicas e oftalmológicas dos pacientes com COVID-19, atendidos no centro de referência do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil.

Identificar as comorbidades associadas nos pacientes ambulatoriais e internados.

Identificar os principais critérios de gravidade nos pacientes internados.

Analisar se os fatores descritos acima impactam em aumento de risco dos pacientes com COVID-19 apresentarem alterações oftalmológicas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e descritivo em que 150 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID19 atendidos em diferentes setores no Instituto Nacional de Infectologia - INI/Fiocruz foram submetidos a avaliação oftalmológica no período de 8 de julho a 8 de novembro de 2020. O diagnóstico de COVID19 foi confirmado através do exame de *Real Time* (PCR).

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de COVID19 confirmado através do exame de RT – PCR que estavam em acompanhamento ambulatorial ou internados na unidade semi-intensiva e intensiva do complexo hospitalar referência em COVID19 no INI /Fiocruz. Critérios de exclusão foram pacientes com que apresentaram outra doença de acometimento retiniano (como degeneração de mácula relacionada à idade, oclusões vasculares, retinopatia diabética) ou quadro de uveíte prévia.

A amostra foi distribuída de acordo com o grupo (nível de atendimento). Assim, a amostra foi selecionada sequencialmente até completar 50 pacientes em cada um dos três grupos: pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (Grupo 1), pacientes internados unidade semi-intensiva (Grupo 2) e ambulatoriais (Grupo 3).

A avaliação ambulatorial foi realizada no período de até 30 dias da coleta do exame do PCR.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CAAE 33813120.7.0000.5262) e foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Pacientes ambulatoriais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os pacientes foram examinados através da oftalmoscopia binocular indireta após instilação de colírio de Tropicamida 1mg/ml para midríase medicamentosa. Pacientes em acompanhamento ambulatorial foram avaliados no ambulatório de oftalmologia por meio de exame da acuidade visual (Tabela ETDRS), biomicroscopia de segmento anterior, mapeamento de retina, retinografia simples colorida (Topcon Imaginet 50 DX), tomografia de coerência óptica, exame de autofluorescência, redfree, infrared (Heidelberg Spectrallis, Alemanha) e OCTA (Optovue Avanti, USA). Pacientes internados nas unidades semi-intensiva e UTI foram examinados através da oftalmoscopia binocular indireta. Nesses últimos dois grupos de pacientes, caso

apresentassem alguma alteração no exame, a documentação com retinógrafo portátil foi realizada.

Os dados de perfil epidemiológico e clínico foram coletados por consulta de prontuário no caso dos pacientes internados ou no momento da avaliação oftalmológica nos pacientes ambulatoriais. No grupo de pacientes internados (semi-intensiva – Grupo 2 e UTI – Grupo 1), dados complementares, considerados parâmetros de gravidade foram levantados, como: intubação oro-traqueal (iot), média de dias de iot e ventilação mecânica, suporte dialítico e valor do d-dímero no momento da internação. Os exames oftalmológicos e a coleta de dados foram feitos apenas com um único examinador.

A análise exploratória das variáveis qualitativas foi realizada pela descrição das frequências e da variável quantitativa idade pelas medidas resumo (média, desvio-padrão, mínimo e máximo). A variável idade foi considerada normal pelo teste Shapiro-Wilk. A associação entre as variáveis qualitativas segundo os grupos e presença de alterações foi verificada pelo teste exato de Fisher. A diferença da média de idade segundo os grupos foi verificada pelo teste de ANOVA. P-valores < 0.05 indicam testes estatisticamente significativos. O software livre R versão 3.3 foi utilizado.

5 RESULTADOS

A avaliação das características gerais dos pacientes é demonstrada na tabela 1. Diferenças significativas entre os grupos foram encontradas quanto a média de idade, proporção de hipertensão arterial e obesidade. O grupo 3, dos pacientes ambulatoriais, apresentou média de idade inferior ao grupo 1 (internados na UTI) com $p= 0.001$ e média inferior também comparado ao grupo 2 (internados na semi-intensiva) com $p = 0.004$. Em relação a hipertensão arterial, o grupo 3 foi 40% menor que os resultados encontrados no grupo 1 e 2. Os grupos 1 e 2 tiveram 16% e 10% mais obesos que o grupo 3, respectivamente, com significância estatística neste grupo, $p=0.032$. Vírus da imunodeficiência humana (HIV) e diabetes não tiveram significância estatística. No geral, os pacientes do grupo 3 apresentaram menos comorbidades. Não foram encontradas diferenças significativas na porcentagem de alterações oftalmológicas ($p>0,05$) entre os grupos, apenas 10 pacientes apresentaram alguma alteração. Os grupos 1 e 2 apresentaram 8 e 6pp, respectivamente.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes avaliados.

	Nível	G-1	G-2	G-3	p	teste
N (pacientes)		50	50	50		
Idade (média (dp))		62.10 (12.40)	60.74 (17.41)	44.14 (14.82)	<0.001	
Hipertensão arterial sistêmica (%)	Não	20 (40.0)	20 (40.0)	37 (74.0)	<0.001	
	Sim	30 (60.0)	30 (60.0)	13 (26.0)		
Vírus da imunodeficiência humana (%)	Não	47 (94.0)	45 (90.0)	49 (98.0)	0.242	
	Sim	3 (6.0)	5 (10.0)	1 (2.0)		
Obesidade (%)	Não	41 (82.0)	44 (88.0)	49 (98.0)	0.032	
	Sim	9 (18.0)	6 (12.0)	1 (2.0)		
Diabetes mellitus (%)	Não	36 (72.0)	36 (72.0)	43 (86.0)	0.161	
	Sim	14 (28.0)	14 (28.0)	7 (14.0)		
Alterações oftalmológicas (%)	Não	45 (90.0)	46 (92.0)	49 (98.0)	0.345	exact
	Sim	5 (10.0)	4 (8.0)	1 (2.0)		

G-1: Pacientes admitidos na UTI

G-2: Pacientes admitidos na semi-intensiva

G-3: Pacientes ambulatoriais

Na tabela 2, avaliamos as características gerais dos 10 pacientes com alterações oftalmológicas comparados aos 140 pacientes que não apresentaram essas alterações durante o exame. A média de idade dos pacientes com alterações oftalmológicas foi de 46,8 anos, $p=0.088$. Desse grupo de pacientes, 70% eram hipertensos, 20% HIV positivos, 10% e 60% diabéticos, $p=0,014$.

Tabela 2. Comparação das características gerais e a presença ou ausência de alterações oftalmológicas

	Nível	Não	Sim	p
N (pacientes)		140	10	
Idade (média (dp))		56.29 (17.28)	46.80 (9.45)	0.088
Hipertensão arterial sistêmica (%)	Não	74 (52.9)	3 (30.0)	0.285
	Sim	66 (47.1)	7 (70.0)	
Vírus da imunodeficiência humana (%)	Não	133 (95.0)	8 (80.0)	0.215
	Sim	7 (5.0)	2 (20.0)	
Obesidade (%)	Não	125 (89.3)	9 (90.0)	1.00
	Sim	15 (10.7)	1 (10.0)	
Diabetes mellitus (%)	Não	111 (79.3)	4 (40.0)	0.014
	Sim	29 (20.7)	6 (60.0)	

Na tabela 3 avaliamos os parâmetros de gravidade. Pacientes internados que tiveram a necessidade de realizar hemodiálise foi de 20% no G-1 e 12% no G-2, $p=0.413$. A intubação oro-traqueal ocorreu em 88% dos pacientes G-1, que correspondem aos pacientes graves internados no CTI e 22% nos pacientes do G-2, $p<0.001$. A média de dias de IOT variou de 8.53-15.20. O resultado do exame de D-dímero realizado na admissão hospitalar dos pacientes tiveram a média inferior ao valor de corte preconizado (500ng/ml).

Tabela 3. Comparação entre os parâmetros de gravidade dos pacientes internados no Instituto Nacional de Infectologia INI/Fiocruz entre julho - novembro/2020

	Nível	G-1	G-2	p
N (pacientes)		50	50	
Idade (média (dp))		62.10 (12.40)	60.74 (17.41)	0.654
Diálise (%)	Não	40 (80.0)	44 (88.0)	0.413
	Sim	10 (20.0)	6 (12.0)	
Intubação oro-traqueal (%)	Não	6 (12.0)	39 (78.0)	<0.001
	Sim	44 (88.0)	11 (22.0)	
Dias de intubação oro-traqueal (média (dp))		18.43 (15.20)	12.18 (8.53)	0.197
D-dímero (média (dp))		453.14 (1158.61)	308.03 (1311.81)	0.601

G-1: Pacientes admitidos na UTI

G-2: Pacientes admitidos na semi-intensiva

Na tabela 4, comparamos os valores de d-dímero da admissão hospitalar dos pacientes internados, baseados no valor de referência de 500ng/ml. Valores maiores que a referência representou 17.1% no G-1 e 12.2% no G-2, $p=0.752$. A duração média de IOT, estatisticamente ficou maior com 10 a 20 dias de permanência.

Tabela 4. Comparação entre os valores de d-dímero e a média de dias de intubação oro-traqueal dos pacientes internados no INI/Fiocruz entre julho - novembro/2020.

	Nível	G-1	G-2	p
N (pacientes)		50	50	
D-dímero* (%)	$\leq 500\text{ng/ml}$	29 (82.9)	43 (87.8)	0.752
	$> 500\text{ng/ml}$	6 (17.1)	6 (12.2)	
Dias de intubação oro-traqueal (%)	≤ 10 dias	11 (25.0)	5 (45.5)	0.406
	$> 10 < 20$ dias	23 (52.3)	4 (36.4)	
	≥ 20 dias	10 (22.7)	2 (18.2)	

* valor de referência: 500ng/ml

G-1: Pacientes admitidos na UTI

G-2: Pacientes admitidos na semi-intensiva

Na tabela 5, demonstra-se todas as características encontradas dos 10 pacientes que apresentaram alterações oftalmológicas. Desses pacientes, a maior parte pertence ao sexo masculino, são hipertensos, diabéticos e as alterações oftalmológicas mais encontradas foram hemorragia em chama de vela e exsudatos algodonosos. Além disso, foram pacientes submetidos a intubação oro-traqueal e apenas um paciente apresentou valor de d-dímero superior ao valor de referência.

Tabela5. Características dos 10 pacientes com alterações oftalmológicas, avaliados no INI/Fiocruz, entre julho-novembro/2020

Pacientes	Idade	Sexo	HAS	HIV+	Obesidade	Diabetes	Hemorragia em chama de vela	Exsudatos algodonosos	Diálise	Intubação oro-traqueal	Dias de IOT	D-dímero
1	58	m	sim	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	15	1,2
2	63	f	sim	não	não	sim	sim	sim	não	sim	9	0,1
3	38	m	não	sim	não	não	não	sim	não	sim	13	1,6
4	51	f	sim	não	sim	sim	não	sim	não	sim	45	5130
5	47	f	não	não	não	não	sim	não	não	sim	3	2,5
6	43	f	sm	sim	não	não	sim	não	não	não	NA	3
7	32	m	não	não	não	sim	não	sim	não	sim	10	1,9
8	43	m	sim	não	não	não	não	sim	não	não	NA	3,6
9	40	m	sim	não	não	não	sim	sim	sim	não	NA	6,7
10	55	m	sim	não	não	sim	sim	sim	NA	NA	NA	NA

m: Masculino; f: feminino; NA= não se aplica; HAS= Hipertensão arterial sistólica; IOT= Intubação oro-traqueal

6 DISCUSSÃO

As alterações oftalmológicas encontradas no estudo foram hemorragia em chama de vela e exsudato algodinoso. Essas alterações foram encontradas em 10, dos 150 pacientes avaliados. Sendo que 9 foram pacientes internados e 1 paciente avaliado ambulatorialmente. O exsudato algodinoso foi a alteração mais encontrada, total de 8 pacientes. Em 4 pacientes, ambas as alterações foram encontradas. Entre as comorbidades apresentadas nos pacientes descrito acima, a HAS e diabetes foram as mais prevalentes. Parâmetro de gravidade mais encontrado foi intubação oro-traqueal. Valores de d-dímero maior que o valor de referência (>500ng) só foi identificado em 1 paciente dentre os 10 com alterações oftalmológicas.

Ao longo da pandemia, diversos estudos relataram a presença de alterações oftalmológicas secundárias a infecção pelo SARS-CoV-2, incluindo conjuntivite folicular, hemorragias retinianas e alterações na camada de células ganglionares no OCT (MARINHO *et al.*, 2020)^{9,11}.

*Chen Lu et al, descreveram a apresentação clínica de um paciente internado com a doença COVID19 confirmada e hiperemia ocular. O paciente descrito não apresentou alterações nos exames de fundoscopia e de OCT. O swab de conjuntiva realizado se mostrou positivo para o vírus SARS-CoV-2, sendo compatível com conjuntivite folicular. No nosso estudo, nenhum dos 100 pacientes internados apresentaram quadro de hiperemia ocular e/ou outros sinais que poderiam ser sugestivos de conjuntivite viral, no momento da avaliação.

†Marinho et al, descreveram alterações de retina no OCT em 12 pacientes examinados de 11-33 dias após início dos sintomas de COVID-19. Todos os pacientes apresentaram lesões hiperrefletivas a nível da camada de células ganglionares e plexiforme interna mais proeminente no feixe papilomacular no exame de OCT. Perante a literatura esses achados são controversos porque estão na mesma topografia dos vasos da retina e que no exame de OCT na imagem é semelhante a descrita no estudo como possível alteração relacionada ao COVID19 O exame de angio-tomografia (OCTA) foi normal nesses pacientes. Quatro

* CHEN L, LIU M, ZHANG Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. **Br J Ophthalmol** Epub ahead of print (26 march, 2020)

† MARINHO, P. M.; MARCOS, A. A. A.; ROMANO, A. C.; NASCIMENTO, H.; BELFORT, Reply to Editorial: Interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication, **The Royal College of Ophthalmologists, November 2020**

pacientes apresentaram manchas algodinosas e microhemorragia nas arcadas. As alterações de retina são semelhantes às encontradas nos nossos pacientes avaliados e no paciente com achado ambulatorial também não apresentou alteração no exame de OCTA. Em nosso estudo apenas um paciente, em nível ambulatorial, apresentava alterações oftalmológicas semelhantes a descrita acima, como hemorragia em chama de vela e exsudato algodinoso, mas o quadro apresentado foi mais compatível com retinopatia diabética porque as hemorragias eram difusas em toda a retina e o paciente diabético sem o conhecimento da total compensação da doença. Os outros 9 pacientes apresentaram apenas hemorragia em chama de vela durante a avaliação. Os exames de OCT e angio-tomografia (OCTA) só foram realizados no grupo de pacientes ambulatoriais. Nesse grupo não foram encontradas alterações nesses respectivos exames como descrito na literatura. Diferentemente do trabalho de †Marinho e colaboradores¹¹, as alterações oftalmológicas foram mais encontradas nos pacientes internados, apesar de não ter sido significativo ($p=0.345$). Em nova publicação, Marinho e colaboradores⁹, citam as comorbidades encontradas nos 12 pacientes avaliados. No nosso estudo, levantamos as principais comorbidades encontradas, sendo que a diabetes mellitus tipo 2 foi a mais prevalente, sendo a comorbidade mais relacionada com as alterações oftalmológicas encontradas ($p=0.014$). Tanto a diabetes quanto a hipertensão arterial sistêmica e a retinopatia do vírus da imunodeficiência humana podem levar à quadros oftalmológicos semelhantes, já que essas patologias quando não controladas, levam à alterações vasculares retinianas com conseqüente hemorragias, exsudatos algodinosos por infarto da camada de fibras nervosas e exsudatos duros. Sinais semelhantes as alterações vasculares encontradas nos pacientes com COVID19.

§Pereira e colaboradores avaliaram 18 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 em um centro de referência na cidade de Santo André, São Paulo, Brasil. Dez desses pacientes (55,6%) apresentaram anormalidades no exame de dilatação pupilar, sendo que 4 pacientes apresentaram hemorragia em chama de vela, 4 pacientes exsudatos algodinosos e 1 paciente com ambas as alterações. Desses 10 pacientes, 7 tinham hipertensão arterial sistêmica, 5 pacientes diabetes mellitus e 8 pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva. O estudo de Pereira e

† MARINHO, P. M.; MARCOS, A. A. A.; ROMANO, A. C.; NASCIMENTO, H.; BELFORT, R. Retinal findings in patients with COVID-19. *The Lancet*, v. 395, n. 10237, p. 1610, May 2020

§ PEREIRA LA, SOARES LCM, NASCIMENTO PA, et al. Retinal findings in hospitalized patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol* Epub ahead of print: 29 Sept. 2020.

colaboradores se assemelha com os nossos achados encontrados, já que nos nossos pacientes internados levantamos dados laboratoriais e parâmetros de gravidade tentando correlacionar a microangiopatia com a inflamação intensa e o estado de hipercoagulabilidade que ocorre no paciente grave. Presume-se que pacientes internados e graves, estatisticamente, tem probabilidade maior de serem entubados. No entanto, não encontramos significância estatística nos parâmetros avaliados, mas pelos achados encontrados e os resultados, pode haver uma correlação entre os pacientes internados, mais graves, com as alterações oftalmológicas descritas. Algumas publicações reportaram injúria no tecido do sistema nervoso central ocasionada pela infecção do vírus SARS-CoV-2⁵⁶. Isso explica o acometimento retiniano, já que a retina interna é formada por tecido neuronal. A coagulopatia decorrente da profunda cascata inflamatória pode estar relacionada as alterações oftalmológicas encontradas porque a retina apresenta importante atividade metabólica, se tornando mais sensível a esses eventos.

Um dos fatores conhecidos hoje como complicação da SARS-CoV-2 é o d-dímero aumentado, já que funciona como um marcador de hipercoagulabilidade e quadros de trombose.⁵⁴

Em estudo publicado por ^{**}Cui e colaboradores, nos valores de d-dímero maiores que 3 vezes o valor de referência (500ng/ml), a sensibilidade e especificidade para tromboembolismo venoso chegam a 85% e 88,5%. No nosso estudo não houve significância estatística quando comparamos os pacientes com alterações oftalmológicas e o valor do d-dímero (p=0.601). Entre os 10 pacientes com alterações oftalmológicas, apenas 1 paciente apresentou o valor de d-dímero maior que 1000ng/ml. Neste caso em específico, era um paciente do sexo feminino, com longo período de internação e comorbidades associadas como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Pacientes internados na UTI apresentam risco maior de complicações trombóticas⁵⁵. Isso se justifica pela coagulopatia que ocorre na resposta inflamatória exacerbada gerada pelo SARS-CoV-2. Após os resultados do estudo e a análise comparativa com trabalhos já publicados, acredita-se que três linhas de raciocínio podem ser levantadas: a retina pode ser afetada por dano direto do vírus no tecido; por complicações trombóticas ou por reação imune indireta. Além disso, as alterações oftalmológicas encontradas podem ser decorrentes da descompensação das comorbidades associadas, levando a hipótese de um processo multifatorial.

^{**} CUI S, CHEN S, LI X, LIU S, WANG F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost.** 2020; 18:14211424.

7 CONCLUSÃO

Os achados oftalmológicos mais frequentes na infecção pelo SARS-CoV-2 encontrados durante a avaliação são hemorragia em chama de vela e exsudato algodonoso.

As principais comorbidades encontradas nos pacientes nos pacientes avaliados ambulatorialmente e internados foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus, obesidade e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os critérios de gravidade encontrados nos pacientes internados foram a intubação oro-traqueal (IOT), diálise, elevação do marcador de coagulabilidade ddímero e o tempo de duração da intubação.

Os resultados do estudo mostram que não é possível determinar se os fatores descritos acima impactam no aumento de risco dos pacientes com COVID-19 apresentarem alterações oftalmológicas.

Não foram encontrados no presente estudo fatores de risco que sejam diretamente relacionados ao aparecimento da doença ocular.

Os achados oftalmológicos secundários a COVID-19 ainda geram questionamentos e estudos maiores são necessários para avaliar se há associação dos parâmetros de gravidade e comorbidades nos pacientes internados com as alterações oftalmológicas descritas.

REFERÊNCIAS

1. GORBALENYA, AE; et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology** 2020 Apr;5(4):536-544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
2. YOO, JH. The fight against the 2019-nCoV outbreak: An Arduous March has just begun. **JKoreanMedSci.**2020Feb3;35(4):e56. doi:10.3346/jkms.2020.35. e56.
3. (WHO) WHO. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002-7 August 2003. Summary Table of SARS Cases by Country N-A. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2003.
4. WU, P.; DUAN, F.; LUO, C.; LIU, Q.; QU, X.; LIANG, L.; WU, K. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. **JAMA Ophthalmology**, v. 138, n. 5, p. 575, 1 may 2020. Doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
5. SEAH, I.; AGRAWAL, R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 28, n. 3, p. 391–395, 2 april. 2020. Doi:10.1080/09273948.2020.1738501.
6. BAYYOUNG, T.; IFTNER, A.; et.al. Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2: can it be detected in the retina? **PloS One**. 2021;16.
7. ZAGO FILHO, LA; LIMA, LH; MELO, GB; ZETT, C; FARAH, ME. Vitritis and Outer Retinal Abnormalities in a Patient with COVID-19, **Ocular Immunology and Inflammation**, 6 oct. 2020. doi:10.1080/09273948.2020.1821898.
8. PEREIRA LA, SOARES LCM, NASCIMENTO PA, et al. Retinal findings in hospitalized patients with severe COVID-19. **Br J Ophthalmol** Epub ahead of print: 29 sept. 2020. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317576.
9. MARINHO, P. M.; MARCOS, A. A. A.; ROMANO, A. C.; NASCIMENTO, H.; BELFORT, Reply to Editorial: Interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication, **The Royal College of Ophthalmologists, November 2020**. doi:10.1038/s41433-020-01283-2.
10. BENITO-PASCUAL, B.; GEGÚNDEZ, J. A.; DÍAZ-VALLE, D.; ARRIOLA-VILLALOBOS, P; 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.922–925,17ago.2020. doi:10.1080/09273948.2020.1792512.
11. MARINHO, P. M.; MARCOS, A. A. A.; ROMANO, A. C.; NASCIMENTO, H.; BELFORT, R. Retinal findings in patients with COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10237, p. 1610, May 2020. Doi:10.1016/S0140-6736(20)31014-X.

12.Ouyang P, Zhang X, Peng Y, Jiang B. Seeking clarity on retinal findings in patients with COVID-19. **Lancet**. 2020;396: e35.

13.VENKATESH, P. Seeking clarity on retinal findings in patients with COVID-19. **Lancet**. 2020;396: e36.

14.ABRISHAMI, M.; EMAMVERDIAN, Z.; SHOEIBI, N. et.al. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. **Can J Ophthalmol**. 2021;56(1):24–30.

15.CENNAMO, G; REIBALDI, M; MONTORIO, D. et. Al.]. Optical coherence tomography angiography features in post-COVID-19 pneumonia patients: a pilot study. **A J Ophthalmol**. 2021; 227:182–190.

16.GONZÁLEZ-ZAMORE, J; BILBAO-MALAVÉ, V; GÁNDARA, E. et. al. Retinal microvascular impairment in COVID-19 bilateral pneumonia assessed by optical coherence tomography angiography. **Biomedicines**. 2021; 9:247.

17.SIM, R; CHEUNG, G; TING, D. et.al. Retinal microvascular signs in COVID-19. **Br J Ophthalmol**. 2021 bjophthalmol-2020-318236.

18.INVERNIZZI, A; TORRE, A; PARRULLI, S. et al. Retinal findings in patients with COVID-19: results from the SERPICO-19 study. **E Clin Med**. 2020;27.

19.ZAPATA, MÁ; GARCÍA, SB; SÁNCHEZ, A. et.al. Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity. **Br J Ophthalmol**. 2020 bjophthalmol-2020-317953.

20.ZHOU, P; YANG, X.-L; WANG, X.-G; HU, B; ZHANG, L. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature** 2020;579 doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

21.MURALIDAR, S.; AMBI, S.V; SEKARAN, S; KRISHNAN, UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie**. 2020 Dec; 179:85-100. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.018.

22.WHO (World Health Organization) Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020.

23. CHEN, N; ZHOU, M; DONG, X; QU, J; GONG, F; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**. 2020; 395:507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

24. ZHANG, T; WU, Q; ZHANG, Z. **CelPress**; 2020. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak; pp. 1–6.

25. BOGER, B; FACHI, M.N; VILHENA, R.O; et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. **Am J Infect Control** 2021 Jan; 49(1):21-29. doi:10.1016/j.ajic.2020.
26. ZHU, N; ZHANG, D; WANG, W; LI X; YANG, B. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N. Engl. J. Med.** 2020;382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
27. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) TREATMENT GUIDELINES Covid19treatmentguidelines.nih.gov. April 2022.
28. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
29. National Institute of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
30. USnews.com. CDC expected to release guidance on identifying, managing long COVID. 2021. <https://www.usnews.com/news/health-news/articles/2021-05-07/cdc-to-release-clinical-guidance-on-identifying-managing-long-covid>
31. World Health Organization Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
32. FIOLET, T; KHERABI, Y; MACDONALD, C.J; et.al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. **Clin Microbiol Infect.** 2022 Feb; 28(2):202-221. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005.
33. AL KAABI, N; ZHANG, Y; XIA, S; YANG, Y; et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: a randomized clinical trial. **JAMA.** 2021; 326:35–45.
34. HAAS, E. J; ANGULO, F.J; MCLAUGHLIN, J.M. et.al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. **Lancet.** 2021; 397:1819–1829.
35. NASREEN, S; HE, S; CHUNG, H; BROWN, K.A; GUBBAY, J.B. et.al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern. **MedRxiv**; 2021. 2021.6.28.21259420.
36. WU, D; WU, T; LIU, Q; YANG Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. **Int. J. Infect. Dis.** 2020; 94,:44–48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.
37. HUANG, C; WANG, Y; LI, X; REN, L; ZHAO, J; HU, Y; ZHANG, L; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.** 2020; 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

38. LING, X.C; KANG, EY-C; LIN, J-Y. et. Al. Ocular manifestation, comorbidities, and detection of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 from conjunctiva in coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **Taiwan J Ophthalmol.** 2020;10(3):153–166.
39. LU, C-W; LIU, X-F; JIA, Z-F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. **Lancet.** 2020;395: e39.
40. SEAH, I.Y.J; ANDERSON, D.E; KANG, A.E.Z. et.al Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **Ophthalmology.** 2020; 127:977.
41. XIA, J; TONG, J; LIU, M; SHEN, Y; GUO, D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. **J Med Virol.** 2020;92(6):589–594.
42. CILOGLU, E; DOGAN, N.C; OZDEMIR, E; et al. The presence of SARS-CoV-2 in conjunctival secretions of COVID-19 patients. **Ocul Immunol Inflamm.** 2021 May 19;29(4):652-655. doi 10.1080/09273948.2020.1869270.
43. CASAGRANDE, M; FITZEK, A; PUSCHEL, K; ALESHCHEVA, G; et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. **Ocular Immunology and Inflammation**, 29 May 2020. doi:10.1080/09273948.2020.1770301.
44. WANG W, XU Y, GAO R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. **Jama.** 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786.
45. RIOTTO, E; MÉGEVAND, V; MÉGEVAND, A; et al. Retinal manifestations in patients with COVID-19: A prospective cohort study. **J Clin Med.** 2022 Apr; 11(7): 1828. doi: [10.3390/jcm11071828](https://doi.org/10.3390/jcm11071828).
46. INVERNIZZI, A; PELLEGRINI, M; MESSENIO, D. et.al. Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) **Ocul Immunol Inflamm.** 2020; 28:1290–1292.
47. PADHY, S.K; DCRUZ, R.P; KELGAONKAR, A. Paracentral acute middle maculopathy following SARS-CoV-2 infection: The D-dimer hypothesis. **BMJ Case Rep.** 2021;14.
48. VIRGO, J; MOHAMED, M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. **Eye.** 2020; 34:2352–2353.
49. WALINJKAR, J.A; MAKHIJA, S.C; SHARMA, H.R. et.al. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. **Indian J Ophthalmol.** 2020; 68:2572.
50. VENKATESH, R; REDDY, N.G; AGRAWAL, S; PEREIRA, A. COVID-19-associated central retinal vein occlusion treated with oral aspirin. **BMJ Case Rep.** 2021;14.

51. NG, X. L.; BETZLER, K. B.; TESTI, I.; et. al. Ocular adverse events after COVID-19 vaccination. **Ocul. Immunol. Inflamm.** 2021;1-9. doi:10.1080/09273948.2021.1976221.
52. CHEN L, LIU M, ZHANG Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. **Br J Ophthalmol** Epub ahead of print (26 march, 2020). doi :10.1136/bjophthalmol-2020-316304.
53. CAPAROSSI, T; BACHERINI, D; TARTARO, R. et.al. Retinal findings in patients affected by COVID 19 intubated in an intensive care unit. **Acta Ophthalmol.** 2020.
54. CUI S, CHEN S, LI X, LIU S, WANG F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost.** 2020;18:1421-1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
55. MALAS, M.B; NAAZIE, I.N; ELSAYED, N; MATHLOUTHI, A; MARMOR, R; CLARY, B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. **E Clin Med.** 2020;29.
56. SOLTANI, S; TABIBZADEH, A; ZAKERI, A.; et. al. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. **Rev. Neurosci.** 2021 Jan 13;32(3):351-361. doi:10.515/revneuro-2020-0108.
57. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações oftalmológicas em pacientes com COVID19 atendidos no Instituto Nacional de Infectologia/INIFIOCRUZ.

Pesquisador: Andre Luiz Land Curi

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33813120.7.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.133.784

Apresentação do Projeto:

A presente avaliação tem por base os documentos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1578983.pdf, Projeto.docx e TCLE.docx, postados na Plataforma Brasil em 30 de junho de 2020. Existe o relato do COVID-19 com a conjuntivite e cada vez mais artigos vêm sendo publicados com achados nos exames oftalmológicos dos pacientes infectados. Esse projeto visa corroborar as alterações já descritas e descrever novos achados ajudando no diagnóstico da doença. Hipótese: Por se tratar de doença viral o acometimento de estruturas oculares pode estar presente em indivíduos infectados. Considerando que diferentes indivíduos apresentam apresentação clínica distinta, desde assintomáticos, oligossintomáticos até quadros graves, é possível que alterações oculares distintas ocorram nos diferentes grupos. Metodologia Proposta: Trata-se de um estudo transversal através da análise dos resultados encontrados nos exames oftalmológicos, que serão realizados em três grupos de pacientes. O primeiro grupo corresponde aos pacientes que não apresentam critérios de gravidade em relação à doença; nestes, a avaliação será feita ambulatorialmente. O segundo e terceiro grupo correspondem aos pacientes que apresentam quadros mais graves, com necessidade de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e semi-intensiva do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, e nestes a avaliação oftalmológica será feita no local da internação. Só serão avaliados pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Os dados coletados serão confrontados entre os grupos e análise estatística será realizada com o objetivo de avaliar se há

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.784

diagnóstico do COVID-19. Ademais, permitirá enfatizar a importância da individualização de cada caso, resultando na redução do risco de complicações e de um prognóstico visual desfavorável.”

COMENTÁRIO: Os benefícios foram adequadamente avaliados no projeto.

Vide tópico “CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto relevante do ponto de vista científico, que ampliará o conhecimento sobre as manifestações oftalmológicas durante a COVID-19, podendo trazer benefícios diretos aos participantes e indiretos à comunidade científica e instâncias de saúde.

Vide tópicos “RECOMENDAÇÕES” e “CONCLUSÕES E PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES”.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além dos documentos básicos, os pesquisadores anexaram novas versões do Projeto e do TCLE do estudo, que foram corrigidos conforme recomendações e pendências assinaladas no parecer anterior.

Vide tópicos “RECOMENDAÇÕES” e “CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES”.

Recomendações:

As seguintes Recomendações haviam sido apontadas no Parecer Consubstanciado n. 4.114.184, de 26/06/2020:

1) “No cadastro da Plataforma Brasil, a Metodologia de Análise de Dados foi colocada como “Não se aplica”, entretanto, no Projeto existe uma parte descrevendo sucintamente a metodologia de análise de dados. Recomenda-se corrigir a informação na Plataforma Brasil.”

ANÁLISE: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA.

2) ‘Recomenda-se correção no TCLE do título: “Concentimento” = “Consentimento”.’

ANÁLISE: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA.

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.784

diferença entre os achados oftalmológicos encontrados e o grau de gravidade de acometimento da COVID-19. Critério de Inclusão: Pacientes que tenham o diagnóstico de COVID-19 confirmado através do exame de Real Time – PCR (polimerase chain reaction)- Pacientes com diagnóstico confirmado e em seguimento ambulatorial.- Pacientes com diagnóstico confirmado e internados na semi-intensiva ou UTI. Critério de Exclusão: Exame com resultado negativo para COVID-19.- Outro diagnóstico oftalmológico com acometimento retiniano (ex: degeneração de mácula relacionado a idade, oclusões vasculares, retinopatia diabética).- Diagnóstico prévio de uveíte. O estudo prevê recrutamento de 150 indivíduos, sendo 50 em cada um dos três grupos de estudo.

Objetivo da Pesquisa:

“Objetivo Primário: Descrever as características clínicas e oftalmológicas dos pacientes com diagnóstico de COVID-19, através do exame oftalmológico feito nos pacientes com seguimento ambulatorial e nos pacientes internados na unidade de terapia intensiva e semi-intensiva do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

“Os exames realizados nos pacientes internados não terão riscos. Já que serão feitos apenas exames oftalmológicos de rotina (como o mapeamento de retina e documentação fotográfica com retinógrafo portátil). Será necessário o uso de colírio midriático. O efeito imediato do uso do colírio são ardência e embaçamento visual para perto. Quadro que é reversível em poucas horas, não necessitando de medidas terapêuticas.

Nos pacientes de acompanhamento ambulatorial, o risco está vinculado a realização do exame angiografia fluoresceína. Esse exame que é contrastado, não pode ser feito em pacientes alérgicos a iodo. Para esse exame, a técnica de enfermagem irá puncionar uma veia (acesso periférico da mão ou antebraço). Os efeitos adversos mais comuns são náuseas e eventualmente vômitos logo após a injeção do contraste. Esses efeitos colaterais são raros e melhoram rapidamente. Além disso, pode ocorrer um hematoma no local após a punção venosa, mas o quadro leve e não necessita de tratamento..”

COMENTÁRIO: Os riscos foram adequadamente avaliados e o risco de confidencialidade foi contornado com o compromisso no TCLE de manutenção da confidencialidade do participante.

Benefícios:

“As alterações oculares encontradas nesses pacientes poderão ser utilizadas como um auxílio no

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.784

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As seguintes Pendências foram registradas no Parecer Consubstanciado n. 4.114.184, de 26/06/2020:

1) “Adequar o cronograma na Plataforma Brasil e no Projeto para após a aprovação pelo CEP/INI.”

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2) “Definir os riscos inerentes ao estudo no Projeto e na Plataforma Brasil.”

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3) Modificar no TCLE:

- “O pesquisador responsável não pode ser a aluna de mestrado, devendo seu nome ser trocado para o nome do pesquisador que assina a folha de rosto.”

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- “Falta também acrescentar o endereço do pesquisador e telefone de contato, que podem ser o endereço e o telefone de contato do pesquisador no INI.”

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA (telefone celular da aluna).

- “Faltou no rodapé espaço para as assinaturas do participante e do pesquisador em cada página do TCLE”.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- “Os exames a serem realizados precisam de explicação em linguagem acessível, não bastando nomeá-los no TCLE.”

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- “Explicar no TCLE os riscos (como o desconforto relacionado ao uso de colírio midriático e os riscos associados à punção venosa, tais como hematoma no local da punção) que podem ser causados pelos exames, e as maneiras de minimizá-los, em linguagem acessível.”

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA.

- “Participantes do projeto serão apenas os que estão conscientes no momento da tomada do consentimento? Não há espaço entre as assinaturas para o familiar / representante legal do participante. Neste caso, a restrição de participação aos pacientes conscientes no momento da tomada do consentimento deverá estar explícita no projeto. Ou, caso contrário, linha para assinatura pelo familiar / representante legal deve ser adicionada na folha em que constam os espaços para assinaturas do TCLE.”

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.133.784

RIO DE JANEIRO, 03 de Julho de 2020

Assinado por:
Mauro Brandão Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO -TCLE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – FIOCRUZ FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA.

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), do estudo/pesquisa intitulado **Alterações oftalmológicas em pacientes com COVID19 atendidos no Instituto Nacional de Infectologia – INI/FIOCRUZ** conduzido por Dra. Bárbara Vilela Giampietro. Este estudo tem por objetivo descrever as características clínicas e oftalmológicas dos pacientes com diagnóstico de COVID-19.

Você foi selecionado(a) por ter o diagnóstico de COVID-19 confirmado por exame laboratorial. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa, desistência ou retirada de consentimento não acarretará prejuízo.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em ser submetido a exame oftalmológico completo. Nesse exame a medida da acuidade visual (visão) será feita por um técnico de enfermagem. Após esse momento será colocado um colírio para dilatar as pupilas. Esse colírio causa ardência moderada, porém passa rapidamente. Algumas pessoas podem apresentar, principalmente para perto, embaçamento visual por algumas horas e fotofobia (sensibilidade à luz). Exames complementares serão realizados: Retinografia, tomografia de coerência óptica e em caso de necessidade, angiografia fluoresceína. Nesse último exame descrito, o técnico de enfermagem irá puncionar uma veia da mão ou do braço para injetar um contraste. Pessoas alérgicas ao contraste não podem fazer o exame. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas e eventualmente vômitos, mas são raros de ocorrer. O exame será realizado no ambulatório da oftalmologia, no Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ).

A participação no estudo não é remunerada e nem implicará em gastos para os participantes.

Os dados obtidos por meio desta pesquisa serão confidenciais e não serão divulgados em nível individual, visando assegurar o sigilo de sua participação.

O pesquisador responsável se comprometeu a tornar públicos nos meios acadêmicos e científicos os resultados obtidos de forma consolidada sem qualquer identificação de indivíduos (ou instituições) participantes.

Caso você concorde em participar desta pesquisa, assine ao final deste documento, que possui duas vias, sendo uma delas sua, e a outra, do pesquisador responsável / coordenador da pesquisa.

DÚVIDAS E RECLAMAÇÕES: Esta pesquisa será realizada no Laboratório de pesquisa clínica em oftalmologia infecciosa, dentro do Instituto Nacional de Infectologia (INI/FIOCRUZ) sendo a Dra. Bárbara a pesquisadora principal, sob a

orientação dos Doutores: André Luiz Land Curi e Valdilea Veloso. Os investigadores estarão disponíveis para responder a qualquer dúvida que você tenha. Caso seja necessário, contacte no telefone (11) 988461002, ou o Comitê de Ética em Pesquisa, CEP-FIOCRUZ ou e-mail babigiampietro@yahoo.com.br.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, e que concordo em participar.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de ____.

Assinatura do(a) participante: _____

Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

APÊNDICE C – PUBLICAÇÃO EM PERIÓDICO



Ocular Immunology and Inflammation

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/oiij20>

Ophthalmological Findings in Patients with SARS-CoV-2 Infection Examined at the National Institute of Infectious Diseases - INI/Fiocruz

Bárbara Vilela Giampietro, Sulamita Dutra, Raquel De Vasconcellos Carvalhaes De Oliveira, Ana Luiza Biancardi, Valdiléa Veloso & André Luiz Land Curi

To cite this article: Bárbara Vilela Giampietro, Sulamita Dutra, Raquel De Vasconcellos Carvalhaes De Oliveira, Ana Luiza Biancardi, Valdiléa Veloso & André Luiz Land Curi (2021): Ophthalmological Findings in Patients with SARS-CoV-2 Infection Examined at the National Institute of Infectious Diseases - INI/Fiocruz, Ocular Immunology and Inflammation, DOI: [10.1080/09273948.2021.1980812](https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1980812)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1980812>



Published online: 14 Oct 2021.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Ophthalmological Findings in Patients with SARS-CoV-2 Infection Examined at the National Institute of Infectious Diseases - INI/Fiocruz

Bárbara Vilela Giampietro, MD^a, Sulamita Dutra, MD^a, Raquel De Vasconcellos Carvalhaes De Oliveira, PhD^b, Ana Luiza Biancardi, MD, PhD^a, Valdiléa Veloso, MD, PhD^c, and André Luiz Land Curi, MD, PhD^a

^aClinical Research in Infectious Ophthalmology, National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil; ^bClinical Research in Epidemiology, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil; ^cClinical Research in Std and Aids, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

ABSTRACT

Purpose: To describe the clinical characteristics, severity, and ophthalmological changes in SARS-CoV-2 patients through ophthalmological examinations performed at the reference center of the National Institute of Infectious Diseases, Brazil.

Methods: This cross-sectional study assessed the examination results of SARS-CoV-2 patients from July 2020 to November 2020. In total, 150 patients were included and allocated into three groups of 50 patients depending on the disease severity. Group 1 patients were in the intensive care unit (ICU), group 2 patients were in the semi-ICU, and group 3 patients were outpatients.

Results: Ten (6.7%) patients exhibited ophthalmological changes; five (10%), four (8%), and one (2%) patients in groups 1, 2, and 3, respectively. Ophthalmological findings included candle flame hemorrhage and cotton wool exudates. We analyzed the general characteristics of the 10 patients with ophthalmological changes. Nine were hospitalized and one was seen on an outpatient basis.

Conclusion: We observed ophthalmic changes in patients with SARS-CoV-2 infection, despite the absence of any clinical or laboratory risk factors indicative of such changes.

ARTICLE HISTORY

Received 26 March 2021
Revised 31 August 2021
Accepted 9 September 2021

KEYWORDS

COVID-19; epidemiology; ophthalmology; infection

The first reported case of the novel coronavirus was in Wuhan Province, China, in December 2019. Since then, the disease, identified as SARS-CoV-2/coronavirus disease 2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO), has spread rapidly as a global pandemic, claiming the lives of millions.^{1,2} On January 30, 2020, the WHO declared COVID-19 as the sixth public health emergency of international concern, after the H1N1 virus (2009), polio (2014), Ebola virus in West Africa (2014), Zika virus (2016), and the Ebola virus in the Democratic Republic of Congo (2019).^{1,2} The new SARS-CoV-2 virus belongs to the genus *Betacoronavirus*.¹ Several studies have correlated the virus with ophthalmologic alterations. In a literature review, the first publications have been described changes in animals infected with other genera of the coronavirus, presenting as retinal vasculitis, retinal degeneration, and uveitis.^{3–5} In recent months, studies associating COVID-19 with ophthalmological changes have been published.

Preliminary studies showed cases of viral conjunctivitis³ in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. Later studies carried out in outpatients showed alterations in the sensorineural retina^{6–8} in optical coherence tomography exams, and more recent studies in hospitalized⁵ patients has been published. However, the cause-to-effect relationship could not be verified with the available data.

Herein, we describe and correlate the clinical and ophthalmological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 through ophthalmological examinations during outpatient follow-up visits and in inpatients monitored in the intensive care unit (ICU) and semi-ICU of the reference center, the National Institute of Infectious Diseases, INI/Fiocruz, located in Rio de Janeiro, Brazil.

Materials and methods

This descriptive study included 150 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 receiving different levels of care at the National Institute of Infectious Diseases -INI/Fiocruz and followed up for ophthalmological evaluation between July 2020 and November 2020. INI is a public institution of reference in the care of patients with COVID-19 in Brazil, with 200 beds available for the care of these patients. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by real-time polymerase chain reaction (PCR) testing.

We excluded patients with additional diseases involving the retina (such as age-related macular degeneration, vascular occlusions, or diabetic retinopathy) or previous uveitis.

The 150 patients were distributed equally into three groups based on their level of care: group 1, patients admitted to the ICU; group 2, patients admitted to the semi-ICU; and group 3, outpatients.

CONTACT Bárbara Vilela Giampietro, MD  babigiampietro@yahoo.com.br  Clinical Research in Infectious Ophthalmology, National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Av. Epitácio Pessoa 2142 Ap 302, Rio de Janeiro 22411-072, Brazil

Synopsis: This cross-sectional study on ophthalmological involvement in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 performed at a referral center in Rio de Janeiro (RJ), Brazil, showed that the changes were more prevalent in hospitalized patients; however, it is still too early to associate them with the virus.

© 2021 Taylor & Francis Group, LLC

Outpatient evaluation was performed within 30 days of receiving the PCR results. Eye examinations were performed in all groups between July 8, 2020, and November 8, 2020.

This study was approved by the hospital's ethics and research committee (CAAE 33813120.7.0000.5262) and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The patients signed an informed consent form.

All patients underwent indirect binocular ophthalmoscopy after the administration of 1 mg/mL tropicamide eye drops for mydriasis. Outpatient follow-up patients were assessed at the ophthalmology outpatient clinic by means of visual acuity examination (using an ETDRS chart), anterior segment biomicroscopy, retinal mapping, simple color retinography (Topcon Imaginet 50 DX), optical coherence tomography (Heidelberg Spectralis, Heidelberg, Germany), autofluorescence, and red-free, infrared, and optical coherence tomography angiography (OCTA) examination (Optovue Avanti, Fremont, CA, USA). Patients admitted to the semi-intensive care unit and ICU (groups 2 and 1, respectively) were examined using indirect binocular ophthalmoscopy. If the examinations showed unusual findings, documentation was carried out using portable retinography.

Epidemiological and clinical profile data were collected by consulting medical records of hospitalized patients or at the time of ophthalmological evaluation of outpatients.

Complementary data to describe the degree of severity were collected in the inpatient groups (groups 1 and 2), including the need for orotracheal intubation (oti), mean number of days of infection, mechanical ventilation, dialysis support, and D-dimer level at admission. Eye examinations and data collection were performed by a single examiner.

Exploratory analyses of qualitative variables were performed by describing the frequencies and quantitative variables using statistics. The age variable was assessed for normality using the Shapiro–Wilk test. The association between the qualitative variables according to the groups and the presence of changes was verified using Fisher's exact test. The difference in average age according to the group was verified using the analysis of variance test. The threshold for statistical significance was set at $P < .05$. The free software R version 3.3.3 was used in this study.

Results

Significant differences between the groups were found in terms of mean age and proportion of arterial hypertension and obesity. Group 3, the outpatient group, had a mean age below those of group 1, the ICU group (Tukey $p = .001$), and group 2, the semi-intensive care group (Tukey $p = .004$).

Regarding arterial hypertension, group 3 was 40% lower than the values in groups 1 and 2. Groups 1 and 2 had 16% and 10% more obese patients than did group 3, respectively. Despite the lack of statistical significance, there were fewer comorbidities in group 3.

No significant differences were found in the percentage of ophthalmic changes ($p > .05$) among the groups; only 10 patients exhibited any changes. Groups 1 and 2 displayed 8 and 6 pp, respectively; thus, overall, there was a greater change than group 3 (Table 1).

Ophthalmological findings included candle flame hemorrhage and cotton wool exudates. We compared general characteristics in the presence or absence of ophthalmic changes in the examined patients. The average age of the 10 patients with ophthalmological changes was 46.8 (SD, 9.45) years, seven of whom were hypertensive (70%), two (20%) were human immunodeficiency virus (HIV) positive, one was considered obese (10%), and six (60%) were diabetic. There was a greater significance in the occurrence of changes in patients with diabetes ($p = .014$).

In group 1 (ICU group), 44 (88%) of the 50 evaluated patients required oti, and 10 patients (20%) required dialysis. In group 2 (semi-ICU group), 11 patients (22%) required oti, and 6 (12%) underwent dialysis. There was a statistically significant difference in patients undergoing otitis with respect to groups 1 and 2 ($p < .001$). The mean number of oti days was 18.4 (SD, 8.53) days for group 2, with no significant difference between groups 1 and 2. Approximately six patients (17.1%) had a D-dimer level > 500 ng/mL at admission (reference value: 500 ng/mL, $p = .752$).

Table 2 shows the individualized data of 10 patients with ophthalmic changes. The most associated comorbidities were systemic arterial hypertension (SAH) and diabetes, with 6 of the 10 patients submitted to oti and mechanical ventilation. The d-dimer level at admission was only relevant in one patient (5130 ng/mL).

Table 1. General characteristics of the patients evaluated in the national institute of infectious diseases INI/Fiocruz between July–November/2020.

	Level	G-1	G-2	G-3	p	Test
N (patients)		50	50	50		
Age (mean (SD))		62.10(12.40)	60.74(17.41)	44.14(14.82)	<0.001	
Systemic arterial hypertension (%)	No	20 (40.0)	20 (40.0)	37 (74.0)	<0.001	
	Yes	30 (60.0)	30 (60.0)	13 (26.0)		
Human immunodeficiency virus (%)	No	47 (94.0)	45 (90.0)	49 (98.0)	0.242	
	Yes	3 (6.0)	5 (10.0)	1 (2.0)		
Obesity (%)	No	41 (82.0)	44 (88.0)	49 (98.0)	0.032	
	Yes	9 (18.0)	6 (12.0)	1 (2.0)		
Diabetes mellitus (%)	No	36 (72.0)	36 (72.0)	43 (86.0)	0.161	
	Yes	14 (28.0)	14 (28.0)	7 (14.0)		
Ophthalmological findings (%)	No	45 (90.0)	46 (92.0)	49 (98.0)	0.345	Exact
	Yes	5 (10.0)	4 (8.0)	1 (2.0)		

G-1: Patients admitted to the ICU

G-2: Patients admitted to the semi-ICU

G-3: Outpatients

Table 2. Characteristics of the 10 patients with ophthalmic changes evaluated in the National Institute of Infectious Diseases INI/Fiocruz between July–November/2020.

Patients	Sex	SAH	HIV	Obesity	Diabetes	Candle flame hemorrhage	Cotton exudate	Dialysis	Orotracheal intubation	Days of oro-tracheal intubation	D-dimer
1	m*	yes	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	15	1,2
2	f**	yes	no	no	yes	yes	yes	no	yes	9	0,1
3	m	no	yes	no	no	no	yes	no	yes	13	1,6
4	f	yes	no	yes	yes	no	yes	no	yes	45	5130
5	f	no	no	no	no	yes	no	no	yes	3	2,5
6	f	yes	yes	no	no	yes	no	no	no	NA	3
7	m	no	no	no	yes	no	yes	no	yes	10	1,9
8	m	yes	no	no	no	no	yes	no	no	NA	3,6
9	m	yes	no	no	no	yes	yes	yes	no	NA	6,7
10	m	yes	no	no	yes	yes	yes	NA***	NA	NA	NA

*male

** female

*** not applicable

SAH: Systemic arterial hypertension

HIV: Human immunodeficiency virus

Discussion

Several studies have reported the presence of ophthalmological changes secondary to SARS-CoV-2 infection, including follicular conjunctivitis, retinal hemorrhages, and changes in the ganglion cell layer in OCT imaging (Marinho et al., 2020).^{3,8,9}

Chen et al.⁵ described the clinical presentation of a hospitalized patient with confirmed COVID-19 and ocular hyperemia. The patient described did not present with changes in the fundus or OCT examinations. The conjunctiva swab was positive for SARS-CoV-2, which is compatible with follicular conjunctivitis. In our study, none of the 100 hospitalized patients (groups 1 and 2) had this condition.

In an autopsy model study¹⁰ of 14 eyes of patients with confirmed COVID-19, retinal biopsies were performed in three eyes in an effort to detect viral RNA for SARS-CoV-2. In a study conducted on rodents, the ACE2 gene was found in the viral RNA of the rodent retina, specifically in the Müller cells of the inner nuclear layer. Another study reported changes in the retina and optic neuritis in animals with other coronavirus variants.¹¹ Such studies suggest a correlation between the ophthalmological findings of patients and confirmed COVID-19.

Marinho et al.⁸ described retinal changes in OCT images of 12 patients examined 11–33 days after the onset of COVID-19 symptoms. All patients displayed hyperreflective lesions at the level of the ganglion cell layer and internal plexiform, more prominently in the papillomacular bundle on OCT scans. OCTA scans were normal in these patients. Four patients exhibited cotton wool spots and microhemorrhage in the arches. Retinal changes were similar to those observed in the present study.

In our study, only one of the 50 patients in the outpatient group (group 3) exhibited ophthalmological changes similar to those described; however, the symptoms presented were compatible with diabetic retinopathy. OCT/OCTA examinations were performed only in the outpatient group. In this group, no changes were observed in the respective examinations, as described in the literature.

Unlike the work of Marinho et al.,⁸ changes were found in hospitalized patients despite not being statistically significant ($p = .345$). In this study, they cited the

comorbidities found in the 12 patients evaluated. In our study, we surveyed the main comorbidities identified, with type 2 diabetes mellitus being the most prevalent (60% in 10 patients with ophthalmological findings). Comorbidities appeared to be more closely associated with the identified ophthalmological changes observed ($p = .014$). Diabetes, SAH, and HIV retinopathy can lead to similar ophthalmological conditions.

Pereira et al.⁷ evaluated 18 hospitalized patients with confirmed COVID-19 at a referral center in Santo André, São Paulo, Brazil. Ten of these (55.6%) exhibited abnormalities under pupillary dilation examination, with four exhibiting candle flame hemorrhage, four with cotton wool exudates, and one with both of these conditions. Seven patients had SAH, five had diabetes, and eight required invasive mechanical ventilation. Our results are similar to the abovementioned findings because we focused on laboratory data and severity parameters that might reveal a correlation between microangiopathy and intense inflammation and hypercoagulability that occurs in critically ill patients. We did not find any significant associations among the evaluated parameters; however, there may be an association between critically ill hospitalized patients and the described ophthalmological changes. A known complication of SARS-CoV-2 is an increase in d-dimer levels.

A review article authored by Sen et al.¹² reported several forms of ophthalmological involvement, such as central vein occlusion, central artery occlusion, mucormycosis, optic neuritis, among others. The most common was conjunctivitis, which according to the publication can occur at any stage of the disease. The mechanisms of these manifestations could be the direct effect of the virus, immune-mediated tissue damage, activation of the coagulation cascade, and prothrombotic effects induced by the viral infection. In our study, we only found changes in the later follow-up in the vast majority of hospitalized patients. We believe that these manifestations found in our study, as well as in the review article described, may be the consequence of a multifactorial process triggered by the viral infection.

In the study by Cui et al.,¹¹ d-dimer values three-fold greater than the reference value (500 ng/mL) resulted in the sensitivity and specificity of the test for venous thromboembolism approaching 85% and 88.5%, respectively. In our

study, there was no statistically significant association between ophthalmological changes and d-dimer levels ($p = .601$) in patients.

Ophthalmological findings secondary to COVID-19 continue to raise questions. It is difficult to differentiate whether these changes are a direct or indirect effect of the virus, or whether they may be associated with the underlying disease. Analyzing the results of this work and what has been published so far, it is believed that the ophthalmological alterations found are due to a multifactorial process. As microvascular damage, associated comorbidities or even direct action of the virus itself. We suggest that hospitalized patients with a severe condition of COVID-19 undergo routine ophthalmologic evaluations. If ophthalmologic changes are found during the examination, these patients should be routinely followed up during and after hospitalization.

Further studies are required to determine whether there is an association between the parameters of severity and comorbidities in hospitalized patients with the described ophthalmological changes.

Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Funding

The author(s) reported there is no funding associated with the work featured in this article.

ORCID

Raquel De Vasconcellos Carvalhaes De Oliveira, PhD <http://orcid.org/0000-0001-9387-8645>

Valdiléa Veloso, MD, PhD <http://orcid.org/0000-0002-6622-3165>

André Luiz Land Curi, MD, PhD <http://orcid.org/0000-0002-2764-4047>

References

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses; et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* Apr 2020;5(4):536. DOI:10.1038/s41564-020-0695-z.
2. Yoo JH. The fight against the 2019-nCoV outbreak: an arduous march has just begun. *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 3;35(4):e56. doi:10.3346/jkms.2020.35.e56.
3. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):575. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
4. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Apr 2;28(3):391. doi:10.1080/09273948.2020.1738501.
5. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):748. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316304.
6. Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME. Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 oct 6;28(8):1298. doi:10.1080/09273948.2020.1821898.
7. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol.* 2020. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317576.
8. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020 May;395(10237):1610. doi:10.1016/S0140-6736(20)31014-X.
9. Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, et al. Panuveitis and optic neuritis as a possible initial presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(6):922. doi:10.1080/09273948.2020.1792512.
10. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 May 29;28(5):721. doi:10.1080/09273948.2020.1770301.
11. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421. doi:10.1111/jth.14830:32271988.
12. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and eye: a review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Mar;69(3):488. doi:10.4103/ijo.IJO_297_21.