

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

MARIAM DAIBES RACHID

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DO COVID-19:
PROTOCOLO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Rio de Janeiro

2022

MARIAM DAIBES RACHID

**MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DO COVID-19:
PROTOCOLO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Curso Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia para obtenção do grau de mestre em pesquisa clínica.

Orientador: Prof. D.Sc Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Coorientador: Prof. D.Sc André Luiz Land Curi

Rio de Janeiro

2022

Rachid, Mariam Daibes.

Manifestações oftalmológicas do *Covid-19*: Protocolo de uma revisão sistemática da literatura / Mariam Daibes Rachid. - Rio de Janeiro, 2022.
105 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2022.

Orientador: Carlos Augusto Ferreira de Andrade.

Co-orientador: André Luiz Land Curi.

Bibliografia: f. 46-54

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. manifestações oftalmológicas. 4. revisão sistemática. 5. protocolo. I. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Savignon Marinho
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca / FIOcruz

Prof. Dr. Almir Ghiaroni de Albuquerque e Silva

Prof. Dra. Ana Luiza Biancardi Barreto
FIOcruz

Prof. Dra. Cristina Barroso Hofer
FIOcruz

*Dedico esse trabalho à minha família, e,
especialmente meus filhos Lucas e Catarina,
que foram tão compreensivos com os
momentos de minha ausência e
incentivadores nas horas difíceis.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Fiocruz e ao INI a oportunidade de concretizar esse sonho.

Estendo aos professores Carlos Augusto Ferreira de Andrade e André Luiz Land Curi, que me mostraram a importância da Revisão Sistemática.

Aos meus familiares pelo apoio e incentivo, em especial, aos meus filhos Lucas e Catarina, e aos meus pais Daibes e Julieta.

Por fim, à Claudia Valete e Priscilla Tavares, pela dose extra de incentivo durante o curso de mestrado. E ao amigo, Túlio Raunyr Cândido Felipe, Ph.D, cuja ajuda foi indispensável nesta última fase da dissertação.

“O início da sabedoria é a admissão da própria ignorância.
Todo o meu saber consiste em saber que nada sei.”

“Só é útil o conhecimento que nos torna melhores.”

(Sócrates)

RESUMO

INTRODUÇÃO: SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) é o novo vírus responsável por causar “COVID-19” e tornou-se uma ameaça global. Este vírus desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada. Foram reportados quadros de conjuntivite, blefarodermatite, ceratoconjuntivite; e acometimentos em outros tecidos oculares, tais como retina, vasculatura, úvea, nervo óptico dentre outros, relacionando-se a quadros de coroidite multifocal, oftalmoparesia (síndrome de Guillain-Barre *like*), paralisia do nervo oculomotor, neurite ótica, nistagmo, retinite oclusão central da artéria da retina, papiloflebite, alterações microtrombóticas da vascularização do sistema ocular, endoftalmite endógena, neurite ótica isquêmica, uveítes, dentre outras inclusive associada a quadros sistêmicos como síndrome de Kawasaki-like. **OBJETIVO:** Algumas informações disponíveis sobre COVID-19 e manifestações oculares mostraram-se conflitantes e/ou fragmentadas. Tornou-se necessária a análise crítica da literatura, através de uma revisão sistemática para uniformização dos achados e delineamento de uma linha de raciocínio para lidar com essas manifestações. Através da criação de um protocolo da revisão sistemática pretendemos: uniformizar, programar planejamento adequado, documentar os métodos e suas modificações e planos de análise, e antecipar potenciais problemas de uma revisão sistemática; garantir a correta condução do estudo documentando-o, reduzir a duplicação de pesquisas, permitir identificar desvios dos métodos planejados nas revisões concluídas e verificar se tais modificações alteram a interpretação dos resultados e a conclusão da revisão (viés de relato seletivo); promover transparência, responsabilidade, integridade da equipe de pesquisa e da pesquisa em si, tornando a revisão sistemática reprodutível. **MATERIAL E MÉTODO:** Elaboramos um protocolo para a revisão sistemática, baseado no *guideline* do Prisma – P. O protocolo desenvolvido, resultado dessa dissertação, cumpriu com os 17 itens (26 subitens) propostos pelo do *guideline* PRISMA-P. E a revisão sistemática foi submetida para registro no PROSPERO. **RESULTADOS:** Desenvolvemos um protocolo da revisão sistemática guiado pelo PRISMA P, com todas as ítnes respondidos, anexos e apêndices. Este protocolo será seguido pela revisão sistemática e conferirá reprodutibilidade e credibilidade da futura pesquisa.

Palavras Chaves: protocolo de revisão sistemática; COVID - 19; doença do coronavírus; SARS-CoV-2; síndrome respiratória aguda grave-2; manifestações oftalmológicas; manifestações oculares.

ABSTRACT

INTRODUCTION: SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) is the new virus responsible for causing “COVID-19” and has become a global threat. This virus triggers an exacerbated inflammatory response. Conjunctivitis, blepharodermatitis, keratoconjunctivitis have been reported; and involvement in other ocular tissues, such as retina, vasculature, uvea, optic nerve, among others, related to multifocal choroiditis, ophthalmoparesis (Guillain-Barre like syndrome), oculomotor nerve paralysis, optic neuritis, nystagmus, retinitis central retinal artery occlusion, papillophlebitis, microthrombotic alterations in the vascularization of the ocular system, endogenous endophthalmitis, ischemic optic neuritis, uveitis, among others, including those associated with systemic conditions such as Kawasaki-like syndrome. **OBJECTIVE:** Some available information about COVID-19 and ocular manifestations has been shown to be conflicting and/or fragmented. A critical analysis of the literature became necessary, through a systematic review to standardize the findings and outline a line of reasoning to deal with these manifestations. Through the creation of a systematic review protocol, we intend to: standardize, schedule adequate planning, document the methods and their modifications and analysis plans, and anticipate potential problems of a systematic review; ensure the correct conduct of the study by documenting it, reduce the duplication of research, allow the identification of deviations from the planned methods in the completed reviews and verify if such modifications alter the interpretation of the results and the conclusion of the review (selective reporting bias); promote transparency, accountability, integrity of the research team and the research itself, making the systematic review reproducible. **MATERIAL AND METHOD:** We developed a protocol for the systematic review, based on the Prisma – P guideline. The protocol developed, as a result of this dissertation, complied with the 17 items (26 sub-items) proposed by the PRISMA-P guideline. And the systematic review was submitted for registration in PROSPERO. **RESULTS:** We developed a protocol for the systematic review guided by PRISMA P, with all items answered, annexes and appendices. This protocol will be followed by the systematic review and will confer reproducibility and credibility of future research.

Keywords: systematic review protocol; COVID-19; coronavirus disease; SARS-CoV-2; severe respiratory acute disease-2; ophthalmological manifestations; ocular manifestations.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*

PRISMA-P - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis protocols*

OMS - Organização Mundial de Saúde (*WHO - World Health Organization*)

UTI - Unidade de tratamento intensivo (*ICU- Intensive Care Unity*)

COVID-19 – Doença do Coronavírus -19 (*Corona Virus Disease -19*)

SARS-Cov-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavirus-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)

RS - Revisão Sistemática (*Systematic Review*)

RT-PCR - Transcrição Reversa da Reação em Cadeia da Polimerase (*Reverse Transcriptase-Polimeras Chain Reaction*)

PROSPERO – Registro Internacional de Revisões Sistemáticas (*International Prospective Register of Systematic Reviews*)

MeSH – *Medical Subject Headings*

AMSTAR 2 – *A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*

ACE 2 – Enzimas Conversora de Angiotensina (*Angiotensin Converting Enzyme*)

TMPRSS 2 – Protease Transmembrana Serino-Serino (*Transmembrane Proteases Serine-Serine- 2*)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 COVID-19	10
1.2 Revisão Sistemática e Protocolo de Revisão Sistemática	16
2 JUSTIFICATIVAS	17
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4 MÉTODOS	21
5 RESULTADOS	22
5.1 Parte 1 do PRISMA-P: Informações Administrativas	22
5.2 Parte 2 do PRISMA-P: Introdução	24
5.3 Parte 3 do PRISMA-P: Métodos	27
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE A – Protocolo Revisão Sistemática	55
APÊNDICE B – Formulário de Extração de Dados	72
ANEXO 1 – PRISMA-P 2015 Checklist	79
ANEXO 2 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE	81
ANEXO 3 - RoB 2 tool	84
ANEXO 4 - JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series	93
ANEXO 5 - ROBINS-I - Risk Of Bias In Non-randomized Studies	94

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19

SARS-CoV-2, (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) é um novo vírus, responsável pelo surto de pneumonia viral em Wuhan, China, em dezembro de 2019 (CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) – WORLD HEALTH ORGANIZATION, [s. d.]), (ORGANIZATION, 2020), (CORONAVIRUS KILLS CHINESE WHISTLEBLOWER OPHTHALMOLOGIST, 2020). Evoluiu de forma rápida para o estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, sendo então decretada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (20200121-SITREP-1-2019-NCOV.PDF, [s. d.]) (KIM *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 é responsável por causar uma doença infectocontagiosa (KIM *et al.*, 2020), denominada pela OMS, em 11 de fevereiro, de “COVID-19” (Doença do coronavírus-19). Trata-se de uma enfermidade até então desconhecida causada pelo “o novo coronavírus”, que se tornou uma ameaça global que perdura. Atualmente, não há um consenso geral sobre tratamento específico e eficaz para esta doença. Segundo Sanders *et al.* (2020, p.11) “*No therapies have been shown effective to date [...].*” Conforme Zheng (2020, p. 1683) “*SARS-CoV-2 is an emerging pathogen, without any effective drug available for treatment at the moment. It spreads quickly and can result in death of the infected patients [...].*”

A velocidade de disseminação do coronavírus-19 deve-se pela facilidade de transmissão via contato de gotículas e aerossóis (eliminadas de doentes ou infectantes) com mucosas da boca, nariz e olhos dos contactantes (WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL UPDATE ON COVID-19 - 18 MAY 2021, [s. d.]).(20200323-SITREP-63-COVID-19.PDF, [s. d.]).

Suas formas de apresentação são variadas sendo as mais comuns, quadros respiratórios semelhantes à gripe, compostos por tosse, mialgia, fadiga, febre e náuseas. Por vezes evolui para um quadro de inflamação pulmonar aguda com grave dispneia, acometimentos renais, hepático, neurológico, hematológico, cardiovascular, músculo-dermatológico, dentre outros. Pesquisadores norte-americanos revisaram recentemente as manifestações sistêmicas do Covid-19 (GULATI *et al.*, 2020). Em diversos casos, observou-se a presença de anosmia, acompanhada ou não de quadros “típicos” de COVID-19 (TIAN *et al.*, 2020), (TONG *et al.*,

2020) (THOMAS; BADDIREDDY; KOHLI, 2020) (MENG *et al.*, 2020) (COSTA *et al.*, 2020).

Outra consideração, talvez uma das mais importantes com relação à epidemiologia desta doença, consiste na forma assintomática de apresentação das pessoas infectadas por SARS-Cov-2, que também são infectantes. Sendo fontes de contágio importante e por não apresentarem quadro clínico algum, não estão cientes quanto ao seu potencial de transmissão, podendo infectar mais pessoas, acelerando a velocidade da disseminação do vírus. Esta característica já foi debatida em trabalhos científicos e outros manuscritos. Cita-se os estudos científicos publicados no Japão, “Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020” (MIZUMOTO *et al.*, 2020), na China, “A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19” (GAO *et al.*, 2020) e da Índia, “COVID-19: a review” (MADABHAVI; SARKAR; KADAKOL, 2020).

“Under a range of assumptions of presymptomatic transmission and transmission from individuals with infection who never develop symptoms, the model presented here estimated that more than half of transmission comes from asymptomatic individuals.” (JOHANSSON *et al.*, 2021).

Pesquisadores relataram, o caso da criança de 10 anos, que havia visitado Wuhan com seus familiares. Seus parentes apresentaram COVID-19, porém a criança manteve-se assintomática. A radiografia de tórax da mesma revelou padrão de vidro fosco nos pulmões e seu teste RT-PCR (*real time reverse transcriptase-protein chain reaction*) foi positivo para SARS-CoV-2 (YU; YANG, 2020).

O vírus responsável por esta doença já foi isolado em diversos materiais biológicos como lágrima, esperma, saliva, aerossóis dentre outros (GAO *et al.*, 2020).

Algumas informações estão disponíveis sobre o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)/ COVID-19 e tropismo das estruturas oculares.

Assim como os receptores da enzima conversora de angiotensina (ACE-2) e *transmembrane proteases serine-2* (TMPRSS-2) estão presentes em múltiplos órgãos (HAMMING *et al.*, 2004), existem evidências relacionadas à sua presença em tecidos oculares, como epitélio da conjuntiva, superfície límbica, córnea e humor aquoso (XIA *et al.*,

2020), (ZHOU, Yunyun *et al.*, 2020), (KUMAR *et al.*, 2020), (ZHANG *et al.*, 2020), (ZHOU, Lingli *et al.*, 2020), (HUI *et al.*, 2020), (HOLAPPA; VAPAATALO; VAAJANEN, 2017). Em oposição, Di Ma e colaboradores não obtiveram achados consistentes da presença de TMPRSS2 nas amostras conjuntivais, enquanto estava presente nas amostras de pterígio (MA *et al.*, 2020).

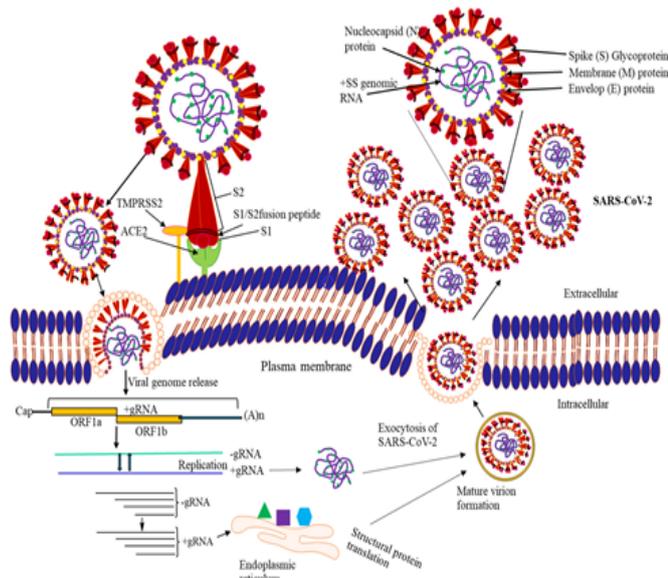


Fig1: SARS-CoV-2 e ação dos receptores de ACE e TMPRSS2. Retirada de ref: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Ciencia>

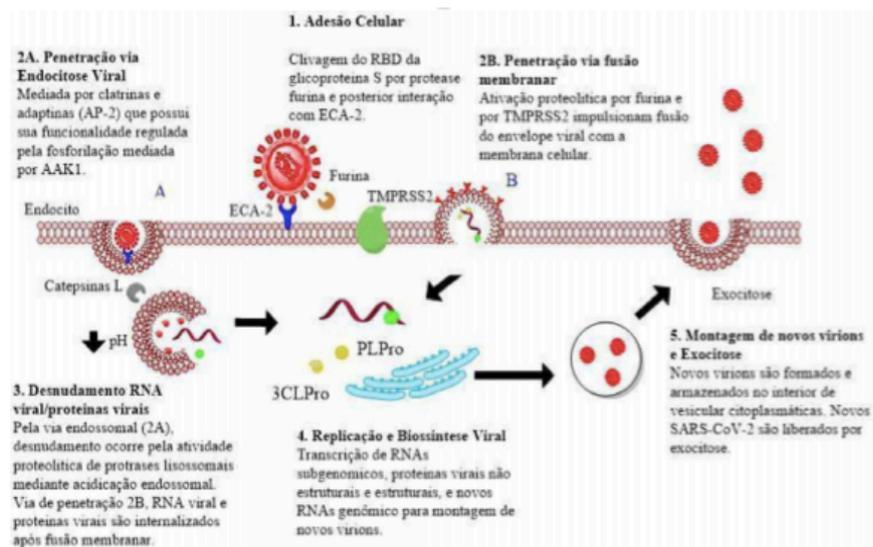


Fig 2: Ilustração esquemática das etapas de infecção viral pelo SARS-CoV-2. Retirada de: <http://static.sites.sbg.org.br/rvq.sbg.org.br/pdf/RVq170920-a04.pdf> Rev. Virtual Quim. |Vol 12| |No. 6| |1464-1497|

Hui *et al* (2020), além de revelar a capacidade do SARS-Cov-2 infectar tecidos epitelial brônquico, pneumócitos tipo 1 e mucosa conjuntival, demonstrou também que a taxa de replicação viral é maior na cultura de conjuntiva – *ex-vivo*.

Evidências iniciais de que as infecções por SARS-CoV e Coronavírus Humano NL63 (HCoV-NL63) estão associadas à conjuntivite sugeriram que o SARS-Cov-2 possa também ser eliminado pela lágrima e até mesmo infectar (LOON, 2004)(CHEONG, 2020) (GUO *et al.*, 2020)

A existência de estudos reportando a presença de SARS-CoV-2 na córnea, conjuntiva, saco lacrimal e lágrimas (ORGANIZATION, 2020), (ZHOU, Lingli *et al.*, 2020), não nos permite excluir a capacidade do SARS-CoV-2 em infectar os olhos e suas estruturas adjacentes. Em estudo, revisão sistemática com meta-análise, Zhong *et al.* demonstraram que apesar da baixa incidência de manifestações oculares em pacientes com COVID-19, tais manifestações podem ser sintomas inespecíficos ou até surgirem como 1º sintoma de COVID-19; e que a presença de SARS-Cov-2 no *swab* de conjuntiva, implicaria o olho como potencial fonte de infecção (ZHONG *et al.*, 2021).

Ainda, devemos notar que no sistema ocular que não inclui exclusivamente o olho, o caminho do nervo óptico para o lobo occipital pode sofrer alterações neurológicas como qualquer outra parte do sistema nervoso. Pacientes graves de COVID-19, demonstraram alterações vistas em ressonância magnética e em biópsias cerebrais *post-mortem* (KREMER *et al.*, 2020).

Embora estudos demonstrem a presença do SARS-CoV-2-RNA na secreção conjuntival dos pacientes com COVID-19 e positividade das lágrimas nos exames de RT-PCR (LING *et al.*, 2020), não podemos afirmar ser a estrutura ocular uma rota alternativa de transmissão. Até o momento, em nossa pesquisa, nenhum estudo definitivamente confirmou a rota de transmissão pela mucosa ocular. Não há relatos de manifestações oculares específicas de variantes do coronavírus-19.

Relatos da associação entre COVID-19 e conjuntivites (XIA *et al.*, 2020) estão em concordância com a presença do vírus na lágrima (WU; DUAN; *et al.*, 2020) e a mucosa conjuntival ser porta de entrada para infecção. Outros estudos corroboram que a conjuntivite

possa ser o primeiro ou único sintoma a expressar-se no COVID-19 (WU; LIANG; *et al.*, 2020) (LATALSKA; MACKIEWICZ, 2020).

Estudos sobre acometimento ocular, desenvolvidos em início de 2020 até 2022 reportaram a conjuntivite e blefarodermatite como as mais frequentes, sendo a conjuntivite a manifestação oftálmica mais comum, podendo surgir em diferentes estágios da doença (FOROUHARI *et al.*, 2022). Porém quadros de ceratoconjuntivite (CHEEMA *et al.*, 2020), conjuntivite hemorrágica pseudomembranosa (NAVEL; CHIAMBARETTA; DUTHEIL, 2020), alterações de superfície ocular (GUAN *et al.*, 2020), (WU; DUAN; *et al.*, 2020) também foram relatados. Até 2020 não havia evidências fortes sobre acometimentos em outros sítios. Porém estudos (*case report*) subsequentes demonstraram acometimentos em outros tecidos oculares, tais como retina, vasculatura, úvea, disco óptico dentre outros (DEORI *et al.*, 2022), (KAWALI *et al.*, 2022), (RZESZOTARSKA *et al.*, 2022), (SZYDELKO-PAŠKO *et al.*, 2022). Outro estudo, uma revisão sistemática e meta-análise, revelou que COVID-19 pode estar associado à achados de microvasculopatia retiniana, como microhemorragias, tortuosidade vascular, manchas algodinosas, hemorragias em chama, quadro de oclusões venosas e arteriais (TEO *et al.*, 2022).



Fig 3: COVID-19 quadro inicial de blefarite que evolui para conjuntivite viral com hiperemia conjuntival, lacrimejamento, foliculos em conjuntiva tarsal. Diagnóstico oftalmológico de blefarconjuntivite viral por COVID-19 confirmado pelo exame positivo de RT-PCR (solicitado durante consulta oftalmológica). Fotos: cortesia Dra Mariam Daibes Rachid.

Os sintomas oculares mais prevalentes no COVID-19 foram : xerofthalmia e hiperemia conjuntival em revisão sistemática e meta-análise (SOLTANI *et al.*, 2022).

O conhecimento mais profundo sobre: a ação do vírus nas células; os receptores de ACE2 e TMPRSS2 (ZHOU, Lingli *et al.*, 2020).; a resposta inflamatória exacerbada na produção de citocinas e quimiocinas; o papel dos inflamossomas na ativação dos processos inflamatórios em desencadear a piroptose (morte celular programada) e outros, possibilitou a observância de que a gravidade da doença é relacionada à carga viral e às repostas do

hospedeiro. Com os novos conhecimentos, as manifestações oculares da COVID-19 foram melhores investigadas.

Estudos relatam diferentes distúrbios oftalmológicos associados ao COVID-19 (WEI *et al.*, 2020) como: coroidite multifocal (DE SOUZA; DE CAMPOS; DUKER, 2021), oftalmoparesia (síndrome de Guillain-Barre *like*) (DINKIN *et al.*, 2020), paralisia do nervo oculomotor (WEI *et al.*, 2020), neurite ótica, nistagmo (GOLD; GALETTA, 2021), (CHWALISZ; DINKIN, 2020), (TISDALE; CHWALISZ, 2020), (TISDALE; DINKIN; CHWALISZ, 2021), retinite (achados em OCT –tomografia de coerência óptica, embora existam trabalhos controversos) (MARINHO *et al.*, 2020), (VAVVAS *et al.*, 2020), oclusão central da artéria da retina (ACHARYA *et al.*, 2020), papiloflebite (INSAUSTI-GARCÍA *et al.*, 2020), alterações microtrombóticas da vascularização, síndrome de Kawasaki-like (JONES *et al.*, 2020), (OHNO *et al.*, 1982), (VERDONI *et al.*, 2020), (RIPHAGEN *et al.*, 2020), endoftalmite endógena (LI *et al.*, 2020), neurite ótica isquêmica (SELVARAJ *et al.*, 2020), uveítes (SOLTANI *et al.*, 2022).., dentre outras .

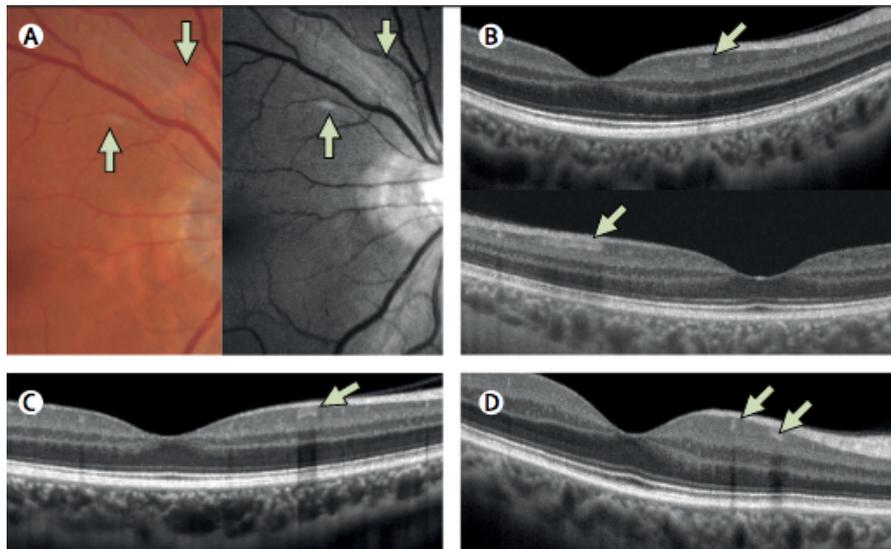


Fig 4: De A-D representam 4 pacientes com COVID-19 apresentaram lesões na retina. (A): manchas algodinosas na arcada superior com discretas microhemorragias; (B-D): OCT B-scan mostrando imagens de hiper reflexivas nas camadas de cels ganglionares e plexiforme interna.
Fonte: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31014-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31014-X/fulltext) (MARINHO *et al.*, 2020).

As manifestações oftalmológicas provocadas por doenças de base (diabetes *mellitus* (LANDECHO *et al.*, 2021), hipertensão arterial, assim como as provocadas por situações no

Unidade de Tratamento intensivo (UTI) (posição pronada, ventilação mecânica, uso de anticoagulante), e por medicamentos administradas (Hidroxicloroquina, Cloroquina, Interferon, Interleucina-6 Lopinavir, Ritonavir, Interferon, Tocilizumab, Anakinra, Siltuximab, Sarilumab) (TADA *et al.*, 2012). (INFORMATION ON COVID-19 TREATMENT, PREVENTION AND RESEARCH, [s. d.]), (STOWER, 2020), (KADAYIFCILAR *et al.*, [s. d.]), (MARMOR *et al.*, 2011), (MARMOR, 2020), foram descritas em artigos publicados.

1.2 Revisão Sistemática e Protocolo de Revisão Sistemática

A revisão sistemática (RS) é um método de pesquisa secundário, realizada por intermédio de métodos sistematizados de busca, avaliação crítica e síntese de evidências importantes disponíveis. O método sintetiza e analisa de forma criteriosa as evidências científicas sobre determinado assunto a partir de outros estudos (ROEVER, 2020).

Devido ao seu rigor metodológico, a RS é considerada o desenho de estudo de maior nível de evidência científica, de qualidade e padrão de referência. As RS estão se tornando cada vez mais comuns e sendo utilizadas para apoiar desenvolvimento de diretrizes de práticas clínicas.

Para uniformizar, programar planejamento adequado, assim como documentação de metodologia e suas modificações, planos de análise, e antecipação de potenciais problemas, tornou-se necessário a criação de um protocolo para RS.

Um protocolo bem definido garante a correta condução do estudo documentando-o, reduz a duplicação de pesquisas, estimula a colaboração, permite identificar desvios dos métodos planejados nas revisões concluídas e ainda verifica se estas modificações alteram a interpretação dos resultados e a conclusão da revisão (viés de relato seletivo). Promove transparência, reponsabilidade, integridade da equipe de pesquisa e da pesquisa em si, tornando-a reprodutível por qualquer grupo de pesquisa que o pretenda fazer. Enfim, protocolos de RS reduzem a arbitrariedade na tomada de decisões ao extrair os dados e usando dados de pesquisas primárias, desde seu planejamento.

As RS devem ser realizadas com base em critérios de elegibilidade pré-definidos e conduzidos de acordo com uma abordagem metodológica também pré-definida como descrito em protocolo. Para isso, o protocolo deve ser planejado, elaborado e documentado (antes de

iniciar o estudo de RS) e publicado em alguma plataforma de registro de protocolos de revisão sistemática, como por exemplo o PROSPERO (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015a).

Por sua vez, PROSPERO é um banco de dados internacional, sendo uma plataforma *online* na qual são registradas publicamente RS de estudos em humanos e estudos em animais, que tem por objetivos sistematizar revisões conhecidas antes de serem realizadas, reduzindo a duplicação de revisões, e aumentar a transparência no processo de revisão uma vez que exige a rigorosa documentação dos métodos (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015; PROSPERO, [s. d.]).

Para o preparo dos protocolos de RS e meta-análises utiliza-se o guia PRISMA-P - *Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis protocols*.

O PRISMA-P possui uma lista de verificação (*checklist*) com 17 itens (26 subitens), considerados essenciais para a redação de protocolos de RS. Os itens do PRISMA-P, grande parte derivados do *checklist* do PRISMA e dos itens do registro do PROSPERO, facilitam o registro e a redação do relatório final da RS conforme o *guideline* PRISMA (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015).

Na metodologia de uma RS temos as seguintes etapas: elaboração da pergunta de pesquisa (PICO), busca na literatura científica, seleção dos artigos, extração dos dados, avaliação da qualidade metodológica da literatura revisada, síntese dos dados, avaliação da qualidade da evidência encontrada, redação e publicação dos resultados. A RS fornece resultados confiáveis para a tomada de decisão, seja pela síntese qualitativa dos dados ou pela meta-análise, que consiste na avaliação estatística dos seus resultados, reproduzida na forma de uma estimativa de efeito robusta (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

2 JUSTIFICATIVAS

Apesar da existência de uma vasta literatura sobre COVID-19 e algumas relacionadas às manifestações oculares, muitas informações disponíveis apresentam-se conflitantes e/ou fragmentadas. Isso ressaltou a necessidade de realizarmos um método de análise dos textos para uniformização dos achados e delineamento de uma linha de raciocínio para lidar com essas manifestações.

Mesmo já existindo artigos, inclusive revisões sistemáticas sobre manifestações oculares, produzidos em 2021 (NASIRI *et al.*, 2021); (ALMAZROA *et al.*, 2021); (AL-NAMAEH, 2022), sua maioria versa sobre alterações de superfície ocular, sendo que poucos abordam as outras manifestações oculares.

Diretrizes para prevenção de contaminação por médicos e pacientes por COVID-19, durante atendimento oftalmológicos foram descritas (GHAREBAGHI *et al.*, 2020). Porém, até o momento não verificamos a existência de diretriz para diagnósticos de distúrbios oftalmológicos pelo COVID-19.

A revisão da literatura sobre COVID-19 e manifestações oftalmológicas deve ser exaustiva e abrangente, objetivando agregar o máximo de evidências científicas sobre o tema.

Ao considerarmos:

- o fato de tipos de SARS-CoV e Coronavírus Humano NL63 (HCoV-NL63) terem sido associados à conjuntivites e outras manifestações oftalmológicas (SEAH; AGRAWAL, 2020);
- o elevado potencial de disseminação da COVID-19 com o aumento da taxa de morbidade;
- o excesso de literatura sobre uma nova doença, com até resultados conflitantes, e ainda poucas revisões sistemáticas publicadas sobre o tema ;
- a necessidade de reduzir a propagação através do reconhecimento precoce de pessoas infectadas;
- a ausência, até hoje, de uma diretriz de atendimento oftalmológico uniformizando as informações a serem coletadas e a solicitação de exames;
- a conjuntivite como quadro inicial ou único sintoma da Covid-19 (KHAVANDI *et al.*, 2020);

Torna-se imprescindível analisar criticamente a literatura, com a finalidade de direcionar, respaldada em bases científicas, a atenção dos oftalmologistas a suspeitarem de COVID-19 em casos de conjuntivite ou outra manifestação ocular, durante esse período de pandemia e pós-pandemia, independente de história de contato com pessoas contaminadas. O

diagnóstico sendo confirmado através de testes específicos (testes qualitativos de *swab* de naso e orofaringe) possibilita isolar precocemente o infectante, contatar pessoas com quem este relacionou-se recentemente para controlar a disseminação do vírus e notificar órgãos competentes.

O autor e/ou sua equipe de pesquisa devem elaborar um protocolo de RS e publicar em alguma plataforma de registro de protocolos de revisão sistemática, como o PROSPERO (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015a).

A comparação de protocolos com revisões concluídas permite que os usuários avaliem possíveis relatórios seletivos e outros possíveis desvios do plano de revisão sistemática proposto (SHAMSEER *et al.*, 2015b).

Além disso, durante os meses à frente, novas informações sobre a doença surgirão. Haverá assim um número maior de dados que precisarão ser compilados, como caracterizar sinais e sintomas mais frequentes das manifestações oftalmológicas de COVID-19 coletados.

Encontramos, na literatura, poucas revisões sistemáticas. As que foram identificadas (RS com ou sem meta-análise) sobre o assunto, na sua grande maioria a metodologia incluía apenas períodos de publicação até 2020 (AL-NAMAHEH, 2021), raros incluindo 1º semestre de 2021 (SOLTANI *et al.*, 2022; TEO *et al.*, 2022).

Em consulta ao PROSPERO realizada em 15 de julho de 2022 identificamos quatro protocolos de revisão sistemática em andamento, que têm por objetivo determinar os diferentes sintomas oculares, suas características clínicas em pacientes com COVID-19, prevalência, assim como verificar se há sua relação com a gravidade da doença e / ou parâmetros laboratoriais, mas que não têm como objetivo primário responder questões sobre manejo da manifestações oculares, prevalência demográfica, descrever diretrizes e protocolos de atendimento oftalmológico (número do registro PROSPERO # CRD42021222151).

Além da escassez de RS atualizadas (ou seja, publicadas em 2022), de seus dados mais recentes (como inclusão de artigos com dados após segundo semestre de 2021) e do surgimento de novos artigos com novas apresentações de manifestações oculares diversas de alterações de superfície ocular, como panuveítes, retinopatias microvasculares, edema de disco óptico, retinite estas limitações nos apontam para a necessidade de uma nova abordagem por uma RS atualizada que contemple a avaliação destes pontos.

As confirmações de novas manifestações oculares, como neuropatia ótica isquêmica (GOLABCHI *et al.*, [s. d.]). uveíte anterior, retinites, neurorretinites (HENSLEY; MARKANTONE; PRESCOTT, 2022) além das mais prevalentes como olho seco e hiperemia conjuntival, e irritação ocular (prurido, ardência) (SOLTANI *et al.*, 2022), (ZHONG *et al.*, 2021), (AL-NAMAEH, 2021), dentre outras, tornou-se necessário compilar e analisar tais sinais e sintomas, suas frequências e relações com COVID-19, para melhor orientar os médicos, especialmente os oftalmologistas, tanto quanto a presença (e confirmação) de COVID-19 quanto aos próprios cuidados a serem tomados. As revisões sistemáticas e meta-análises sintetizam e avaliam os dados de várias fontes, fornecendo maiores informações sobre o assunto.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Elaborar um protocolo baseado no *guideline* PRISMA-P para a revisão sistemática: **“MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DO COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA”**.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Uniformizar, programar planejamento adequado, documentar metodologia e suas modificações, planos de análise;
- b) Antecipar potenciais problemas da RS;
- c) Garantir a correta condução do estudo documentando-o;
- d) reduzir a duplicação de pesquisas; permitir identificar desvios dos métodos planejados nas revisões concluídas e verificar se tais modificações alteram a interpretação dos resultados e a conclusão da revisão (viés de relato seletivo);
- e) Promover transparência, responsabilidade, integridade da equipe de pesquisa e da pesquisa em si, tornando a revisão sistemática reproduzível por qualquer grupo de pesquisa; e
- f) Permitir que os usuários avaliem possíveis relatos seletivos e outros possíveis desvios do plano de revisão sistemática proposto.

4 MÉTODOS

Elaboramos neste estudo o protocolo da RS, baseado no *guideline* PRISMA-P (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015a) . Este protocolo cumpriu com a lista de verificação do mesmo que está dividida em informações administrativas, introdução e métodos. Posteriormente, serão apresentados os resultados da RS e possível publicação de artigo.

Parte 1: Informações Administrativas

Esta seção contempla informações sobre o título explicitando como protocolo, as informações sobre o registro na base de dados de revisão sistemática (exemplo: PRÓSPERO), as informações sobre os autores (nome, contatos, atuação na revisão sistemática), as emendas ao protocolo (informações sobre alterações) e inclusive informações sobre o financiamento da RS.

Parte 2: Introdução

Nesta seção verificamos as razões de desenvolver o assunto da RS, a definição da pergunta PICO da revisão que deve conter as informações sobre os participantes (P = *Patient*), a intervenção ou exposição (I = *Intervention*), o comparador (C = *Comparison*) e o desfecho (O = *Outcome*). Em nossa revisão, utilizaremos a variação da pergunta no formato PEO (P = *Population*, E = *Exposition*, O = *Outcome*)

Parte 3: Métodos

Nos métodos documentamos os critérios de elegibilidade para a revisão (exemplo: PEO, desenhos dos estudos incluídos, limite de prazos para as buscas das referências, idioma, regionalidade), critérios de inclusão, exclusão, informações detalhadas sobre as bases de dados e outras fontes de informação que serão utilizadas na busca dos artigos; e a estratégia de busca planejada. O gerenciamento dos artigos será descrito, os detalhes sobre o processo de seleção dos artigos, o plano de coleta e análise dos dados, os resultados esperados e o planejamento para análise de viés dos artigos primários também serão documentados.

Encontra-se disponibilizado no Anexo 1 o checklist do PRISMA-P 2015 e no *link* a seguir: (SARS-COV-2 TRANSMISSION FROM PEOPLE WITHOUT COVID-19 SYMPTOMS | GLOBAL HEALTH | JAMA NETWORK OPEN | JAMA NETWORK, [s. d.]).

5 RESULTADOS

O protocolo para a RS: “Manifestações Oftalmológicas no COVID-19: Uma Revisão Sistemática da Literatura”, cumpriu os critérios das diretrizes do PRISMA-P. No APÊNDICE A encontra-se o protocolo versão 2.0 proposto para essa revisão sistemática.

Para a apresentação do método da RS serão seguidas as orientações preconizadas no *guideline* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) (LIBERATI *et al.*, 2009; .); (PAGE *et al.*, 2021a).

Os resultados serão divididos em três partes: Parte 1: Informações administrativas; Parte 2: Introdução; Parte 3: Métodos. Cada seção terá uma descrição narrativa, verificada sua correspondência no *checklist* do PRISMA-P.

5.1 Parte 1 do PRISMA-P: Informações Administrativas

Versa sobre informações administrativas da revisão sistemática e compreende os itens de 1 a 5 no protocolo.

5.1.1. Título: “Manifestações Oftalmológicas do COVID-19: Uma Revisão Sistemática da Literatura”

5.1.2. Registro da Revisão Sistemática: Essa revisão sistemática foi submetida ao PROSPERO em 07 de janeiro de 2021, com protocolo elaborado e já aceito (registration number: CRD42021222151). Este registro está disponibilizado no *link* para acesso à Plataforma PROSPERO: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

5.1.3. Equipe da Revisão Sistemática, participação e contatos:

- André Luiz Land Curi – Instituto Nacional de Infectologia (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: andre.curi@ini.fiocruz.br
País: Brasil
- Carlos Augusto Ferreira de Andrade - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
E-mail: carlosandrade07@gmail.com
País: Brasil
- Mariam Daibes Rachid – Clínica de Olhos do Rio
E-mail: mdrmestrado@gmail.com
Endereço para correspondência: R Visconde de Pirajá, 580 sl 408 – Ipanema – Rio de Janeiro

CEP: 22471-270

País: Brasil

A equipe de pesquisa conta com três integrantes, todos profissionais médicos, sendo que Carlos Augusto Ferreira Andrade (CAFA) e André Luiz Land Curi (ALLC) têm experiências prévias em estudos científicos e pesquisas. Mariam Daibes Rachid (MDR) é aluna do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica. Os três integrantes da equipe serão responsáveis pela seleção dos artigos (leitura de títulos e resumos), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, extração dos dados dos artigos, avaliação da qualidade dos artigos científicos, síntese dos achados, discussão e conclusões. A estratégia de busca foi elaborada por MDR e CAFA.

Na equipe está previsto duplas MDR-CAFA e MDR-ALLC. As divergências que surgirem durante os processos dependentes das duplas, exemplos: inclusão dos estudos, extração de dados, serão resolvidas pelo terceiro integrante da equipe (externo à dupla), que também auxiliará no caso de dúvidas na avaliação da qualidade dos artigos científicos.

Os formulários para extração dos dados foram elaborados por MDR e CAFA e revisados por ALLC. As análises dos resultados serão feitas pelos três integrantes da equipe em duplas, com avaliações independentes dos autores.

5.1.4. Emendas ao Protocolo (Versões).

O protocolo encontra-se na versão 2.0; não havendo emendas até o momento.

5.1.5. Informações sobre financiamento

O estudo não necessitará de incentivo financeiro na forma de patrocínio para sua realização. Os gastos que forem necessários (como papel, impressão, cópias e outros) ficarão a cargo do pesquisador. Nenhum pesquisador será remunerado para a participação neste projeto, a equipe é formada por pesquisadores ligados à Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz

O *software* utilizado para organização das referências bibliográficas (Zotero) é solução de código fonte aberto. A tradução dos artigos será feita pelos revisores, não havendo custos adicionais com a tradução. Procura de artigos será realizada buscas eletrônicas gratuitas. Caso sejam necessários outros meios, os custos ficarão por conta do pesquisador.

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION					
Title					
Identification	1 ^a	Identify the report as a protocol of a systematic review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Update	1 b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Authors					
Contact	3 ^a	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Contributions	3 b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Support					
Sources	5 ^a	Indicate sources of financial or other support for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sponsor	5 b	Provide name for the review funder and/or sponsor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Role of sponsor/funder	5 c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

5.2 Parte 2 do PRISMA-P: Introdução

Essa parte aborda os aspectos da introdução do protocolo. Está descrita nos itens 6 e 7 que seguem apresentados abaixo.

5.2.1. Justificativa da revisão

Devido a existência de vasta literatura sobre COVID-19, ressaltou-se a necessidade de realizarmos um método de análise dos textos para uniformização dos achados e delineamento de uma linha de raciocínio para lidar com as manifestações oculares, as quais apresentaram informações conflitantes e/ou fragmentadas. Tal objetivo será alcançado através de uma revisão sistemática da literatura sobre manifestações oculares e COVID-19.

Mesmo já existindo artigos, inclusive revisões sistemáticas sobre manifestações oculares, produzidos em 2021 (NASIRI *et al.*, 2021); (ALMAZROA *et al.*, 2021); (AL-NAMAEH, 2022); sua maioria (57%), versa sobre alterações de superfície ocular.

Além disto, apesar de diretrizes para prevenção de contaminação por médicos e pacientes por COVID-19, durante atendimento oftalmológicos foram descritas (GHAREBAGHI *et al.*, 2020), até o momento não encontramos diretriz para diagnósticos de distúrbios oftalmológicos pelo COVID-19 .

Torna-se imprescindível analisar criticamente a literatura, com a finalidade de direcionar, respaldada em bases científicas, a atenção dos oftalmologistas a suspeitarem de COVID-19 em casos de conjuntivite ou outra manifestação ocular, durante esse período de pandemia, independente de história de contato com pessoas contaminadas. O diagnóstico sendo confirmado através de testes específicos (testes qualitativos de *swab* de naso- e orofaringe) possibilita isolar precocemente o infectante, contatar pessoas com quem este relacionou-se recentemente para controlar a disseminação do vírus e notificar órgãos competentes.

Ainda ressaltamos que novas informações sobre a doença continuarão a surgir. Haverá assim um número maior de dados que precisarão ser compilados, como caracterizar sinais e sintomas mais frequentes das manifestações oftalmológicas de COVID-19 coletados.

Na literatura foram identificadas algumas revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), sobre o assunto, porém na grande maioria delas a metodologia incluía apenas períodos de publicação dos artigos pesquisados até 2020 (AL-NAMAEH, 2021), raros incluindo 1º semestre de 2021 (SOLTANI *et al.*, 2022).

Identificamos quatro protocolos de revisão sistemática em andamento, cujos objetivos apesar de serem determinar os diferentes sintomas oculares, suas características clínicas em pacientes com COVID-19, prevalência, assim como verificar a relação gravidade da doença e/ ou parâmetros laboratoriais, não têm como objetivo primário responder questões sobre manejo da manifestações oculares, prevalência demográfica, descrever diretrizes e protocolos de atendimento oftalmológico.

Portanto, mesmo havendo RS atualizadas (2022), até o momento são poucas. Juntamente com escassez de dados mais recentes (como inclusão de artigos com dados após

segundo semestre de 2021) e o surgimento de novos artigos com novas apresentações de manifestações oculares diferentemente de alterações de superfície ocular, como panuveítes, retinopatias microvasculares, edema de disco óptico, retinites, são limitações que nos apontam para a necessidade de uma nova abordagem por uma revisão sistemática que contemple a avaliação destes pontos.

5.2.2. Objetivos

5.2.2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral da RS: descrever as manifestações oftalmológicas relacionadas ao SARS-CoV-2, bem como suas características epidemiológicas, formas de manejo e história natural da doença.

5.2.2.2 Objetivos específicos

- Listar as características clínico-epidemiológicas das manifestações oftalmológicas relacionadas ao SARS-CoV-2, incluindo sua prevalência.
- Rever criticamente os métodos diagnósticos para avaliação oftalmológica destes pacientes.
- Descrever diretrizes e protocolos de atendimento e/ ou comunicação aos órgãos competentes.
- Estabelecer relação temporal entre COVID-19 e manifestações oculares

5.2.2.3 Estabelecendo a Pergunta da Pesquisa

Para a definição da questão de pesquisa utilizaremos o anagrama PEO, que delimita a população do estudo (P = *Patient*), Exposição (E = *Exposition*), e o desfecho (O = *Outcome*).

Pergunta de Pesquisa: “Pessoas de qualquer idade e sexo (P) infectadas pelo SARS-CoV-2 (E) apresentarão quais desfechos oftalmológicos (O)?”.

P	Patient problem/Population	Estudos primários publicados em quaisquer línguas como ensaios clínicos (randomizados ou não) / estudos observacionais (seccionais, coortes e caso-controle) / séries e relatos de casos, que incluam pacientes de ambos os sexos e de qualquer idade, com diagnóstico de COVID-19 (definidos pelos critérios sorológicos (em pré vacinados) e/ou qualitativos (<i>polimerase chain reaction</i> - PCR) que apresentem manifestações oftalmológicas (claramente descritas por oftalmologistas), internados ou não internados, relacionadas ao quadro infeccioso/imunológico acarretado pelo vírus.
E	Exposition	Pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, com surgimento de manifestação ocular até o 15o dia de COVID-19.
O	Outcome(s)	Quais são os sinais e sintomas oftalmológicos? Qual a prevalência na população infectada pelo vírus? Existe associação de sintomas com gravidade do quadro? Alertar os oftalmologistas a considerar infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com apenas diagnóstico oftalmológico, sem ter sido testado para o vírus.

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
INTRODUCTION					
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

5.3 Parte 3 do PRISMA-P: Métodos

Os itens de 8 a 17 do protocolo correspondem à parte 3 do Prisma-P e seguem apresentados abaixo.

5.3.1. Critério de elegibilidade

Estudos, publicações de todos idiomas, sobre doentes de qualquer idade, sexo e nacionalidade, com diagnóstico de COVID-19 apresentando manifestações oftalmológicas claramente associadas ao SARS-COV-2.

5.3.2. Critérios de Inclusão:

5.3.2.1 Critérios de Inclusão:

- **Idioma de busca** - Não há restrição do idioma de busca. Caso algum artigo não esteja em língua de domínio dos integrantes da equipe, a tradução dos artigos será feita pelos revisores através do *Google Translator*, não havendo custos adicionais com a tradução.
- **Período de busca** – Esta revisão engloba os artigos publicados entre dezembro de 2019 até abril de 2022.
- **Tipos de desenhos de estudos** – Incluiremos estudos primários como ensaios clínicos (randomizados ou não), estudos observacionais (seccionais, coortes e caso-controle), séries e relatos de casos. Também serão incluídos editoriais, cartas e resenhas que forneçam evidências sobre manifestações oftalmológicas por SARS-CoV-2.

Como estudo prevê a exclusão de literatura cinzenta, teses e dissertações serão excluídas, porém suas referências serão utilizadas para reforçar a busca.

- **Exposições:** Exposição ao COVID-19, com diagnósticos definido pelos critérios sorológicos (pré vacinação) ou pelo teste de reação em cadeia – (*polimerase chain reaction* - PCR) ou teste de Antígeno Rápido e outros, cujos resultados não sejam alterados pela vacinação, com manifestações oftalmológicas (claramente descritas por oftalmologistas), ou como 1º ou único sintoma de COVID-19, relacionadas até 15 dias do diagnóstico, ao quadro infeccioso/imunológico acarretado pelo vírus.
- **Domínio do estudo:** Manifestações oculares (conjuntiva, córnea, úvea, retina, coróide, nervo ótico, pálpebras) em paciente com COVID-19 comprovado laboratorialmente.

População de interesse – Pacientes de qualquer nacionalidade, gênero, idade com COVID-19 diagnosticado laboratorialmente, apresentando qualquer alteração oftalmológica pelo SARS-CoV-2.

Nosso grau de confiança tanto em relação ao diagnóstico da manifestação oftalmológica e à confirmação do COVID-19, bem como à relação causal COVID-19 / manifestação oftalmológica serão avaliados por um instrumento criado por nós, através de uma ficha, demonstrada adiante (APÊNDICE B).

5.3.2.2 Critérios de exclusão:

- estudos que incluam pacientes com outras doenças infecciosas ou inflamatórias diagnosticadas previamente ao diagnóstico de COVID-19.

- artigos de revisão (narrativa ou sistemática) e *guidelines*, que serão avaliados apenas para a pesquisa de referências cruzadas;
- estudos que não descrevam a relação entre a infecção pelo COVID-19 e o acometimento oftalmológico de forma clara e convincente (com alterações oftalmológicas típicas de quadros virais diagnosticados apenas por oftalmologistas, por exemplo, conjuntivites com folículos em conjuntiva tarsal e/ou hemorragia subconjuntival);
- ensaios clínicos em andamento;
- estudos não publicados ou publicados sem revisão por pares, inclusive resumos de congressos, porém aceitaremos teses e dissertações para pesquisar referência;
- Estudos que abordem sorologia como único teste diagnóstico em pacientes após vacinação.

5.3.3. Fontes de Informação:

5.3.3.1 Base de dados

As bases de dados que serão utilizadas para a pesquisa abrangente dos artigos científicos incluem: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (Via BVS), Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane, Scopus, Science Direct, Scielo, MEDLINE (via PubMed), Web of Science e a base de ensaios clínicos da Cochrane *Controlled Trials Registry* (CENTRAL). Utilizaremos O Google Acadêmico (*Google Scholar* - primeiros 200 achados), o *site ResearchGate* (RESEARCHGATE | FIND AND SHARE RESEARCH, [s. d.]), e os repositórios de dissertações e teses. pa

Buscas de registro de ensaios clínicos será feita no clinicaltrials.gov, e no Registro Brasileiro de Ensaio clínicos (ReBEC).

5.3.3.2 Outras Fontes:

Será realizada a busca de referências em outras fontes, como nas listas de referências dos artigos primários que serão verificadas (referências cruzadas) e estudos relevantes serão analisados para inclusão de referências adicionais, e da literatura cinzenta.

5.3.4. Estratégia de Busca:

5.3.4.1 Palavras-chave

Para obtermos os estudos de interesse foram empregadas combinações de termos selecionados texto livre e descritores *Medical Subject Headings* (MeSH): “conjunctivitis”, “conjunctivitis and COVID-19”, ocular inflammation, subconjunctival hemorrhage, retinal hemorrhage, blepharitis, choroidal hemorrhage, panuveitis, optical neuritis, retinopathy, choroiditis, and/or SARS-COV-2 and/or COVID-19. Nossa estratégia de busca envolveu termos descritores pesquisados no DECS e MESH PubMed (HOME - MESH - NCBI, [s. d.]). Dentre todos os pesquisados incluímos:

COVID-19; SARS-Cov-2; *eye manifestations, manifestation eye, manifestations eye, conjunctivitis, keratoconjunctivitis, optical neuritis, uveitis, panuveitis, retinal hemorrhage, choroidal hemorrhage, subconjunctival hemorrhage, macular edema, ocular inflammation, optical neuritis*, combinados com os operadores booleanos *OR* ou *AND*. Desta busca, ainda em andamento, coletamos 200 artigos que terão seus resumos/abstracts analisados previamente à leitura dos artigos completos.

Estas combinações serão utilizadas para elaboração de estratégias de busca nas seguintes bases eletrônicas: COCHRANE *Controlled Trials Registry* (CENTRAL), EMBASE, LILACSe Scielo até abril de 2022.

Quando os dados de relevância para nossa revisão sistemática não estiverem publicados nos estudos selecionados, os autores dos mesmos serão contatados. Além disto, também faremos contato com especialistas para completar nossa busca com outros estudos e artigos relevantes que possam não ter sido encontrados pela busca eletrônica ou outro meio.

O Google Acadêmico (*Google Scholar* - primeiros 200 achados), o *site ReserachGate* (RESEARCHGATE | FIND AND SHARE RESEARCH, [s. d.]), e os repositórios de dissertações e teses serão pesquisados para obtenção da literatura cinzenta.

As palavras-chave definidas que serão utilizadas na busca de bases de dados, serão combinadas em uma estratégia de pesquisa usando os operadores booleanos *OR* para sinônimos e *AND* entre elementos. A estratégia de busca será ajustada para cada base de dados, uma vez que estas apresentam suas especificidades.

Para cada busca serão utilizados todos os descritores da Coluna 1 utilizando “OR” por serem consideradas como sinônimos de alterações oftalmológicas, combinadas com cada uma das palavras chaves da coluna 2 que são os descritores para intervenção/doença

Coluna 1 Descritores para desfecho (outcome) = “alterações oftalmológicas”	Coluna 2 Descritores para “COVID-19 ou SARS-CoV-2
<ul style="list-style-type: none"> • conjunctivitis • conjunctiva disease • keratoconjunctivitis • keratitis • eye disease • ocular • ophthalmic • optic neuritis • uveitis • panuveitis • macular oedema • retinal hemorrhage • choroidal hemorrhage • blepharitis • eye manifestations • retinitis 	<p>AND (Busca para cada um deles):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 • COVID-19 • Severe acute respiratory syndrome • 2019-nCoV

Os resultados das primeiras estratégias de busca via PubMed (MEDLINE) realizadas em 2021, seguem abaixo:

Search	Add to builder	Query	Items found
#10	Add	Search (((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) AND Eye manifestations [MeSH terms])	<u>200</u>

Search	Add to builder	Query	Items found
		OR eye manifestations) OR Manifestation eye) OR Manifestations, eye) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR retinal hemorrhage) OR keratoconjunctivitis) OR uveitis) OR panuveitis) OR optical neuritis) OR choroidal hemorrhage)) OR tears)	
<u>#9</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) AND Eye manifestations [MeSH Unique ID]) OR eye manifestations) OR Manifestation eye) OR Manifestations, eye) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR retinal hemorrhage) OR keratoconjunctivitis) OR uveitis) OR panuveitis) OR optical neuritis) OR choroidal hemorrhage)) OR tears	<u>199</u>
<u>#8</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) AND Eye manifestations [MeSH Unique ID]) OR eye manifestations) OR Manifestation eye) OR Manifestations, eye) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR retinal hemorrhage) OR keratoconjunctivitis) OR uveitis) OR panuveitis) OR optical neuritis) OR choroidal hemorrhage	<u>187</u>
<u>#7</u>	<u>Add</u>	Search (((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))	<u>0</u>
<u>#6</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivitis)) OR tears)) OR choroidal hemorrhage)) OR uveitis)) OR panuveitis	<u>34</u>
<u>#5</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR	<u>33</u>

Search	Add to builder	Query	Items found
		(Manifestations, Eye))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivits)) OR tears)) OR choroidal hemorrhage)) OR uveitis	
<u>#4</u>	<u>Add</u>	Search ((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivits)) OR tears)) OR choroidal hemorrhage	<u>24</u>
<u>#3</u>	<u>Add</u>	Search ((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivits)) OR tears	<u>23</u>
<u>#2</u>	<u>Add</u>	Search ((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivits	<u>10</u>
<u>#1</u>	<u>Add</u>	Search (((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye))) OR Conjunctivitis	<u>8</u>

MeSH: Total: artigos – artigos (duplicatas) = publicações.

Resultados de um exemplo de pesquisa realizada via em EMBASE (Excerpta Medica Database) em 2022

Id.	Query	Results Date
#20	(('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2') AND ('eye disease' OR 'conjunctivitis' OR 'conjunctiva disease' OR 'keratoconjunctivitis' OR 'keratitis' OR 'eye disease' OR ophtahmic OR 'uveitis' OR 'panuveitis' OR 'macular edema' OR 'retina hemorrhage' OR 'choroid hemorrhage' OR 'blepharitis' OR 'retinitis' OR 'optic neuritis')	2,321 3 Oct 2022

5.3.5. Registros do Estudo

5.3.5.a O Gerenciamento dos dados

Foi criado um banco de dados, que é disponibilizado para os 3 integrantes da equipe, para gerenciamento das buscas eletrônicas com o auxílio do programa Zotero 5.0.96.2, de domínio público, um *software* de código fonte aberto, possibilitando que todos os revisores tenham acesso à mesma ferramenta de organização das referências. As citações duplicadas serão eliminadas.

5.3.5.b Etapa de seleção: Revisão de Títulos e resumos

- Os resumos obtidos através das buscas acima serão selecionados de forma independente por dois pares de revisores (MDR/CAFA e MDR/ALLC).
- Será realizada uma reunião de consenso e, caso existam divergências em relação à inclusão de algum resumo por algum dos membros de cada par o terceiro revisor externo à dupla (CAFA ou ALLC) será consultado
- As referências que não possuem resumo deverão ser incluídas para a próxima etapa (busca do artigo completo), evitando o erro de exclusão prematura.
- Quando ao analisar os resumos houver dúvidas quanto à sua importância, ou quando o resumo não estiver disponível e o título não for suficiente para a aceitação ou rejeição do artigo, os estudos serão avaliados por completo.

- Será feita a comparação das referências selecionadas pelos dois revisores, para que haja consenso na seleção.
- Será feita reunião para decisão final por consenso dos artigos que serão buscados na íntegra.
- Caso sejam necessárias informações adicionais, os autores dos artigos serão contatados a fim de resolver questões relacionadas a elegibilidade dos artigos.
- Serão aplicados os critérios de inclusão e exclusão
- Os estudos incluídos serão identificados. Os estudos excluídos deverão ter documentada a justificativa da exclusão.
- O processo da seleção dos artigos deverá cumprir o fluxograma PRISMA.

Será elaborado um fluxograma das etapas de identificação, seleção, elegibilidade e os artigos incluídos na revisão sistemática, conforme preconizado no *guideline* PRISMA (Figura 1). Utilizaremos a nova versão do PRISMA 2020 para confecção do fluxograma (PAGE *et al.*, 2021b).

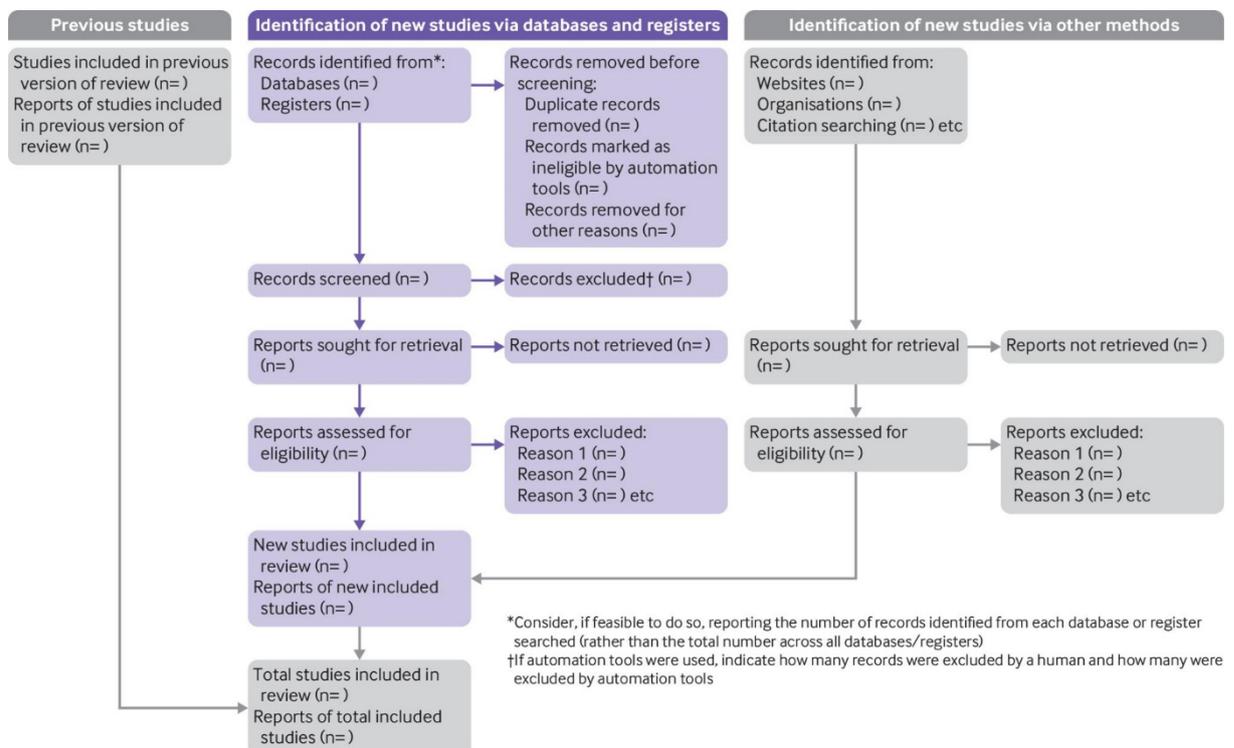


Fig. 1. PRISMA 2020 fluxograma para revisão sistemática (adaptado de fluxogramas propostos por Boers131 e Mayo-Wilson et al.65 e Stovold et al.132). As caixas em cinza só devem ser preenchidas se for o caso; caso contrário, devem ser removidas do diagrama. Observe que “report” pode ser um artigo de jornal, “preprint” (pré-impressão), resumo de conferência, entrada de registro de estudo, relatório de estudo clínico, dissertação, manuscrito não publicado, relatório governamental ou qualquer outro documento que forneça informações relevantes.

(<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>)

5.3.5.c Processo de coleta dos dados: Gerenciamento e Extração dos dados

- Seleção dos estudos na íntegra para a extração dos dados
- Os textos completos dos estudos selecionados pelos resumos e títulos na etapa anterior serão obtidos pelo Portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino Superior (CAPES) (PORTAL .PERIODICOS. CAPES, [s. d.]), pelos sites Kopernio (CLARIVATE, [s. d.]) e *Research Gate* (RESEARCHGATE | FIND AND SHARE RESEARCH, [s. d.]) ou ainda, caso necessário, diretamente com os autores. Nesta segunda etapa, também será realizada a seleção dos textos completos pelos mesmos pares independentes, que realizarão reuniões de consenso. Caso ocorram divergências, um dos membros externo ao par (no caso um dos orientadores, CAFA ou ALLC) fará o desempate quanto à inclusão ou exclusão do estudo.

5.3.6. Dados: definição das variáveis.

Abaixo seguem exemplos de dados extraídos dos estudos. Mais detalhes estão expostos no B. APÊNDICE B.

EXTRAÇÃO COMPLETA DE INFORMAÇÕES

1. OBJETIVO DO ESTUDO:

2. PERÍODO DO ESTUDO:

3. CRITÉRIO DE COVID-19 UTILIZADO:

- PCR
- SOROLOGIA - IgG / IgM ou IGA
- ANTÍGENO-ANTICORPO ASSOCIADO ACHADOS CLÍNICOS

4. TIPO DE PUBLICAÇÃO:

- ARTIGO NA ÍNTEGRA
- DISSERTAÇÃO

- TESE
 OUTROS:

QUAIS:

5. LOCALIZAÇÃO (cidade/ país/ hospital):

6. POPULAÇÃO:

- a. TOTAL DE PARTICIPANTES: _____
 b. TOTAL DE PARTICIPANTES MULHERES (%): _____
 c. FAIXA ETÁRIA e/ou MÉDIA (DP): _____
 d. TEMPO DE DOENÇA: _____
 e. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES: _____

7. CRITÉRIOS DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO ANALISADO:

- a. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:
-
-

- b. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:
-
-

TIPO(S) DE MANIFESTAÇÃO(ÕES) E TEMPO DE DOENÇA/RELAÇÃO COM COVID-19:

A. MANIFESTAÇÃO OFTALMOLÓGICA.

- a. Conjuntivite
 b. Retinite
 c. Uveíte
 d. Ceratoconjuntivite
 e. Hemorragia (subconjuntival, retiniana, coroidal)
 f. Neurite óptica/ papilite
 g. Esclerite
 h. Blefarite/ blefarodermatite
 i. Panuveíte
 j. Estrabismo

k. Distúrbios vasculares (isquêmicos ou hemorrágicos)

**B. SURGIMENTO DA MANIFESTAÇÃO OCULAR COM
RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO DE COVID-19:**

a. Antes ()

b. Depois ()

8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Qualidade do estudo em relação à associação covid19- manifestação oftalmológica e ao estudo e em geral. Marcar com as seguintes respostas:

Alta confiança, baixa confiança e confiança incerta

- 1) Confiança no diagnóstico do COVID-19 ()
- 2) Confiança no diagnóstico da manifestação oftalmológica ()
- 3) Confiança na relação COVID-19/manifestação oftalmológica ()

9. CONFLITOS DE INTERESSE:

- SIM
- NÃO
- NÃO FOI ESPECIFICADO, NEM DECLARADO.

10. REFERÊNCIAS CRUZADAS (SUGESTÃO: USAR LOCALIZADOR DOS TERMOS:

“COVID-19” “ophthalmology” “ocular manifestation”:

a. _____

b. _____

11. CONCLUSÃO DO ARTIGO:

12. OUTRAS OBSERVAÇÕES:

CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:

13. CONCLUSÃO DO CONSENSO:

a. DATA DA REUNIÃO ENTRE AVALIADORES: _____

b. HOUVE CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:

- SIM
- NÃO

FONTES DE DISCORDÂNCIA:

A seguir, temos uma lista dos parâmetros que serão extraídos dos artigos primários e irão compor o formulário. No APÊNDICE B encontra-se o formulário completo em versão Word.

a) Características gerais do estudo: resumo, desenho, número de participantes, critérios de elegibilidade, critérios de inclusão e de exclusão.
b) Informações completas sobre o artigo: título, autor, ano do estudo, fonte de financiamento
c) Localidade do relato (geografia)
d) Forma de busca do artigo: base eletrônica, referência cruzada, contato com autor.
e) Características da população do estudo (idade, gênero)
f) Classificação das alterações oftálmicas
g) Sítio oftalmológico da lesão, COVID-19, incluindo a informação do acometimento.
h) Exposição (diagnóstico de COVID-19 confirmado)
i) Instrumento para avaliação de qualidade do artigo primário
j) Resultados encontrados

5.3.7. Resultados

Síntese dos resultados esperados:

Como esperamos encontrar muita heterogeneidade clínica referente tanto às características demográficas, sócio-econômicas e infecciosas/sorológicas das populações estudadas, bem como das diferentes manifestações oftalmológicas, acreditamos não haver possibilidade de sintetizar os dados por meio de meta-análise.

Assim, pretendemos apresentar os dados em tabelas e realizar análises de subgrupos referentes às diversas características oftalmológicas encontradas.

5.3.8. Riscos de Viés – Avaliação da qualidade dos artigos individuais

Para a qualidade metodológica analisaremos seus estudos primários incluídos e seus possíveis vieses (risco de comprometerem a validade interna), de forma independente, através dos seguintes instrumentos:

- Newcastle-Ottawa: estudos observacionais (coorte e caso-controle. ANEXO 2 (WELLS *et al.*, [s. d.]);
- Cochrane ROB-2: avaliar estudos do tipo ensaios clínicos randomizados. ANEXO 3 (STERNE, Jonathan A C *et al.*, 2019);
- Briggs: estudos do tipo séries de casos. ANEXO 4 (MOOLA *et al.*, 2017);
- Cochrane ROBINS-I: estudos não randomizados. ANEXO 5 (STERNE, Jonathan AC *et al.*, 2016).

Dois revisores aos pares (MDR/CAFA e MDR/ ALLC) avaliarão independentemente a qualidade metodológica das revisões incluídas, usando as ferramentas supracitadas. Em caso de desacordo, os dois primeiros revisores resolverão por meio de discussão ou o terceiro revisor será envolvido.

5.3.9. Síntese

5.3.9.1 Critérios para a Síntese quantitativa dos dados

Os estudos que poderão ser incluídos na RS possuem desenhos variados e esperamos que tenham diferentes critérios de inclusão e exclusão. Portanto, é possível que haja uma heterogeneidade alta entre os estudos.

Pretendemos inicialmente realizar a síntese qualitativa dos dados em relação aos estudos, população estudada e desfechos relatados. Os estudos serão agrupados de acordo com o desenho do estudo e manifestação ocular apresentada.

***Dados ausentes:** A equipe da RS entrará em contato com os investigadores e patrocinadores dos estudos a fim de obter dados ausentes.

5.3.9.1 Racional se confirmada viabilidade de síntese quantitativa (meta-análise)

Não se aplica

5.3.9. c Análises adicionais: Análise de subgrupos ou subconjuntos.

Não se aplica

5.3.9. d Descrição do racional caso síntese quantitativa não seja apropriada

Não se aplica

5.3.10. Meta-Vieses (Viés de publicação, relatos seletivos)

Não se aplica

5.3.11. Avaliação Força de evidencia - GRADE

Não se aplica

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
METHODS					
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Information sources	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
		for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated			
STUDY RECORDS					
Data management	11 a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Selection process	11 b	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data collection process	11 c	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DATA					
Synthesis	15 a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15 b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2 , Kendall's tau)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15 c	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15 d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

6 DISCUSSÃO

Um protocolo de uma revisão sistemática registra prospectivamente e documenta de forma transparente o racional, o método e o plano de análise previstos. Seu título deve ser claro, conter informação como sendo um protocolo ou um protocolo de atualização; informar adequadamente a abordagem e objetivos da RS e associar o anagrama PICO ou PEO. A importância de se ter títulos adequados reside em facilitar aos leitores a busca e indexação em bases de dados de forma rápida (SHAMSEER *et al.*, 2015a).

Devido a existência de diversas manifestações oftalmológicas, definições variadas para os termos e formas diversificadas de captura da informação, as revisões sistemáticas com enfoque em avaliar os eventos adversos oftalmológicos associados ao COVID-19 representam um grande desafio. Adicionalmente, sobre manifestações oftalmológicas nos estudos primários os revisores, ao realizarem as sínteses dos dados, deverão reconhecer a possibilidade de má definição dos termos oftalmológicos ou variedades de nomes dados às mesmas manifestações oftalmológicas e relatos incompletos. Será necessário um processo de pesquisa mais amplo (PERYER *et al.*, 2021).

A estratégia de busca pretendida na RS deve ser apresentada em rascunho da tática testada em no mínimo uma base de dados principal, por exemplo a base eletrônica PubMed (MEDLINE), e ser dissecada no protocolo de RS. O texto do protocolo deve conter o raciocínio da construção da estratégia de busca e disponibilização dos detalhes do seu planejamento, que permitam a avaliação por parte dos leitores, evitando duplicação e aprimorando o desenvolvimento de novas buscas (SHAMSEER *et al.*, 2015a). A estratégia de busca da presente RS almeja a maior sensibilidade, a fim de reportarmos a completude dos resultados.

Uma RS que avalie manifestações oftálmicas deve realizar a busca de artigos em diferentes fontes, não sendo recomendada a limitação apenas ao MEDLINE (p.ex.) e nem mesmo a combinação limitada de bases de dados. Os autores da RS devem avaliar as fontes importantes para a questão de pesquisa e não se limitarem apenas as fontes de bases eletrônicas e sim incluir fontes não publicadas que estejam fora de periódicos. Como exemplo devem incluir: relatórios de estudos clínicos, registros de ensaios clínicos (ex. Clinical Trials), sites de organizações mundiais de Saúde (OMS) (PERYER *et al.*, 2021)..

As RS que abordam manifestações oculares e COVID-19 devem considerar a inclusão de diferentes desenhos de estudos além dos ensaios clínicos randomizados. Algumas manifestações oftalmológicas podem ser relatadas em desenhos de estudos diferentes, com denominações diferentes; critérios restritos de elegibilidade, que podem excluir os participantes, devido ao período limitado de acompanhamento oftalmológico, e consequentemente não captar as alterações oftálmicas que surgirem após o diagnóstico de COVID-19. Embora estudos não randomizados tendem a apresentar maior risco de viés, estudos caso controle e coortes podem ser melhores para fornecer presença de manifestações oculares. Um exemplo da relevância da inclusão de estudos não randomizados em RS consiste na detecção de manifestações oculares raras ou até então desconhecidos como relacionados ao COVID-19, que são reportados em relatos de caso e série de casos. Para seguir revisões Cochrane os relatos e séries de casos são considerados desenhos que dificultam análise quantitativas, sendo sugerida a utilização desses estudos para fins de definição de escopo e auxílio na elaboração do protocolo (PERYER *et al.*, 2021).

O viés é um erro sistemático ou um desvio do resultado verdadeiro, que pode levar a sub ou superestimação da avaliação de efeito de uma intervenção, segundo a definição da Cochrane (*Cochrane Bias Methods*, (2021)). Sendo assim é de grande importância a conduzir uma revisão sistemática de forma que minimize os vieses. Estes podem ser oriundos dos estudos primários que foram incluídos na RS e/ou também do resultado da meta-análise (ou síntese), por exemplo, quando há ausência de resultados de estudos que deveriam ser incluídos na RS. O viés de “não relato” é conhecido como viés de publicação ou viés de relato seletivo.

Seguindo orientações para revisões Cochrane, a avaliação dos riscos de viés deve ser conduzida por no mínimo dois revisores independentes, para minimizar erros de avaliação e julgamento influenciado por um único revisor. Além disso de ser pré-definida a forma de resolução das divergências (BOUTRON *et al.*, 2021).

7 CONCLUSÃO

Nesta pesquisa, o resultado final é a confecção de um protocolo de revisão sistemática elaborado de forma prospectiva. Seguindo as recomendações do PRISMA-P, tanto o planejamento e a metodologia foram bem delineados neste protocolo, e tornaram-se pontos fortes dessa futura revisão sistemática. Com este protocolo pretendemos minimizar vieses de relato seletivo e possibilitar a comparação de resultados aqui planejados frente as conclusões ao final da revisão.

Com o reconhecimento da importância das revisões sistemáticas há um incentivo em publicar os seus protocolos como produtos da revisão, como exemplo citamos o *BioMed Central's Systematic Reviews*. Assim está endossado o uso do PRISMA-P, que aumenta a transparência das revisões, qualidade metodológica e a confiabilidade dos resultados das revisões.

Reconhecemos nossas limitações, como necessidade de ajustes desse protocolo com relação metodologia de reconhecimento e diagnóstico de COVID-19, quanto à sorologia e novas técnicas de diagnóstico laboratorial, juntamente com os surgimentos de novas variantes do vírus e de novos quadros de COVID longo, assim como alterações oftalmológicas associadas às vacinas. Talvez delimitar estudos de diagnósticos em datas pré-era de vacinação para SARS-CoV-2. E no caso da pós vacinação, não considerar pacientes com sorologia positiva como critério de inclusão possa facilitar a compreensão do estudo. Definir melhor quais técnicas de diagnóstico de COVID-19 (teste rápido de antígeno e outros) para futuramente ajustar os critérios de inclusão.

Com o aumento de publicações de estudos referentes ao assunto de nossa revisão sistemática, realizaremos novas estratégias para atualizar a pesquisa.

REFERÊNCIAS

- 20200121-SITREP-1-2019-NCOV.PDF. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>. Acesso em: 21 maio 2021.
- 20200323-SITREP-63-COVID-19.PDF. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=d97cb6dd_2. Acesso em: 21 maio 2021.
- ACHARYA, S. *et al.* Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases*, [S. l.], v. 21, 18 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301806/>. Acesso em: 22 maio 2021.
- ALMAZROA, A. *et al.* Ocular transmission and manifestation for coronavirus disease: a systematic review. *International Health*, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 113–121, 27 maio 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195065/>. Acesso em: 5 jul. 2022.
- AL-NAMAEH, M. COVID-19 and conjunctivitis: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, [S. l.], v. 13, p. 25158414211003370, 25 mar. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994922/>. Acesso em: 4 jul. 2022.
- AL-NAMAEH, M. Ocular manifestations of COVID-19. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, [S. l.], v. 14, p. 25158414221083376, 12 abr. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9008819/>. Acesso em: 5 jul. 2022.
- BOUTRON, I. *et al.* Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. [S. l.]: Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 29 jul. 2021.
- CHEEMA, M. *et al.* Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Canadian Journal of Ophthalmology. Journal Canadien D’ophthalmologie*, [S. l.], 2 abr. 2020.
- CHEONG, K. X. Systematic Review of Ocular Involvement of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019. *Current Ophthalmology Reports*, [S. l.], p. 1–10, 26 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519854/>. Acesso em: 16 nov. 2020.
- CHWALISZ, B. K.; DINKIN, M. J. Disease of the Year: COVID-19 and Its Neuro-ophthalmic Complications. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 283–284, set. 2020.
- CLARIVATE. Access millions of research papers in one click. [s. d.]. Disponível em: <https://click.endnote.com/>. Acesso em: 21 maio 2021.
- CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) – WORLD HEALTH ORGANIZATION. [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 21 maio 2021.

CORONAVIRUS KILLS CHINESE WHISTLEBLOWER OPHTHALMOLOGIST. 10 fev. 2020. American Academy of Ophthalmology. Disponível em: <https://www.aao.org/headline/coronavirus-kills-chinese-whistleblower-ophthalmol>. Acesso em: 22 maio 2021.

COSTA, K. V. T. da *et al.* Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, [S. l.], 9 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280089/>. Acesso em: 9 ago. 2020.

DE SOUZA, E. C.; DE CAMPOS, V. E.; DUKER, J. S. Atypical unilateral multifocal choroiditis in a COVID-19 positive patient. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, [S. l.], v. 22, 19 fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7893242/>. Acesso em: 21 maio 2021.

DEORI, N. *et al.* Transient myopia due to choroidal effusion: A novel ocular complication of COVID-19 infection. *Indian Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 70, n. 1, p. 316–318, jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8917546/>. Acesso em: 6 jul. 2022.

DINKIN, M. *et al.* COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*, [S. l.], v. 95, n. 5, p. 221–223, 4 ago. 2020. Disponível em: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000009700>. Acesso em: 22 maio 2021.

FOROUHARI, A. *et al.* A Systematic Literature Review and Bibliometric Analysis of Ophthalmology and COVID-19 Research. *Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 2022, p. 8195228, 24 maio 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9133895/>. Acesso em: 6 jul. 2022.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 183–184, mar. 2014.

GAO, Z. *et al.* A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, [S. l.], 15 maio 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227597/>. Acesso em: 9 ago. 2020.

GHAREBAGHI, R. *et al.* COVID-19: Preliminary Clinical Guidelines for Ophthalmology Practices. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology*, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 149–158, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141793/>. Acesso em: 21 maio 2021.

GOLABCHI, K. *et al.* Anterior ischemic optic neuropathy as a rare manifestation of COVID-19: a case report. *Future Virology*, [S. l.], p. 10.2217/fvl-2021-0068, [s. d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8756610/>. Acesso em: 6 jul. 2022.

GOLD, D. M.; GALETTA, S. L. Neuro-ophthalmologic complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Neuroscience Letters*, [S. l.], v. 742, p. 135531, 18 jan. 2021.

GOLDER, S. *et al.* Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in medline and embase. *Health Information and Libraries Journal*, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 3–12, mar. 2006.

GOLDER, S. *et al.* Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLOS Medicine*, [S. l.], v. 13, n. 9, p. e1002127, 20 set. 2016.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, [S. l.], 28 fev. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>. Acesso em: 21 maio 2021.

GULATI, A. *et al.* A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. *The American Journal of the Medical Sciences*, [S. l.], v. 360, n. 1, p. 5–34, jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212949/>. Acesso em: 9 ago. 2020.

GUO, D. *et al.* SARS-CoV-2 may be related to conjunctivitis but not necessarily spread through the conjunctiva SARS-CoV-2 and conjunctiva. *Journal of Medical Virology*, [S. l.], 10 abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262022/>. Acesso em: 21 nov. 2020.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, [S. l.], v. 203, n. 2, p. 631–637, jun. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167720/>. Acesso em: 21 maio 2021.

HENSLEY, M. K.; MARKANTONE, D.; PRESCOTT, H. C. Neurologic Manifestations and Complications of COVID-19. *Annual Review of Medicine*, [S. l.], v. 73, n. 1, p. 113–127, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-010427>. Acesso em: 5 jul. 2022.

HOLAPPA, M.; VAPAATALO, H.; VAAJANEN, A. Many Faces of Renin-angiotensin System - Focus on Eye. *The Open Ophthalmology Journal*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 122–142, 19 jun. 2017. Disponível em: <https://openophthalmologyjournal.com/VOLUME/11/PAGE/122/>. Acesso em: 21 maio 2021.

HOME - MESH - NCBI. [s. d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>. Acesso em: 21 maio 2021.

HUI, K. P. Y. *et al.* Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *The Lancet. Respiratory Medicine*, [S. l.], v. 8, n. 7, p. 687–695, jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252187/>. Acesso em: 21 maio 2021.

INFORMATION ON COVID-19 TREATMENT, PREVENTION AND RESEARCH. [s. d.]. COVID-19 Treatment Guidelines. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em: 22 maio 2021.

INSAUSTI-GARCÍA, A. *et al.* Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *European Journal of Ophthalmology*, [S. l.], , p. 1120672120947591, 30 jul. 2020.

- JOHANSSON, M. A. *et al.* SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. **JAMA Network Open**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. e2035057, 7 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>. Acesso em: 7 nov. 2022.
- MARINHO, P. M. *et al.* Retinal findings in patients with COVID-19. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10237, maio 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362031014X>. Acesso em: 22 maio 2020.
- JONES, V. G. *et al.* COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hospital Pediatrics*, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 537–540, jun. 2020. Disponível em: <http://hosppeds.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/hpeds.2020-0123>. Acesso em: 22 maio 2021.
- KADAYIFCILAR, S. *et al.* Ocular complications with high-dose interferon α I pha in chronic active hepatitis. [S. l.], p. 6, [s. d.].
- KAWALI, A. *et al.* “Acute Bilateral Neuroretinitis and Panuveitis in A Patient with Coronavirus Disease 2019: A Case Report”- Few Comments. *Ocular Immunology and Inflammation*, [S. l.], v. 0, n. 0, p. 1–2, 8 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2039212>. Acesso em: 6 jul. 2022.
- KHAVANDI, S. *et al.* Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association*, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 211–212, 2020.
- KIM, Y.-I. *et al.* Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host & Microbe*, [S. l.], v. 27, n. 5, p. 704-709.e2, 13 maio 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144857/>. Acesso em: 21 maio 2021.
- KREMER, S. *et al.* Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*, [S. l.], p. 202222, 16 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301613/>. Acesso em: 11 jul. 2022.
- KUMAR, K. *et al.* Presence of viral RNA of SARS-CoV-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 1015, 2020. Disponível em: <http://www.ijo.in/text.asp?2020/68/6/1015/284769>. Acesso em: 11 jul. 2020.
- LANDECHO, M. F. *et al.* COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *Journal of Internal Medicine*, [S. l.], v. 289, n. 1, p. 116–120, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/joim.13156>. Acesso em: 22 maio 2021.
- LATALSKA, M.; MACKIEWICZ, J. The implication of ocular manifestation of COVID-19 for medical staff and patients - systematic review. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 165–170, 19 jun. 2020.
- LI, H. *et al.* SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet (London, England)*, [S. l.], v. 395, n. 10235, p. 1517–1520, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164875/>. Acesso em: 22 maio 2021.
- LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *The*

BMJ, [S. l.], v. 339, p. b2700, 21 jul. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714672/>. Acesso em: 12 jul. 2022.

LING, X. *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 Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 153, 2020. Disponível em: <http://www.e-tjo.org/text.asp?2020/10/3/153/294722>. Acesso em: 14 nov. 2020.

LOON, S.-C. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *British Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 88, n. 7, p. 861–863, 1 jul. 2004. Disponível em: <http://bj.o.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.2003.035931>. Acesso em: 12 set. 2020.

MA, D. *et al.* Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea. *Eye*, [S. l.], v. 34, n. 7, p. 1212–1219, jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205026/>. Acesso em: 21 maio 2021.

MADABHAVI, I.; SARKAR, M.; KADAKOL, N. COVID-19: a review. *Monaldi Archives for Chest Disease*, [S. l.], v. 90, n. 2, 14 maio 2020. Disponível em: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1298>. Acesso em: 9 ago. 2020.

MARINHO, P. M. *et al.* Retinal findings in patients with COVID-19. *The Lancet*, [S. l.], v. 395, n. 10237, maio 2020. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362031014X>. Acesso em: 22 maio 2020.

MARMOR, M. F. COVID-19 and Chloroquine/Hydroxychloroquine: Is There Ophthalmological Concern? *American Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 216, p. A1–A2, ago. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205730/>. Acesso em: 22 maio 2021.

MARMOR, M. F. *et al.* Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*, [S. l.], v. 118, n. 2, p. 415–422, 1 fev. 2011. Disponível em: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(10\)01209-1/abstract](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(10)01209-1/abstract). Acesso em: 22 maio 2021.

MENG, X. *et al.* COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology*, [S. l.], v. 41, n. 5, p. 102581, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265845/>. Acesso em: 1 out. 2020.

MIZUMOTO, K. *et al.* Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, [S. l.], v. 25, n. 10, 12 mar. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078829/>. Acesso em: 9 ago. 2020.

MOOLA, S. *et al.* The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. 2017. The Joanna Briggs Institute. Disponível em: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf. Acesso em: 29 jul. 2021.

NASIRI, N. *et al.* Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 103–112, 20 jan.

2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841281/>. Acesso em: 11 jul. 2022.

NAVEL, V.; CHIAMBARETTA, F.; DUTHEIL, F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, [S. l.], v. 19, 6 maio 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201238/>. Acesso em: 21 maio 2021.

OHNO, S. *et al.* Ocular manifestations of Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *American Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 93, n. 6, p. 713–717, jun. 1982.

ORGANIZATION, W. H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 29. Accepted: 2020-02-21T10:08:17Z, 18 fev. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331118>. Acesso em: 12 set. 2020.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, [S. l.], p. n71, 29 mar. 2021a. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 11 jul. 2022.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, [S. l.], v. 372, seç. Research Methods & Reporting, p. n71, 29 mar. 2021b. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 22 maio 2021.

PERYER, G. *et al.* Chapter 19: Adverse effects. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. [S. l.]: Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 26 jul. 2021.

PORTAL PERIODICOS. CAPES. [s. d.]. Disponível em: https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_pmetabusca&mn=88&smn=88&type=m&metalib=aHR0cHM6Ly9ybnAtcHJpbW8uaG9zdGVkLmV4bGlicmlzZ3JvdXAuY29tL3ByaW1vX2xpYnJhcnkvbGlid2ViL2FjdGlubi9zZWZyY2guZG8/dmlkPUNBUEVTVX1Yx&Itemid=124. Acesso em: 15 abr. 2020.

PRISMA-P GROUP *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 1, dez. 2015.

PROSPERO, U. of Y. Y. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. [s. d.]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>. Acesso em: 27 jul. 2021.

RESEARCHGATE | FIND AND SHARE RESEARCH. [s. d.]. ResearchGate. Disponível em: <https://www.researchgate.net/>. Acesso em: 27 set. 2020.

RIPHAGEN, S. *et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, [S. l.], v. 395, n. 10237, p. 1607–1608, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204765/>. Acesso em: 22 maio 2021.

ROEVER, L. *Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise*. 1a Edição. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2020.

RZESZOTARSKA, A. *et al.* Diplopia and Optic Disc Edema as the Ocular Manifestations of COVID-19 in a Seven-Year-Old Child. *Case Reports in Pediatrics*, [S. l.], v. 2022, p. 8431692, 17 jun. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9206212/>. Acesso em: 6 jul. 2022.

SANDERS, J. M. *et al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, [S. l.], 13 abr. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>. Acesso em: 18 abr. 2020.

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*, [S. l.], , p. 1–5, 2020.

SELVARAJ, V. *et al.* Acute Vision Loss in a Patient with COVID-19. *Rhode Island Medical Journal* (2013), [S. l.], v. 103, n. 6, p. 37–38, 10 jun. 2020.

SHAMSEER, L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, [S. l.], v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2 jan. 2015a.

SHAMSEER, L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, [S. l.], v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2 jan. 2015b. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.g7647>. Acesso em: 11 jul. 2022.

SOLTANI, S. *et al.* Pooled Prevalence Estimate of Ocular Manifestations in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian Journal of Medical Sciences*, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 2–14, jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8743370/>. Acesso em: 5 jul. 2022.

STERNE, J. A. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, [S. l.], p. i4919, 12 out. 2016.

STERNE, J. A. C. *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, [S. l.], v. 343, n. jul22 1, p. d4002–d4002, 22 jul. 2011.

STERNE, Jonathan A C *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, [S. l.], p. 14898, 28 ago. 2019.

STOWER, H. Lopinavir–ritonavir in severe COVID-19. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 465–465, abr. 2020. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0849-9>. Acesso em: 22 maio 2021.

SZYDEŁKO-PAŚKO, U. *et al.* Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in the Course of Giant Cell Arteritis After COVID-19. *The American Journal of Case Reports*, [S. l.], v. 23, p. e933471-1-e933471-5, 11 jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8762612/>. Acesso em: 6 jul. 2022.

TADA, A. *et al.* Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Therapy-Induced Retinopathy in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Case Reports in Rheumatology*, [S. l.], v. 12, 2012.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3540646/>. Acesso em: 22 maio 2021.

TEO, K. Y. *et al.* COVID-19-Related Retinal Micro-vasculopathy – A Review of Current Evidence. *American Journal of Ophthalmology*, [S. l.], v. 235, p. 98–110, mar. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8465265/>. Acesso em: 4 jul. 2022.

THOMAS, D. C.; BADDIREDDY, S. M.; KOHLI, D. Anosmia. *Journal of the American Dental Association* (1939), [S. l.], v. 151, n. 9, p. 696–702, set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328601/>. Acesso em: 1 out. 2020.

TIAN, J. *et al.* Identification of Viruses in Patients With Postviral Olfactory Dysfunction by Multiplex Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction. *The Laryngoscope*, [S. l.], 12 ago. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436707/>. Acesso em: 1 out. 2020.

TISDALE, A. K.; CHWALISZ, B. K. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Current Opinion in Ophthalmology*, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 489–494, nov. 2020.

TISDALE, A. K.; DINKIN, M.; CHWALISZ, B. K. Afferent and Efferent Neuro-Ophthalmic Complications of Coronavirus Disease 19. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 154–165, 1 jun. 2021.

TONG, J. Y. *et al.* The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, [S. l.], v. 163, n. 1, p. 3–11, 1 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>. Acesso em: 1 out. 2020.

VAVVAS, D. G. *et al.* Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication. *Eye*, [S. l.], p. 1–2, 9 jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347265/>. Acesso em: 21 maio 2021.

VERDONI, L. *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet (London, England)*, [S. l.], v. 395, n. 10239, p. 1771–1778, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>. Acesso em: 22 maio 2021.

WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL UPDATE ON COVID-19 - 18 MAY 2021. [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2021>. Acesso em: 21 maio 2021.

WEI, H. *et al.* The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *Journal of Neurology*, [S. l.], p. 1–4, 25 fev. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087661/>. Acesso em: 22 maio 2021.

WELLS, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [s. d.]. The Ottawa Hospital. Disponível em: http://www.ohri.ca/Programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 29 jul. 2021.

WU, P.; LIANG, L.; *et al.* A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, [S. l.], v. 258, n. 7, p. 1565–1566, 2020.

WU, P.; DUAN, F.; *et al.* Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*, [S. l.], United States, 31 mar. 2020.

XIA, J. *et al.* Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*, [S. l.], , p. jmv.25725, 12 mar. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25725>. Acesso em: 15 abr. 2020.

YU, X.; YANG, R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, [S. l.], 15 abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228388/>. Acesso em: 9 ago. 2020.

ZHANG, X. *et al.* The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *The Ocular Surface*, [S. l.], 11 abr. 2020.

ZHENG, J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *International Journal of Biological Sciences*, [S. l.], v. 16, n. 10, p. 1678, 2020.

ZHONG, Y. *et al.* Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, [S. l.], v. 44, p. 102191, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8574127/>. Acesso em: 4 jul. 2022.

ZHOU, L. *et al.* ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *The Ocular Surface*, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 537–544, out. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293510/>. Acesso em: 21 maio 2021.

ZHOU, Y. *et al.* Ocular Findings and Proportion with Conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 Patients. *Ophthalmology*, [S. l.], v. 127, n. 7, p. 982–983, 1 jul. 2020.

APÊNDICE A – Protocolo Revisão Sistemática

1. Título: “Manifestações Oftalmológicas no COVID-19: Uma Revisão Sistemática da Literatura”.

2. Registro da Revisão Sistemática: Essa revisão sistemática foi submetida no PROSPERO em 21 de novembro de 2020; com e-mail de confirmação de aviso de recebimento PROSPERO [222151]. Em 1º de julho de 2021 recebemos e-mail de confirmação e aprovação do registro sob o número CRD42021222151. E confirmação que seria publicado no dia nos site do PROSPERO. Segue site para o acesso à Plataforma PROSPERO: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.

3. Equipe da Revisão Sistemática, participação e contatos:

- André Luiz Land Curi – Instituto Nacional de Infectologia (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: andre.curi@ini.fiocruz.br
País: Brasil
- Carlos Augusto Ferreira de Andrade - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
E-mail: carlosandrade07@gmail.com
País: Brasil
- Mariam Daibes Rachid – Clínica de Olhos do Rio
Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica - Instituto Nacional de Infectologia (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
E-mail: mdrmestrado@gmail.com
Endereço para correspondência: R Visconde de Pirajá , 580 sl 408 – Ipanema – Rio de Janeiro
CEP: 22471-270
País: Brasil

A equipe de pesquisa conta com 3 integrantes, todos profissionais médicos, sendo que Carlos Augusto Ferreira Andrade (CAFA) e André Luiz Land Curi (ALLC) têm experiências prévias em estudos científicos e pesquisas. Mariam Daibes Rachid (MDR) é aluna do mestrado profissional em pesquisa clínica. Os três integrantes da equipe serão responsáveis pela seleção dos artigos (leitura de títulos e resumos), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, extração dos dados dos artigos e avaliação da qualidade dos artigos científicos.

A estratégia de busca foi elaborada por CAFA e MDR. Na equipe está previsto um terceiro revisor independente que fará a avaliação em caso de divergências durante o processo

de inclusão dos estudos e auxiliará em caso de dúvidas na avaliação dos artigos científicos. Os formulários para extração dos dados foram elaborados por MDR e CAFA. E revisados por CAFA e ALLC. As análises dos resultados serão feitas pelos 3 integrantes da equipe.

4. Emendas ao Protocolo (Versões).

O protocolo encontra-se na versão 2.0; não havendo emendas até o momento.

5. Informações sobre financiamento

Não há financiamento externo. Os recursos utilizados serão dos pesquisadores.

Nenhum pesquisador será remunerado adicionalmente para a participação neste projeto, a equipe é formada por pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz.

O software utilizado para organização das referências bibliográficas (Zotero) é solução de código fonte aberto.

A tradução dos artigos será feita pelos revisores, não havendo custos adicionais com a tradução. Caso haja necessidade de tradutor, este será identificado nos agradecimentos

Primeiramente serão elencadas para publicação as revistas sem cobrança de taxa para processamento do artigo. Caso sejam atribuídos custos para a publicação, esses precisarão ser viabilizados institucionalmente, a partir de edital para solicitação de recursos de publicação do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

6. Justificativa da revisão

Apesar da existência de uma vasta literatura sobre COVID-19 e algumas relacionadas às manifestações oculares, muitas informações disponíveis apresentam-se conflitantes e/ou fragmentadas, ressaltando a necessidade de realizarmos um método de análise dos textos para uniformização dos achados e delineamento de uma linha de raciocínio para lidar com essas manifestações.

Mesmo já existindo artigos, inclusive revisões sistemáticas sobre manifestações oculares, produzidos em 2021 (NASIRI *et al.*, 2021); (ALMAZROA *et al.*, 2021); (AL-NAMAEH, 2022); sua maioria versa sobre alterações de superfície ocular. Diretrizes para prevenção de contaminação por médicos e pacientes por COVID-19, durante atendimento oftalmológicos foram descritas (GHAREBAGHI *et al.*, 2020) . Porém, até o momento não verificamos a existência de diretriz para diagnósticos de distúrbios oftalmológicos pelo COVID-19.

A revisão da literatura sobre COVID-19 e manifestações oftalmológicas deve ser exaustiva e abrangente, objetivando agregar o máximo de evidências científicas sobre o tema.

Ao considerarmos:

- o fato de tipos de SARS-CoV e Coronavírus Humano NL63 (HCoV-NL63) terem sido associados à conjuntivites e outras manifestações oftalmológicas (SEAH; AGRAWAL, 2020);

- o elevado potencial de disseminação da COVID-19 com o aumento da taxa de morbidade;

- o excesso de literatura sobre uma nova doença, com até resultados conflitantes, e ainda poucas revisões sistemáticas publicadas sobre o tema;

- a necessidade de reduzir a propagação através do reconhecimento precoce de pessoas infectadas;

- a ausência, até hoje, de uma diretriz de atendimento oftalmológico uniformizando as informações a serem coletadas e a solicitação de exames;

- a conjuntivite como quadro inicial ou único sintoma da Covid-19 (KHAVANDI *et al.*, 2020),

Torna-se imprescindível analisar criticamente a literatura, com a finalidade de direcionar, respaldada em bases científicas, a atenção dos oftalmologistas a suspeitarem de COVID-19 em casos de conjuntivite ou outra manifestação ocular, durante esse período de pandemia e pós-pandemia, independente de história de contato com pessoas contaminadas. O diagnóstico sendo confirmado através de testes específicos (testes qualitativos de *swab* de naso- e orofaringe) possibilita isolar precocemente o infectante, contatar pessoas com quem este relacionou-se recentemente para controlar a disseminação do vírus e notificar órgãos competentes.

Além disso, durante os meses à frente, novas informações sobre a doença surgirão. Haverá assim um número maior de dados que precisarão ser compilados, como caracterizar sinais e sintomas mais frequentes das manifestações oftalmológicas de COVID-19 coletados.

Encontramos, na literatura, poucas revisões sistemáticas. As que foram identificadas (RSs com ou sem meta-análise) sobre o assunto, na sua grande maioria a metodologia incluía apenas períodos de publicação até 2020 (AL-NAMAEH, 2021), raros incluindo 1º semestre de 2021 (SOLTANI *et al.*, 2022).

Juntamente com escassez de RSs atualizadas (2022), de seus dados mais recentes (como inclusão de artigos com dados após segundo semestre de 2021) e o surgimento de

novos artigos com novas apresentações de manifestações oculares diferentemente de alterações de superfície ocular, como panuveítes, retinopatias microvasculares, edema de disco óptico, retinites, são limitações que nos apontam para a necessidade de uma nova abordagem por uma revisão sistemática que contemple a avaliação destes pontos.

As confirmações de novas manifestações oculares, como neuropatia ótica isquêmica (GOLABCHI *et al.*, [s. d.]). uveíte anterior, retinites, neurorretinites (HENSLEY; MARKANTONE; PRESCOTT, 2022) além das mais prevalentes como olho seco e hiperemia conjuntival, e irritação ocular (prurido, ardência) (SOLTANI *et al.*, 2022) . (ZHONG *et al.*, 2021), (AL-NAMAEH, 2021). dentre outras, tornou-se necessário compilar e analisar tais sinais e sintomas, suas frequências e relações com COVID-19, para melhor orientar os médicos, especialmente os oftalmologistas, tanto quanto a presença (e confirmação) de COVID-19 quanto aos próprios cuidados a serem tomados. As RSs e meta-análises sintetizam e avaliam os dados de várias fontes, fornecendo maiores informações sobre o assunto

7. Objetivos

7.1 Objetivo Geral

Descrever as manifestações oftalmológicas relacionadas ao SARS-CoV-2, bem como suas características epidemiológicas, formas de manejo e história natural da doença.

7.2 Objetivos específicos

7.2.1 Listar as características clínico-epidemiológicas das manifestações oftalmológicas relacionadas ao SARS-CoV-2, incluindo sua prevalência.

7.2.2 Rever criticamente os métodos diagnósticos para avaliação oftalmológica destes pacientes.

7.2.3 Descrever diretrizes e protocolos de atendimento oftalmológico e / ou comunicação aos órgãos competentes.

7.2.4 Estabelecer relação temporal entre COVID-19 e manifestações oculares

7.3 Estabelecendo a questão de Pesquisa

Para a definição da questão de pesquisa utilizaremos o anagrama PEO, que delimita a população do estudo (P = *Patient*), a exposição (E = *Exposition*), e o desfecho (O = *Outcome*).

Pergunta de Pesquisa: “Pessoas de qualquer idade e sexo (P) infectadas pelo SARS-CoV-2 (E) apresentarão quais desfechos oftalmológicos (O)?”.

P	Patient problem/Population	Homens e mulheres de todas as idades e nacionalidades. infectados pelo SARS-CoV-2, com surgimento de manifestação ocular até o 15o dia de COVID-19.
E	Exposition	com diagnóstico de COVID-19 comprovado , até do inicio dos sintomas / diagnóstico 15 dias.
O	Outcome(s)	<p>Quais manifestações oftalmológicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Conjuntivite b. Retinopatia c. Uveíte d. Ceratoconjuntivite e. Hemorragia (subconjuntival, retiniana, coroidal) f. Neurite óptica/ papilite g. Esclerite h. Blefarite/ blefarodermatite i. Panuveíte j. Alterações vasculares k. Distúrbios da musculatura ocular <p>Qual relação temporal entre manifestação ocular e tempo de doença COVID-19</p> <p>Qual a relação entre gravidade do COVID-19 e a manifestação ocular presente</p>

8. Critério de elegibilidade

Estudos, publicações de todos idiomas, sobre doentes de qualquer idade, sexo e nacionalidade, com diagnóstico de COVID-19 apresentando manifestações oftalmológicas claramente associadas ao SARS-CoV-2.

8.1. Critérios de Inclusão:

Critérios de Inclusão:

- **Idioma de busca** - Não há restrição do idioma de busca. Caso algum artigo não esteja em língua de domínio dos integrantes da equipe, a tradução será realizada por terceiros, com o reconhecimento em “Agradecimentos” dos envolvidos nessa fase.
- **Período de busca** – Esta revisão engloba os artigos publicados entre dezembro de 2019 até abril de 2022.
- **Tipos de desenhos de estudos** - Incluiremos estudos primários como ensaios clínicos (randomizados ou não), estudos observacionais (seccionais, coortes e caso-controle), séries e relatos de casos. Também serão incluídos editoriais, cartas e resenhas que forneçam evidências sobre manifestações oftalmológicas por SARS-CoV-2.
- **Exposições/Intervenção:** : Exposição ao COVID-19, com diagnósticos definido pelos critérios sorológicos e/ou qualitativos (*polimerase chain reaction* - PCR) com evolução para ou manifestações oftalmológicas (claramente descritas por oftalmologistas), ou como 1º ou único sintoma de COVID-19, relacionadas ao quadro infeccioso/imunológico acarretado pelo vírus.
- **Domínio do estudo:** Manifestações oculares em paciente com COVID-19 comprovado laboratorialmente.
- **População de interesse** – Pacientes de qualquer nacionalidade, gênero, idade com COVID-19 diagnosticado laboratorialmente, apresentando qualquer alteração oftalmológica pelo SARS-CoV-2 até 15 dias após o diagnóstico ou quadro inicial de COVID-19.

Nosso grau de confiança tanto em relação ao diagnóstico da manifestação oftalmológica e à confirmação do COVID-19, bem como à relação causal COVID-19 / manifestação oftalmológica serão avaliados por um instrumento criado por nós, através de uma ficha, demonstrada adiante, no APÊNDICE B.

8.2 Critérios de exclusão:

- estudos que incluam pacientes com outras doenças infecciosas ou inflamatórias associadas
- artigos de revisão (narrativa ou sistemática) e *guidelines*, que serão avaliados apenas para a pesquisa de referências cruzadas;
- estudos que não descrevam a relação entre a infecção pelo COVID-19 e o acometimento oftalmológico de forma clara e convincente;
- ensaios clínicos em andamento;
- estudos não publicados ou publicados sem revisão por pares, inclusive resumos de congressos, porém aceitaremos teses e dissertações para pesquisar referência.
- Estudos que abordem sorologia como teste diagnóstico em pacientes após vacinação.
- Estudos duplicados
- Resumos, comentários, estudos metodológicos, visões gerais, revisões narrativas, diretrizes.

9. Fontes de Informação:

9.1 Base de dados

Será feita uma pesquisa abrangente. As bases de dados que serão utilizadas para a busca dos artigos científicos são: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (Via BVS), Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane, Scopus, Science Direct, Scielo, MEDLINE (via PubMed), Web of Science e a base de ensaios clínicos da Cochrane. Também serão incluídas buscas por literatura cinzenta no Google Scholar e IBICT. Buscas de registro de ensaios clínicos será feita no clinicaltrials.gov, e no Registro Brasileiro de Ensaios clínicos (ReBEC).

Período de busca: entre dezembro de 2019 e abril de 2022.

9.2 Outras Fontes:

Está prevista a busca de referências em outras fontes, que será feita a partir das listas de referências dos artigos primários que serão verificadas e estudos relevantes serão analisados para inclusão de referências adicionais.

10. Estratégia de Busca:

10.1 Palavras-chave

Para obtermos os estudos de interesse foram empregadas combinações de termos selecionados texto livre e descritores *Medical Subject Headings* (MeSH): “conjunctivitis”, “conjunctivitis and COVID-19”, ocular inflammation, subconjunctival hemorrhage, retinal hemorrhage, blepharitis, choroidal hemorrhage, panuveitis, optical neuritis, retinopathy, choroiditis, and/or SARS-COV-2 and/or COVID-19. Nossa estratégia de busca envolveu termos descritores pesquisados no DECS e MESH PubMed (HOME - MESH - NCBI, [s. d.]). Dentre todos os pesquisados incluímos:

COVID-19; SARS-Cov-2; *eye manifestations, manifestation eye, manifestations eye, conjunctivitis, keratoconjunctivitis, optical neuritis, uveitis, panuveitis, retinal hemorrhage, choroidal hemorrhage, subconjunctival hemorrhage, macular edema, ocular inflammation, optical neuritis*, combinados com os operadores booleanos *OR* ou *AND*. Desta busca, ainda em andamento, coletamos 200 (rever) artigos que terão seus resumos/abstracts analisados previamente à leitura dos artigos completos.

Estas combinações serão utilizadas para elaboração de estratégias de busca nas seguintes bases eletrônicas: COCHRANE *Controlled Trials Registry* (CENTRAL), EMBASE, LILACSe Scielo até abril de 2022,

As referências dos artigos selecionados para leitura completa serão pesquisadas à procura de mais estudos relevantes (referências cruzadas). Quando os dados de relevância para nossa revisão sistemática não estiverem publicados nos estudos selecionados, os autores dos mesmos serão contatados. Além disto, também faremos contato com especialistas para completar nossa busca com outros estudos e artigos relevantes que possam não ter sido encontrados pela busca eletrônica ou outro meio.

O Google Acadêmico (*Google Scholar* - primeiros 200 achados), o *site ReserachGate* (RESEARCHGATE | FIND AND SHARE RESEARCH, [s. d.]), e os repositórios de dissertações e teses serão pesquisados para obtenção da literatura cinzenta.

As palavras-chave definidas que serão utilizadas na busca de bases de dados, serão combinadas em uma estratégia de pesquisa usando os operadores booleanos *OR* para sinônimos e *AND* entre elementos. A estratégia de busca será ajustada para cada base de dados, uma vez que estas têm suas especificidades.

Para cada busca serão utilizados todos os descritores da Coluna 1 utilizando “OR” por serem consideradas como sinônimos de alterações oftalmológicas, combinadas com cada uma das palavras chaves da coluna 2 que são os descritores para intervenção/doença

Coluna 1	Coluna 2
<p>Descritores para desfecho (outcome) = “alterações oftalmológicas”</p> <ul style="list-style-type: none"> ● conjunctivitis OR ● conjunctiva OR ● keratoconjunctivitis OR ● keratitis OR ● eye OR ● ocular OR ● ophthalmic OR ● optical neuritis OR ● uveitis OR ● panuveitis OR ● macular oedema OR ● retinal hemorrhage OR ● choroidal hemorrhage OR ● blepharitis OR ● eye manifestations OR ● retinitis 	<p>Descritores para “COVID-19 ou SARS-CoV-2</p> <p>AND (Busca para cada um deles):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARS-CoV-2 OR ● COVID-19 OR ● Severe acute respiratory syndrome ● 2019-nCoV OR

Os resultados das primeiras estratégias de busca, realizadas na base PubMed (MEDLINE), seguem abaixo:

recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	<u>Add</u>	Search (((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) AND Eye manifestations [MeSH terms]) OR eye manifestations) OR Manifestation eye) OR Manifestations, eye) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR retinal hemorrhage) OR keratoconjunctivitis) OR uveitis) OR	<u>200</u>	17:59:13

		panuveitis) OR optical neuritis) OR choroidal hemorrhage)) OR tears)		
<u>#9</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) AND Eye manifestations [MeSH Unique ID]) OR eye manifestations) OR Manifestation eye) OR Manifestations, eye) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR retinal hemorrhage) OR keratoconjunctivitis) OR uveitis) OR panuveitis) OR optical neuritis) OR choroidal hemorrhage)) OR tears	<u>199</u>	17:53:07
<u>#8</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) AND Eye manifestations [MeSH Unique ID]) OR eye manifestations) OR Manifestation eye) OR Manifestations, eye) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR retinal hemorrhage) OR keratoconjunctivitis) OR uveitis) OR panuveitis) OR optical neuritis) OR choroidal hemorrhage	<u>187</u>	17:52:49
<u>#7</u>	<u>Add</u>	Search (((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))	<u>0</u>	17:48:07
<u>#6</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivitis)) OR tears)) OR choroidal hemorrhage)) OR uveitis)) OR panuveitis	<u>34</u>	17:47:09
<u>#5</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivitis)) OR tears)) OR choroidal hemorrhage)) OR uveitis	<u>33</u>	17:46:53
<u>#4</u>	<u>Add</u>	Search (((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text	<u>24</u>	17:46:34

		Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivits)) OR tears)) OR choroidal hemorrhage		
#3	Add	Search ((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivits)) OR tears	23	17:45:49
#2	Add	Search ((((((((((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))))) OR conjunctivitis) OR macular oedema) OR optical neuritis) OR retinal haemorrhage) OR keratoconjunctivits	10	17:44:54
#1	Add	Search (((COVID-19[Text Word]) OR (SARS-COV-2[Text Word])) AND 83 17:31:25 (((Eye Manifestations[MeSH Terms]) OR ("eye manifestations"[All Fields])) OR (Manifestation, Eye)) OR (Manifestations, Eye)))) OR Conjunctivitis	8	17:43:42

MeSH: Total: artigos – artigos (duplicatas) = publicações

Resultados de um exemplo de pesquisa realizada via em EMBASE (Excerpta Medica Database) em 2022

Id.	Query	Results	Date
#20	((('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2') AND ('eye disease' OR 'conjunctivitis' OR 'conjunctiva disease' OR 'keratoconjunctivitis' OR 'keratitis' OR 'eye disease' OR 'ophthalmic' OR 'uveitis' OR 'panuveitis' OR 'macular edema' OR 'retina hemorrhage' OR 'choroid hemorrhage' OR 'blepharitis' OR 'retinitis' OR 'optic neuritis'))	2,321	3 Oct 2022

11. Registros do Estudo

11.1 Gerenciamento dos dados

Organização das referências e resumos

Para banco de dados para gerenciamento das buscas eletrônicas temos como auxílio do programa Zotero 5.0.96.2, de domínio público. um software de código fonte aberto, possibilitando que ambos os revisores tenham a mesma ferramenta de organização das referências. As citações duplicadas serão eliminadas.

11.2 Etapa de seleção: Revisão de Títulos e resumos

- Os resumos obtidos através das buscas acima serão selecionados por dois pares de revisores (MDR/CAFA e MDR/ALLC), de forma independente.
- Será realizada uma reunião de consenso e, caso existam divergências em relação à inclusão de algum resumo por algum dos membros de cada par o terceiro revisor (CAFA ou ALLC) será consultado
- Referências que não possuem resumo deverão ser incluídas para a próxima etapa (busca do artigo completo), evitando a exclusão (precoce) erroneamente.
- Quando ao analisar os resumos houver dúvidas quanto à sua importância, ou quando o resumo não estiver disponível e o título não for suficiente para a aceitação ou rejeição do artigo, os estudos serão avaliados por completo.
- Será feita a comparação das referências selecionadas pelos dois revisores, para que haja consenso na seleção.
- Será feita reunião para decisão final por consenso dos artigos que serão buscados na íntegra.
- Caso sejam necessárias informações adicionais, os autores dos artigos poderão ser contatados a fim de resolver questões relacionadas a elegibilidade dos artigos.
- Serão aplicados os critérios de inclusão e exclusão
- Os estudos incluídos serão identificados. Os estudos excluídos deverão ter documentada a justificativa da exclusão.
- O fluxograma PRISMA guiará o processo da seleção dos artigos

Fluxograma PRISMA (2020)

Será elaborado um fluxograma baseado no Fluxograma PRISMA 2020 seguindo as etapas de identificação, seleção, elegibilidade e os artigos incluídos na revisão sistemática, conforme preconizado no *guideline* PRISMA (Figura 1).

FLUXOGRAMA:

Utilizaremos a nova versão do PRISMA 2020 para confecção do fluxograma. Abaixo está o modelo do fluxograma.

Segue link para mais informações <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71> (PAGE *et al.*, 2021b).

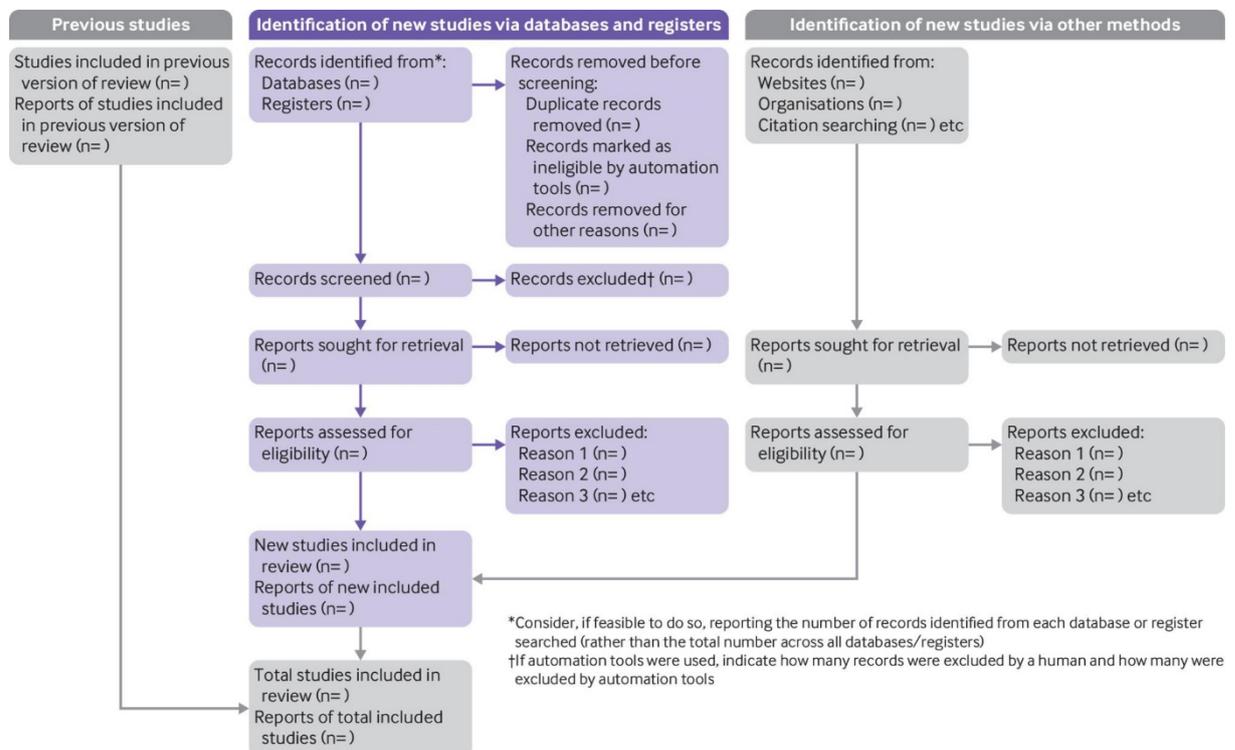


Fig. 1. PRISMA 2020 fluxograma para revisão sistemática (adaptado de fluxogramas propostos por Boers131 e Mayo-Wilson et al.65 e Stovold et al.132). As caixas em cinza só devem ser preenchidas se for o caso; caso contrário, devem ser removidas do diagrama. Observe que “report” pode ser um artigo de jornal, “preprint” (pré-impressão), resumo de conferência, entrada de registro de estudo, relatório de estudo clínico, dissertação, manuscrito não publicado, relatório governamental ou qualquer outro documento que forneça informações relevantes.

(<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>)

11.c Processo de coleta dos dados: Gerenciamento e Extração dos dados

- Seleção dos estudos na íntegra para a extração dos dados
- Os textos completos dos estudos selecionados pelos resumos e títulos na etapa anterior serão obtidos pelo Portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino Superior (CAPES) (PORTAL .PERIODICOS. CAPES, [s. d.]), pelos sites Kopernio (CLARIVATE, [s. d.]) e *ResearchGate* (RESEARCHGATE | FIND AND SHARE RESEARCH, [s. d.]) ou ainda, caso necessário, diretamente com os autores. Nesta segunda etapa, também será realizada a seleção dos textos completos pelos mesmos pares independentes, que realizarão reuniões de consenso. Caso ocorram divergências, um dos membros externo ao par (no caso um dos orientadores, CAFA ou ALLC) fará o desempate quanto à inclusão ou exclusão do estudo.
- Os artigos selecionados serão avaliados quanto ao viés de publicação através do gráfico de funil (STERNE, J. A. C. *et al.*, 2011).

12. Dados: definição das variáveis.

A seguir, fizemos uma lista dos parâmetros que serão extraídos dos artigos primários e irão compor o formulário. No APÊNDICE B encontra-se o formulário completo em versão Word.

a)	Características gerais do estudo: resumo, desenho, número de participantes, critérios de elegibilidade, critérios de inclusão e de exclusão.
b)	Informações completas sobre o artigo: título, autor, ano do estudo, fonte de financiamento
c)	Localidade do relato (geografia)
d)	Forma de busca do artigo: base eletrônica, referência cruzada, contato com autor.
e)	Características da população do estudo (idade, gênero)
f)	Classificação das alterações oftálmicas
g)	Sítio oftalmológico da lesão, COVID-19, incluindo a informação do acometimento.
h)	Exposição (diagnóstico de COVID-19 confirmado)
i)	Instrumento para avaliação de qualidade do artigo primário
j)	Resultados encontrados

Resultados

Síntese dos resultados esperados:

Como esperamos encontrar muita heterogeneidade clínica referente tanto às características demográficas, socioeconômicas e infecciosas/sorológicas das populações estudadas, bem como das diferentes manifestações oftalmológicas, acreditamos não haver possibilidade de sintetizar os dados por meio de meta-análise.

Assim, pretendemos apresentar os dados em tabelas e realizar análises de subgrupos referentes às diversas características oftalmológicas encontradas.”

13. Resultados

O resultado primário esperado dessa revisão sistemática é a identificação das manifestações oftalmológicas associadas ao COVID-19., sua prevalência, bem como suas características epidemiológicas, formas de manejo e história natural da doença.

Resultado (s) adicional (is)

- Definir as prevalência das manifestações oftalmológicas.
- Identificar suas características epidemiológicas.
- Identificar as formas de manejo utilizadas.
- Delinear a história natural das manifestações oculares.

14. Riscos de Viés – Avaliação da qualidade dos artigos individuais

Para a qualidade metodológica analisaremos seus estudos primários incluídos e seus possíveis vieses (risco de comprometerem a validade interna), de forma independente, através dos seguintes instrumentos:

- Newcastle-Ottawa: estudos observacionais (coorte e caso-controle. ANEXO 2 (WELLS *et al.*, [s. d.]])
- Cochrane ROB-2 : avaliar estudos do tipo ensaios clínicos randomizados. [ANEXO 3](#) (STERNE, Jonathan A C *et al.*, 2019).
- Briggs: estudos do tipo séries de casos. ANEXO 4 (MOOLA *et al.*, 2017).
- Cochrane ROBINS-I: estudos não randomizados. ANEXO 5 (STERNE, Jonathan AC *et al.*, 2016)

Dois revisores aos pares (MDR/CAFA e MDR/ ALLC) avaliarão independentemente a qualidade metodológica das revisões incluídas usando as ferramentas supracitadas. Em caso de desacordo, os dois primeiros revisores resolverão por meio de discussão ou o terceiro revisor será envolvido.

15. Síntese

15.1 Critérios para a Síntese quantitativa dos dados

Os estudos que poderão ser incluídos na revisão sistemática possuem desenhos distintos e espera-se que tenham diferentes critérios de inclusão e exclusão. Portanto, é possível que haja uma heterogeneidade alta entre os estudos.

Pretendemos inicialmente realizar a síntese qualitativa dos dados em relação aos estudos, população estudada e desfechos relatados. Os estudos serão agrupados de acordo com o desenho do estudo e manifestação ocular apresentada.

O banco de dados será analisado utilizando o programa estatístico Stata versão 13.0. Será feita a síntese dos dados.

***Dados ausentes:** não serão imputados dados ausentes. A equipe envolvida na RS entrará em contato com os investigadores e patrocinadores dos estudos a fim de obter dados porventura ausentes.

15.2 Racional se confirmada viabilidade de síntese

Caso seja identificada homogeneidade metodológica suficiente, será conduzida meta-análise para a síntese quantitativa, dos estudos com baixo risco de viés.

Para a síntese quantitativa dos dados serão calculados os *odds ratios* (OR) ou risco relativo (RR) sumários com seus respectivos IC 95% para cada desfecho de interesse. Considerando a provável variabilidade entre os estudos, será aplicado o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade será avaliada pelo teste qui-quadrado de Cochrane e pelos valores de I^2 com ponto de corte em 50%. Será feita análise global e por grupos de medicamentos utilizados, desfechos e desenhos dos estudos. Para todas as análises será utilizado o programa estatístico Stata versão 13.0. Para a meta-análise será utilizado o comando “metan”.

Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e gráficos.

15. c Análises adicionais: Análise de subgrupos ou subconjuntos.

Será realizada uma análise de subgrupo com as características de idade, sexo e gravidade da doença relacionando-se com o tipo de manifestação ocular.

15. d Descrição do racional caso síntese quantitativa não seja apropriada

A síntese qualitativa dos resultados em relação a população estudada e aos desfechos relatados será realizada. Os estudos serão agrupados de acordo com o desenho e manifestações utilizada. Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e gráficos.

16. Meta-Vieses (Viés de publicação, relatos seletivos)

Não se aplica

17. Avaliação Força de evidencia - GRADE

Não se aplica

APÊNDICE B – Formulário de Extração de Dados

FORMULÁRIO EXTRAÇÃO DE DADOS

**TÍTULO DA PESQUISA: MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS DO COVID-19:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

AVALIADOR: _____

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____

PARECER:

- Aprovado
- Reprovado. Porquê: _____
- Necessita contatar o autor para obter mais dados. Quais:

1. FORMA DE “RECUPERAÇÃO” DO ARTIGO:

() busca eletrônica. () referência cruzada. () Contato com o autor

2. DATA DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO: DD/MM/AAAA

3. TÍTULO DO ARTIGO: _____

4. AUTOR (ES): _____

5. DOI: _____ (campo alfa-numérico)

6. REFERÊNCIA COMPLETA: _____

7. RESUMO:

8. OBJETIVO DO ESTUDO:

9. TIPO DE ESTUDO:

- Relato de caso
 Série de casos
 Caso controle
 Ensaio clínico randomizado
 Ensaio clínico NÃO randomizado
 Coorte.
 Outro. Qual? _____

10. TIPO DE PUBLICAÇÃO:

- Artigo na íntegra
 Resumo de congresso
 Dissertação
 Tese
 Clinical Trials
 ReBEC
 Outros. Quais: _____

11. LOCALIZAÇÃO (CIDADE/ HOSPITAL): _____

12. LOCALIDADE (País): _____

13. PERÍODO DO ESTUDO: DD/MM/AAAA ATÉ DD/MM/AAAA

14. NÚMERO TOTAL DE PARTICIPANTES INCLUÍDOS: _____

15. INFORMAÇÃO SOBRE OS PARTICIPANTES:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO _____
 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO _____

16. IDADE – FAIXA ETÁRIA

- (.) Não especificado
 (.) < 5 anos
 (.) = ou > 5 anos e < 10 anos
 (.) = ou > 10 anos e < 20 anos
 (.) = ou > 20 anos e < 30 anos
 (.) = ou > 30 anos e < 40 anos

- (.) = ou > 40 anos e < 50 anos
 (.) = ou > 50 anos e < 60 anos
 (.) = ou > 60 anos e < 70 anos
 (.) > 70 anos

17. IDADE MÉDIA: ____ anos

18. MEDIANA DAS IDADES ESTÁ DISPONÍVEL?

(.) SIM (.) NÃO

Se sim, informar: _____ em anos

19. GÊNERO: [.] masc. % [.] feminino %

20. LOCAL DA LESÃO (Poderá marcar mais de uma opção):

- () Conjuntiva
 () Córnea
 () Esclera
 () Úvea
 () Nervo ótico
 () Retina
 () Coróide
 () Pálpebras
 () Vasculatura
 () Musculatura ocular externa
 () Pressão ocular

21. NÚMERO DE SÍTIOS ACOMETIDOS: _____

22. TIPO DO EVENTO (Poderá marcar mais de uma opção):

- () Vascular isquêmico
 () Vascular hemorrágico
 () Inflamatório
 () Hipertensivo (intraocular)
 () Outro. Especifique: _____

23. DIAGNÓSTICO DO COVID-19

(Pode marcar mais de uma opção)

- () Exame clínico

- Exame Sorológico
- Teste Antígeno/Anticorpo
- Exame molecular (PCR)
- Exame de imagem
- Exame anatomopatológico

24. DIAGNÓSTICO DA MANIFESTAÇÃO OCULAR FOI REALIZADO POR MÉDICO OFTALMOLOGISTA?

- SIM NÃO

25. DIAGNÓSTICO DE COVID-19 FOI FEITO COM QUAL(AIS) MATERIAL (AIS)?

- | | | |
|-------------|------------------------------|------------------------------|
| OROFARINGE | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO |
| NASOFARINGE | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO |
| LÁGRIMAS | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO |
| CONJUNTIVA | <input type="checkbox"/> SIM | <input type="checkbox"/> NÃO |

**INFORMAÇÃO DETALHADA SOBRE A ALTERAÇÃO OFTALMOLÓGICA
(REPETIR 26.1 IPARA QUANTAS ALTERAÇÕES FOREM)**

26.1 MANIFESTAÇÃO/LESÃO OFTALMOLÓGICA 1:

Número de participantes por braço de local de lesão - _____ [.]
participantes

Sítio da lesão (um ou mais): _____

- Conjuntiva
- Córnea
- Esclera
- Úvea
- Nervo ótico
- Retina
- Coróide
- Pálpebras
- Vasculatura
- Musculatura ocular externa
- Pressão ocular

Tempo do início da lesão relacionados aos sintomas de COVID-19.

- () Pré sintomas sistêmicos
 () Pós sintomas sistêmicos
 () Sem sintomas sistêmicos

Total de dias do surgimento da lesão e o diagnóstico de COVID-19 sintomático dose [] dias

Algum exame oftalmológico além de biomicroscopia, mapeamento de retina e tonometria foi utilizado?

() Sim ou () Não

Qual : _____

Quantos participantes foram diagnosticados por sorologia para COVID-19:

Quais tinham histórico de vacinação prévia? _____

E quantas doses da vacinas pré COVID-19: _____

Quantos participantes tiveram COVID-19 mais de uma vez ?

26. PAÍS DE PESQUISA: _____

27. DESFECHOS AVALIADOS: (DESCRIÇÃO)

MANIFESTAÇÕES OCULARES RELATADAS:

MANIFESTAÇÕES OCULARES: ((repetir para quantos manifestações oculares houver))

28.1 NOME DA MANIFESTAÇÃO OCULAR:

28.2 EVENTO OFTALMOLÓGICO ÚNICO:() SIM () NÃO

28.3. PENCHER TABELA MANIFESTAÇÕES OCULARES

Manifestação Ocular	Qual frequência relatada	Qual forma diagnóstica de COVID-19	Tempo de doença COVID-19 e aparecimento manifestação ocular	Gravidade do COVID-19 e aparecimento manifestação ocular
<input type="checkbox"/> Conjuntiva <input type="checkbox"/> Córnea <input type="checkbox"/> Esclera <input type="checkbox"/> Úvea <input type="checkbox"/> Nervo ótico <input type="checkbox"/> Retina <input type="checkbox"/> Coróide <input type="checkbox"/> Pálpebras <input type="checkbox"/> Vasculatura <input type="checkbox"/> Musculatura ocular externa <input type="checkbox"/> Pressão ocular	Usar XX . XX% Usar 00 para desconhecido	<input type="checkbox"/> Exame clínico <input type="checkbox"/> Exame Sorológico 1. pré vacina 2. pós vacina <input type="checkbox"/> Teste Antígeno/Anticorpo <input type="checkbox"/> Exame molecular (PCR) <input type="checkbox"/> Exame de imagem <input type="checkbox"/> Exame anatomopatológico	<input type="checkbox"/> pré sintomas COVID-19 <input type="checkbox"/> pós sintomas COVID-19 quantos dias pós sintomas covid-19 _____	

27.4 PENCHER TABELA ABAIXO - DEMOGRAFIA

	Qual frequência relatada	Nacionalidade	SEXO	IDADE
	Usar XX . XX% Usar 00 para desconhecido		Feminino _____ Masculino _____	1.

28. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

- DIFERENÇA DE MÉDIA
 FEZ ANÁLISE POR MANIFESTAÇÃO OFTALMOLÓGICA
 FEZ ANÁLISE POR PROTOCOLO (*PER PROTOCOL*)
 OUTROS. QUAIS: _____

29. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DO ARTIGO:

Qual instrumento será utilizado para analisar a qualidade metodológica desse estudo?

- Newcastle-Ottawa para estudos observacionais (coorte e caso-controle)
- Cochrane ROB-2 para estudos do tipo ensaios clínicos randomizados.
- Briggs para estudos do tipo séries de casos

30. CONFLITOS DE INTERESSE:

- SIM
- NÃO
- NÃO FOI ESPECIFICADO, NEM DECLARADO

31. CONCLUSÃO DO ARTIGO:

32. OUTRAS OBSERVAÇÕES: _____

33. CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:

CONCLUSÃO DO CONSENSO:

c. DATA DA REUNIÃO ENTRE AVALIADORES: DD/MM/AAAA

d. HOUVE CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:

- SIM
- NÃO

FONTES DE DISCORDÂNCIA: _____

ANEXO 1 – PRISMA-P 2015 Checklist

This checklist has been adapted for use with protocol submissions to Systematic Reviews from Table 3 in Moher D et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic Reviews 2015 4:1.

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION					
Title					
Identification	1 ^a	Identify the report as a protocol of a systematic review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Authors					
Contact	3 ^a	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Support					
Sources	5 ^a	Indicate sources of financial or other support for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Role of sponsor/funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INTRODUCTION					
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
METHODS					
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Information sources	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
		least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated			
STUDY RECORDS					
Data management	11 ^a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Selection process	11 ^b	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data collection process	11 ^c	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DATA					
Synthesis	15 ^a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15 ^b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2 , Kendall's tau)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15 ^c	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15 ^d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ANEXO 2 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.)
- b) study controls for any additional factor _____ (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview where blind to case/control status
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non-exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposednon-exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment

- b) record linkage ⁻
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur? ⁻

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ⁻
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ⁻
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ %
(select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ⁻
- c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

ANEXO 3 - RoB 2 tool**Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)
TEMPLATE FOR COMPLETION**

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group
Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details

Reference

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

<input type="checkbox"/> non-adherence to their assigned intervention by trial participants
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)
<input type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial
<input type="checkbox"/> Trial protocol
<input type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP)
<input type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
<input type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
<input type="checkbox"/> “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
<input type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial
<input type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
<input type="checkbox"/> Research ethics application
<input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/> Personal communication with trialist
<input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in red are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
-------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. If <u>Y/PY</u> /NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.4. If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. If <u>Y/PY</u> /NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.7. If <u>N/PN</u> /NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.3 If <u>N</u> / <u>PN</u> /NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.4 If <u>Y</u> / <u>PY</u> /NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5 If <u>Y</u> / <u>PY</u> /NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

ANEXO 4 - JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____

Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO 5 - ROBINS-I - Risk Of Bias In Non-randomized Studies

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool
(version for cohort-type studies)

Version 19 September 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage
Specify the review question

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	
Outcomes	

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to* intervention
- to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

--

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

--

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important

Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Y / PY / <u>PN / N</u>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.		NA / Y / PY / PN / N / NI

<p>1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)</p>		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
1.8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
-----------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------

Bias in selection of participants into the study

2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If <u>N/PN</u> to 2.1: go to 2.4		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. If <u>Y/PY</u> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3 If <u>Y/PY</u> to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.5. If <u>Y/PY</u> to 2.2 and 2.3, or <u>N/PN</u> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions

3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
-----------------------------------------------	--	-------------------------------------------

3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions

If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI

4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgment		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes

6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgment		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgment		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgment		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable