

Artigo de Revisão

Alterações oftalmológicas em pacientes com COVID-19: revisão narrativa de estudos e séries de casos*Ophthalmic changes in patients with COVID-19: narrative review of studies and case series*

Gisele Arruda¹, Rodrigo Galvão Bueno Gardona², Alana Tainá Lazzaretti Vogt³, Diego D'Leon Dias Uszynski⁴, Guilherme Machado Pires⁵, Maria Auxiliadora Martins⁶, Matheus Todt Aragão⁷, Lígia Machado Prieto⁸, Ana Paula Vieira⁹, Franciele Aní Caovilla Follador¹⁰

Arruda G, Gardona RGB, Vogt ATL, Uszynski DDD, Pires GM, Martins MA, Aragão MT, Prieto LM, Vieira AP, Follador FAC. Alterações oftalmológicas em pacientes com COVID-19: revisão narrativa de estudos e séries de casos / *Ophthalmic changes in patients with COVID-19: narrative review of studies and case series*. Rev Med (São Paulo). 2022 jul.-ago.;101(4):e-174816.

RESUMO: O objetivo deste trabalho é descrever casos clínicos e séries de casos relacionados a alterações oftalmológicas em pacientes com diagnóstico de COVID-19. Foi realizada uma revisão narrativa/descritiva de casos clínicos e série de casos. A partir das buscas de dados com descritores pré-definidos, foram integrados na revisão, 17 estudos. Dentre os principais temas identificados, destacam-se: alterações conjuntivais, alterações retinianas e oftalmoparesias. O quadro de alterações da conjuntiva foi prevalente em relação aos demais. Essa revisão incluiu não apenas afecções oculares em adultos, mas também, em crianças e adolescentes. O estudo chama atenção para o fato de que as alterações oculares foram descritas como alteração isolada, alteração precipitante e alteração simultânea ao quadro respiratório. Conclui-se que as afecções oculares vão além de alterações conjuntivais, embora sejam essas preponderantes, havendo ainda alterações retinianas, quadro de oftalmoparesia e ainda a incomum síndrome de Miller Fisher. Novos ensaios irão poder avaliar, qual é de fato, a representatividade dos problemas oculares na cadeia epidemiológica da COVID-19.

Palavras-chave: Olhos, Casos clínicos, Conjuntiva, Retina, SARS-CoV-2.

ABSTRACT: The objective of this work is to describe clinical cases and case series related to ophthalmological changes in patients diagnosed with COVID-19. A narrative/descriptive review of clinical cases and case series was performed. Based on data searches with pre-defined descriptors, 17 studies were integrated in the review. Among the main themes identified, the following stand out: conjunctival changes, retinal changes and ophthalmoparesis. The picture of changes in the conjunctiva was prevalent in relation to the others. This review included not only eye disorders in adults, but also in children and adolescents. The study draws attention to the fact that the ocular changes were described as isolated alteration, precipitating alteration and simultaneous alteration to the respiratory condition. It is concluded that ocular conditions go beyond conjunctival alterations, although these are predominant, with retinal alterations, ophthalmoparesis and the unusual Miller Fisher syndrome. New trials will be able to assess, in fact, the representativeness of eye problems in the epidemiological chain of COVID-19.

Keywords: Eyes; Clinical cases; Conjunctiva; Retina; SARS-CoV-2.

1. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. <https://orcid.org/0000-0002-5690-2527>. E-mail: gisele.arruda@unioeste.br.

2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. <https://orcid.org/0000-0001-9902-4907>. E-mail: enfrodrigogardona@gmail.com.

3. Médica. <https://orcid.org/0000-0001-8260-9917>. E-mail: alana_vogt@hotmail.com.

4. Médico. Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná. E-mail: ddu06@hotmail.com.

5. Hospital de Olhos do Sudoeste do Paraná. <https://orcid.org/0000-0003-3993-1470>. E-mail: drguilhermeoft@gmail.com.

6. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. <http://orcid.org/0000-0003-3923-4464>. E-mail: mam_martins@hotmail.com.

7. Universidade Tiradentes. <http://orcid.org/0000-0002-3585-4562>. E-mail: mtodt@hotmail.com.

8. Doutora em Engenharia e Ciência de Alimentos. <http://orcid.org/0000-0001-7044-4828>. E-mail: ligiaprieto@yahoo.com.br.

9. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. <http://orcid.org/0000-0003-2743-4813>. E-mail: anap.encruz@gmail.com.

10. Universidade Estadual do Oeste do Paraná. <http://orcid.org/0000-0002-9210-1540>. E-mail: francaovilla@hotmail.com.

Endereço para correspondência. Gisele Arruda. Rodovia Vitório Traiano, Km2, Bairro Água Branca. Francisco Beltrão, PR, Brasil. CEP: 85601-970.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi relatado o surgimento de uma nova doença em Wuhan, Hubei, China, que se apresentou clinicamente como uma pneumonia de característica viral¹. Logo, foi demonstrado que o agente causador de tal quadro era um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2, um vírus de RNA pertencente à família Coronaviridae e que apresenta significativas taxas de mortalidade^{1,2}.

Além dos sintomas respiratórios, foi apontado que o coronavírus também pode afetar outras partes do corpo humano, provocando até mesmo sintomas oftalmológicos, sendo frequentemente associado a doenças oculares como a conjuntivite².

As alterações oculares nos pacientes com COVID-19 são incomuns, mas presentes. A relação entre alterações oftalmológicas e COVID-19 ainda são intrigantes. Há aqueles que acreditam que o acometimento ocular é acidental em virtude do tecido ocular apresentar uma quantidade ínfima de ACE2, mas, há uma outra corrente de que os olhos parecem ser uma porta de entrar para o SARS-CoV-2³. Em abril deste ano, uma pesquisa que avaliou ao todo 56 pacientes infectados com COVID-19, utilizando escores de avaliação no sentido de avaliar sintomas oculares antes e após a infecção pela COVID-19, concluíram que um em cada quatro pacientes apresentaram maior gravidade de suas alterações oculares após o início da COVID-19. E em cerca de um em 10 indivíduos, esses sintomas oculares aparecem vários dias antes do início da febre ou sintomas respiratórios⁴.

Estudos do tipo relatos, séries de casos e estudos transversais apresentam informações inerentes aos indivíduos⁵. O agrupamento de informações novas e até incomuns muitas vezes está intimamente relacionada às situações epidêmicas, ou pandêmicas, quando se traz para o contexto epidemiológico atual, especialmente quando tanto o diagnóstico quanto questões terapêuticas ainda não estão bem definidos na literatura^{5,6}. Entende-se como relatos a descrição pormenorizada de casos clínicos, contendo características importantes sobre os sinais, sintomas e outras características do paciente⁶.

Descrever os resultados de estudos, essencialmente primários, sem entrar no mérito da avaliação metodológica, ou na interface de indicar ou não uma terapêutica, destacando o educativo e descritivo, contempla um dos objetivos deste tipo de revisão. Observar revisões de série de casos ou de casos clínicos pode permitir ao leitor conhecer e se atualizar em temas de seu interesse clínico de uma maneira mais rápida⁶. Assim, os objetivos desta revisão foram identificar e descrever casos clínicos e séries de casos relacionados a alterações oftalmológicas em pacientes com diagnóstico da COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativo-descritiva de casos clínicos e séries de casos relacionados a alterações oftalmológicas em pacientes com diagnóstico de COVID-19. As bases de dados utilizadas foram Pubmed/Medline e LILACS. Apesar de ser uma revisão narrativa, optou-se por utilizar estratégias de buscas previamente elaboradas, utilizando o Mesh como recurso de padronização (1-6). Para o LILACS foram utilizados descritores do Decs, embora muitos termos não foram identificados.

Descritores MeSH e individuais utilizados nas bases de dados:

1. ((“COVID-19” [Supplementary Concept]) AND “Eye”[Mesh]) AND “Case Reports” [Publication Type]
2. (((“COVID-19” [Supplementary Concept]) AND “Eye”[Mesh]) AND “Conjunctiva”[Mesh] AND “Case Reports” [Publication Type])
3. (((“COVID-19” [Supplementary Concept]) AND “Eye”[Mesh]) AND “Retina”[Mesh] AND “Case Reports” [Publication Type]))
4. (((“COVID-19” [Supplementary Concept]) AND “Eye”[Mesh]) AND “Retina”[Mesh])
5. ((“COVID-19” [Supplementary Concept]) AND “Eye”[Mesh])
6. (((“COVID-19” [Supplementary Concept]) AND “Eye”[Mesh]) AND “Conjunctiva”[Mesh])
7. COVID-19 AND Ophthalmological changes
8. SARS-COV-2* AND EYES*
9. COVID AND CONJUNCTIVITIS*
10. COVID-19 AND ophthalmoparesis.

Além disso, os artigos selecionados foram avaliados por pares. As buscas e seleções de artigos não se limitaram ao idioma e período de publicação.

RESULTADOS

A partir dos descritores utilizados, foram identificados ao todo 134 estudos. Foram identificados 128 estudos no Pubmed/Medline e 6 na LILACS.

Desses, 17 estudos foram incluídos na revisão. Foram excluídos 121 artigos, por não contemplar os objetivos desta revisão (estudos de revisão, editoriais, estudos que não apresentaram detalhes inerentes para estudos do tipo caso clínico/série de casos) e também por se repetirem durante a busca. Embora para estudos do tipo revisão narrativa não seja a princípio exigido rigor metodológico em relação ao período de busca, para fins de transparência, os descritores de 1 a 8, o período de busca ocorreu até 20 de junho. Entretanto para o descritor 9, a busca se encerrou em 16 de julho e para o descritor

10, que também é um tema recente, a data limite foi 25 de julho. A justificativa de se utilizar o descritor 9 por um período maior, se baseou na evidente relação entre COVID-19 e alteração ocular. Todos os estudos integrados foram oriundos do Pubmed/Medline. Foram observadas 3 repetições no LILACS. No Pubmed/Medline um mesmo caso, foi publicado em 2 artigos diferentes, neste caso, foi realizado a exclusão de um desses.

Em relação à idade, dentre os pacientes adultos que apresentaram alterações da conjuntiva, a média de idade foi de 48 anos. A respeito da idade dos 2 artigos relacionados a adolescentes, a idade média desses foi de 13,5 anos. Dentre os pacientes avaliados a respeito das alterações retinianas, a idade variou entre 25 e 69 anos de idade. Já a respeito dos pacientes com oftalmoparesia, a média de idade foi 46,57 anos.

Ao todo, 100 pessoas foram descritas nas publicações, dessas, 49 (49%) apresentaram relação entre COVID-19 e alterações oculares (casos confirmados pelo RT-PCR). Dos 49 casos, 30 foram relacionados a alterações conjuntivais, 12 na retina e 7 envolvendo quadro de oftalmoparesia. Dentre os 30 casos associados a alterações da conjuntiva, 6 (20%) foram em menores de idade.

A respeito das alterações oftalmológicas apresentadas, 12 artigos mencionaram achados clínicos compatíveis com conjuntivite viral, e apenas 1 estudo, descreveu alterações retinianas.

Dos 9 artigos relacionados a queixas conjuntivais realizados em adultos, 2 (22%) observaram que as alterações conjuntivais foram às únicas manifestações clínicas da COVID-19 (6 pacientes). Por outro lado, 3 artigos (33,3%) (3 pacientes) apresentaram que as alterações oculares surgiram pelo menos 8 dias após a manifestação sistêmica. Outros 2 (22%) estudos descreveram casos em que as manifestações oculares precederam as sistêmicas (3 pacientes). Por fim, 2 artigos (22%), os quais abordaram 11 pessoas, não deram a entender ter havido, um intervalo claro entre alterações oculares e sistêmicas, sendo classificados como casos simultâneos. Essas informações se referem apenas aos estudos realizados com adultos. As alterações retinianas também podem ser consideradas tardias.

A respeito da origem das publicações, 4 foram da Itália, 4 da China, 3 dos Estados Unidos, 2 da Espanha. Brasil, Argentina, Canadá, e França, apresentaram apenas uma publicação cada.

Apesar de numa primeira ótica os resultados parecerem limitados, as descrições dos estudos revelam informações clínicas peculiares e muito importantes não apenas para o médico oftalmologista como para o generalista. Quando se menciona conjuntivite, tem se a ideia que é uma mera inflamação, contudo, os artigos trazem elementos atuais e pouco difundidos ainda sobre tais morbidades.

Alterações retinianas

O único estudo identificado com os descritores utilizados sobre retina foi desenvolvido no Brasil e publicado na Lancet. Um exame conhecido como tomografia de coerência óptica (OCT) foi utilizado para avaliar a retina de pacientes com COVID-19. Participaram da avaliação 12 pessoas (6 homens e 6 mulheres) com idades entre 25 e 69 anos. Os pacientes participaram do exame em torno de 11-13 dias após o início dos sintomas. Todos os pacientes relataram febre, dispnéia e astenia. E desses, 11 apresentaram ainda, anosmia e 2 pacientes foram admitidos no hospital, mas, sem necessidade de intervenção intensiva. Todos os participantes eram profissionais de saúde. Foram utilizados 2 tipos de aparelhos de OCT: OCT - Swept Source e OCT - Spectral Domain⁷.

A conclusão dos autores é de que todos os pacientes demonstraram lesão hiper-reflectiva no nível da célula ganglionar e na camada plexiforme interna, sendo mais proeminente na região papilo macular em ambos os olhos. A angio-OCT e a análise do complexo células ganglionares foram normais. Dos pacientes, 4 apresentaram ainda, pontos de lesões algonodosas e microhemorragias ao longo da arcada retiniana, observadas na fundoscopia. Acuidade visual e reflexo pupilar também foram normais⁷.

Alterações da conjuntiva como única manifestação da COVID-19

O primeiro caso a ser descrito trata de um paciente de 72 anos, com diabetes mellitus (DM) tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS) a princípio bem controlados. Esse paciente e sua esposa de 66 anos de idade estavam embarcados em um navio cruzeiro, quando foram surpreendidos por um processo de triagem para o SARS-CoV-2. Ainda que assintomático, o senhor de 72 anos foi positivo para o vírus. Diante o regime imposto no navio, o casal não pode se separar⁸.

No decorrer do período, o paciente começou a apresentar um quadro de conjuntivite, com fotofobia, irritação ocular e secreção. O relato deste paciente enfatiza que a alteração ocular foi a única manifestação da COVID-19, descrevendo a conjuntivite binocular como grave, caracterizada com hiperemia intensa, edema, quemose conjuntival, pseudomembranas de fibrina e células inflamatórias na conjuntiva do tarso associados à linfonodos pré-auriculares e submaxilares aumentados. Sendo prescrita terapia tópica, consistindo em compressa fria, lágrimas artificiais sem conservantes e um gel antiviral local à base de ganciclovir cinco vezes ao dia por sete dias. Vale a pena destacar que sua esposa, embora também idosa, não manifestou alterações da doença⁸.

Outra publicação segue no mesmo raciocínio ao descrever que a conjuntivite pode ser um sinal isolado da infecção pela COVID-19. Esse relato descreve 5 pacientes que apresentaram a conjuntivite como sinal único da infecção viral, sendo 4 homens e uma mulher, com idade

média de 46,8 anos. Todos os pacientes relataram terem viajado para locais em que a incidência da doença estava elevada. Eles testaram positivos para o vírus, mas, não desenvolveram febre, mal-estar ou sintomas respiratórios durante o curso de sua doença. Todos se recuperaram completamente. Os autores utilizaram o termo atípico para descrever casos como esses. Os autores destacam que a alteração ocular no contexto da pandemia, não deve ser menosprezada, podendo ser de fato a única manifestação orgânica da infecção⁹.

Alterações conjuntivais tardia

Em fevereiro deste ano, um homem com dor de garganta e diarreia procurou um hospital chinês, relatando contato prévio com um paciente com COVID-19. Os autores descreveram que apesar dos sintomas não serem “dignos de nota” realizaram o PCR em virtude do contato prévio com paciente positivo. Após confirmação do vírus, o paciente foi internado e recebeu comprimidos de lopinavir e ritonavir administrados a partir do sexto dia da hospitalização¹⁰.

No 13º dia da doença, o paciente informou eritema, sensação de corpo estranho e lacrimejamento em ambos os olhos. Negando contato direto com os olhos. O exame da lâmpada de fenda identificou injeção conjuntival moderada bilateral, secreção aquosa, folículos conjuntivais palpebrais inferiores e linfonodos pré-auriculares palpáveis e sensíveis. Não foram detectadas lesões na inflamação da córnea ou da câmara anterior. A espessura macular e as medidas na tomografia de coerência óptica estavam dentro dos valores normais¹⁰.

Além disso, as amostras de swab conjuntival provaram ser positivas para SARS-CoV-2. Os colírios de ribavirina foram prescritos para serem administrados quatro vezes ao dia. No 15º dia da doença, houve melhora dos sintomas e sinais oculares. O PCR ocular negativou em torno de seis dias da primeira coleta. Os autores deixaram claro, que a quantidade de vírus identificada nos olhos, foi moderada e muito menor daquela que se espera da região nasofaríngea¹⁰.

Este próximo relato, descreve um homem de 63 anos de idade, que foi internado na UTI após apresentar inicialmente sintomas semelhantes à influenza, com alterações na imagem de pneumonia intersticial. No 19º dia de internação, começou a apresentar alterações oculares (petéquias, hemorragia, filamentos mucosos e pseudomembrana tarsal). Os autores dessa pesquisa destacaram um dado que já foi observado em descrições anteriores: surgimento de manifestações oculares em torno de 14 dias após o início do quadro respiratório¹¹.

Para apoiar a teoria de que as alterações oculares também podem surgir após o início dos sintomas clássicos da COVID-19 destaca-se um homem de 53 anos que após oito dias de alterações respiratórias, se queixou de dor no

olho esquerdo, demonstrando edema da pálpebra inferior, hiperemia conjuntival bulbar acompanhados por uma grande quantidade de secreções aquosas, e também, uma pequena quantidade de secreções viscosas finas no olho esquerdo. Foi observada ainda a presença do SARS-CoV-2 no tecido ocular, o que perdurou até o primeiro dia após ser tratado com cloridrato de levofloxacina e hialuronato de sódio a 0,1%¹².

Exames posteriores para detecção do vírus nos olhos foram negativos. O tratamento ocular foi suspenso e o paciente recebeu alta domiciliar com orientação de manter a quarentena. Contudo, aproximadamente 14 dias após o início dos sintomas, ao ser novamente examinado, constatando um agravamento do quadro, com manchas observadas na periferia do epitélio da córnea de ambos os olhos. Um aumento significativo de IL 6 foi identificado no olho esquerdo, sendo tratado com fluorometolona a 0,1%, havendo importante melhora do quadro na sequência¹².

Alterações oculares precedentes de alterações sistêmicas

Um homem de 48 anos com histórico de hiperemia ocular e secreção aquosa no olho direito associado à sensação de corpo estranho há cinco dias, procurou o serviço de oftalmologia. Ao ser questionado, o paciente relatou tosse seca intermitente e febre leve nos últimos três dias. A história clínica e o exame da lâmpada de fenda foram consistentes com uma conjuntivite viral no olho direito. Uma radiografia de tórax mostrou aumento da marcação broncovascular sem sinais definitivos de pneumonia. O paciente foi internado para observação e recebeu tobramicina-dexametasona tópica no olho afetado. Dada a normalização da temperatura e melhora dos sintomas respiratórios e oculares, o paciente recebeu alta após três dias de observação e o isolamento domiciliar por 14 dias foi aconselhado¹³.

A telemedicina foi utilizada neste relato relacionado à alteração ocular. Um homem de 27 anos foi atendido na Argentina via telemedicina com o médico oftalmologista, a partir da queixa de “sensação de corpo estranho e olho esquerdo vermelho”. O paciente não apresentou epífora, secreção ou diminuição da visão. A história pessoal não era notável e ele era um esportista não fumante. O exame externo revelou edema palpebral unilateral e hiperemia conjuntival moderada. Foi prescrito uma associação tópica de antibióticos e corticoides¹⁴.

Na sequência o paciente apresentou cefaleia intensa e febre de 39°C, evoluindo 12 horas depois com tosse e dispneia grave a qual comprometeu a fala. A RT-PCR de swabs nasofaríngeo resultou positivo para SARS-CoV-2. Onze dias depois, uma segunda consulta por telemedicina mostrou que os sinais oculares haviam se resolvido. Nesse segundo momento, dispneia e tosse eram menos graves, mas ainda presentes. Segundo os autores, esse caso ilustra o interesse da telemedicina em oftalmologia durante a

pandemia de COVID-19, uma vez que uma conjuntivite moderada pode ser o primeiro sinal de um distúrbio respiratório grave¹⁴.

Sintomas sistêmicos e alterações oculares aparentemente simultâneos

Uma mulher canadense de 29 anos que teve seu período de férias nas Filipinas, procurou o serviço oftalmológico com quadro de história de conjuntivite no olho direito, fotofobia e secreção aquosa clara. Neste caso, a alteração ocular não foi a única manifestação clínica. Foram relatados ainda, rinorreia, tosse e congestão nasal. Negou febre, embora tenha utilizado antipirético¹⁵.

Antes de ser atendida pelo médico oftalmologista, foi previamente atendida pelo médico da família. Ao exame ocular, foi observada acuidade visual de 20/20. O exame do segmento anterior do olho afetado foi notável para 1-2 + injeção conjuntival, 3+ folículos, um pequeno pseudodendrito na córnea temporal inferior e oito pequenos infiltrados subepiteliais (0,2 mm) com defeitos epiteliais sobrejacentes no limbo temporal superior. Foram prescritos para a paciente valaciclovir oral 500 mg e moxifloxacina com base em um diagnóstico presumido de ceratoconjuntivite herpética¹⁵.

Dois dias após a primeira avaliação oftalmológica, houve piora dos sintomas (eritema, dor e irritação). Um nódulo pré-auricular direito foi observado. No exame com lâmpada de fenda, foi observada injeção conjuntival, juntamente com uma mudança na aparência da córnea, mostrando o desenvolvimento de numerosos infiltrados subepiteliais com defeitos epiteliais subjacentes. Logo após a instilação da fluoresceína, houve apenas coloração pontual com defeitos epiteliais subjacentes associados na córnea temporal. O paciente continuou em uso de valaciclovir oral e gotas de moxifloxacina¹⁵.

A paciente voltou a procurar o oftalmologista, devido à piora persistente dos sintomas e declínio da visão. Nesta visita, a visão do olho direito era de 20/40 a 20/30. Um novo exame do olho por lâmpada de fenda revelou conjuntivite folicular com injeção conjuntival 2+ e mais de 50 áreas discretas de infiltrados subepiteliais com defeitos epiteliais subjacentes, espalhados difusamente por toda a córnea. O diagnóstico de COVID-19 só foi realizado após alguns dias da sintomatologia¹⁵.

Uma série de casos publicado no JAMA que envolveu 38 pessoas, com idade média de 65,8 anos, observou que desses, 28 (73,7%) apresentaram achados positivos para COVID-19 na RT-PCR de nasofaringe. Doze pacientes (31,6%; IC95%, 17,5-48,7) apresentaram manifestações oculares consistentes com conjuntivite, incluindo hiperemia conjuntival, quemose, epífora ou secreções aumentadas. Por análise univariada, os pacientes com sintomas oculares apresentaram maior probabilidade de terem maior contagem de glóbulos brancos e neutrófilos

e também níveis mais altos de procalcitonina, proteína C reativa e desidrogenase lática do que pacientes sem sintomas oculares¹⁶.

Além do mais, 11 de 12 pacientes com anormalidades oculares (91,7%; IC 95%, 61,5-99,8) apresentaram resultados positivos para SARS-CoV-2 na RT-PCR de *swabs* nasofaríngeo. Desses, 2 (16,7%) apresentaram resultados positivos tanto em *swabs* conjuntivais quanto nasofaríngeo. Uma colocação que os autores apresentaram na conclusão, é que apesar de incomum, a transmissão do SARS-CoV-2 através da lágrima, é uma realidade¹⁶.

Alterações oculares em crianças e adolescentes

Uma criança de dois anos de idade que apresentou resultado positivo para SARS-CoV-2, após o sétimo dia de confinamento, apresentou conjuntivite e dermatite palpebral sendo encaminhada ao serviço hospitalar. Os testes de admissão reconfirmaram a infecção por SARS-CoV-2 por RT-PCR, enquanto isso revelaram danos ao miocárdio e alteração atípica na contagem de linfócitos com TC de tórax normal¹⁶.

Após o tratamento, conforme o protocolo chinês, a conjuntivite e a dermatite palpebral desapareceram gradualmente após 5 dias. Dos 10 aos 12 dias de admissão, apresentou resultado de ácido nucleico viral negativo com resultado IgG positivo, mas IgM negativo do vírus no soro, indicado que o vírus foi eliminado. Na sequência a criança recebeu alta hospitalar¹⁶.

Ainda no contexto pediátrico, este estudo trata-se de uma série de casos que envolveu 27 crianças internadas em um hospital no Vaticano, dessas, 20 tiveram resultado positivo para SARS-CoV-2. Na admissão, 23 pacientes eram sintomáticos: 15 (56%) pacientes apresentaram sintomas respiratórios e 8 (30%) sintomas gastrointestinais, com ou sem febre¹⁸.

Este estudo relata que 4 crianças das 27 (15%) apresentaram alterações oculares consistentes com conjuntivite viral, caracterizada por leve hiperemia e secreção conjuntival; destes, um paciente positivo para SARS-CoV-2 na RT-PCR de swab conjuntival, enquanto nenhum sinal de derramamento viral foram encontrados nos outros três. A resolução clínica da conjuntivite foi alcançada em todos os pacientes, 3-5 dias após o início. Mais 2 pacientes apresentaram resultados positivos para SARS-CoV-2 em swab conjuntival sem desenvolver sinal clínico¹⁸.

O próximo relato se refere ao caso de dois adolescentes. Antes de entrar no mérito clínico propriamente dito, os autores relataram que o quadro apresentado por ambos, até então era de certa forma desconhecido, alertando a comunidade médica sobre manifestações mais complexas¹⁹.

O primeiro adolescente, com 12 anos de idade com histórico de alergias sazonais, desenvolveu um edema

orbital doloroso unilateral e progressivo, sendo transferido para um serviço especializado, após uso parenteral de vancomicina e ceftriaxona. Os achados físicos apresentados incluíram acuidade preservada, porém, observou-se defeito parcial da retina aferente, edema palpebral severo à direita, com eritema leve, exigindo força digital para a abertura das pálpebras, quemose conjuntival não hemorrágica leve/moderada unilateral, proptose de 3 a 4 mm e supradução limitada grave. Congestão nasal foi relatada pelo paciente por duas semanas, negando febre¹⁹.

O exame de imagem evidenciou sinusite ipsilateral frontal, maxilar e etmoidal anterior e material hiperdenso nos seios, associado à uma coleção de fluido subperiosteal extraconal superior complexo. O paciente foi submetido à orbitotomia superior com drenagem do muco subperiosteal com irrigação de bacitracina/polimixina. No pós-operatório o paciente apresentou melhora clínica com uso parenteral de antimicrobianos como vancomicina, além do uso tópico de tobramicina¹⁹.

Por sua vez, o segundo caso é sobre um garoto de 15 anos com diagnóstico de asma, o qual desenvolveu edema orbital doloroso progressivo, rinorreia leve, diarreia, espasmos musculares dolorosos e vômitos. Uma febre baixa foi seguida por picos de febre. A respeito do exame ocular, o paciente apresentou edema periorbital grave das pálpebras superior e inferior do lado direito, exigindo força para abrir manualmente as pálpebras. Corrimento, hiperemia conjuntival não química leve, déficit moderado de supradução e proptose do olho direito. Opacificação do seio paranasal direito foi observado. Os seios foram preenchidos com líquido hipodenso, havendo evidência de invasão gordurosa periantral direito. Foi observado ainda tromboflebite da veia oftálmica superior direita (SOV)¹⁹.

Descompensação respiratória moderada ocorreu 48 horas após a admissão. Após a intervenção cirúrgica seu curso clínico foi marcado por febre persistente, piora moderada e difusa da motilidade ocular, aumento da quemose conjuntival com pequenas áreas de hemorragia, episódios de dispnéia e dor leve no peito com breves dessaturações para 89% (não necessitando de ventilação mecânica)¹⁹.

O paciente foi mantido em vancomicina parenteral, ceftriaxona, metronidazol, enoxaparina, hidroxiquina, zinco, vitamina C e tiamina. Os tratamentos adjuvantes incluíram uso ocular de tobramicina, fluticasona nasal e oximetazolina e levetiracetam para profilaxia das crises. Sua descompensação pulmonar permaneceu limitada em extensão. Ele permaneceu febril em um curso contínuo de antibióticos intravenosos de amplo espectro, com praticamente resolução de seus achados orbitais e estabilidade de sua pequena coleção de fluidos peridurais¹⁹.

Síndrome de Miller Fisher e Oftalmoparesia

A síndrome de Miller Fisher é caracterizada pelo

início agudo de oftalmoplegia, ataxia e perda de reflexos tendinosos²⁰. Em relação à essa síndrome, foram observados 2 casos, em artigos diferentes, em 2 homens, um com 50 anos de idade e o outro com 39. Ambos pacientes apresentaram paresia oculomotora com teste positivo para anticorpos GD1b-IgG. Essas manifestações neurológicas podem ocorrer devido a uma resposta imune errada frente ao COVID-19. O espectro clínico completo dos sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19 ainda precisa ser melhor entendido²¹.

DISCUSSÃO

Apesar de poucos estudos, essa revisão tem seu valor acadêmico no sentido de imprimir a relação clínica entre a COVID-19 com o tecido ocular. A conjuntivite foi a manifestação mais citada, inclusive sendo em alguns casos, o único sintoma apresentado. Na literatura, a prevalência da conjuntivite em pacientes com COVID-19 foi observada em 11,6% das pessoas avaliadas²².

Uma meta-análise realizada através de estudos que incluíram apenas chineses, observaram que a conjuntivite pode estar associada a um quadro mais grave da COVID-19²³. Contudo essa afirmação não foi confirmada nesta revisão e também em outro estudo que avaliou desfecho semelhante²².

Essa informação é importante, uma vez que apesar da alteração conjuntival ter sido prevalente entre os artigos identificados, o termo atípico a respeito das alterações oculares, parece ser defendido por alguns pesquisadores. Dentro desta colocação, é importante destacar a relação entre o tecido ocular e o fator patogênico do SARS-CoV-2, embora, diferentes autores concordam que é improvável que os olhos sejam rotas de transmissão para o vírus em questão, uma vez que não há um consenso sobre se de fato ACE2 é amplamente expressa na conjuntiva humana, seja ela doente ou saudável²⁴.

Contudo, não é possível descartar complementarmente a probabilidade de partículas virais estarem presentes em lágrimas, embora, ainda nada possa ser afirmado^{3,25}. Vinte e oito profissionais diretamente envolvidos com a oftalmologia de 10 hospitais chineses foram diagnosticados com COVID-19, sendo que oito pacientes evoluíram para casos graves, ocorrendo três óbitos de oftalmologistas que trabalhavam no mesmo hospital. Uma informação importante é que apenas cinco pacientes, relataram ter familiares sintomáticos com COVID-19. A incidência de COVID-19 nos profissionais que atuam com a saúde ocular foi de 2,52%. Apesar desse estudo envolver um número pequeno de pacientes, esse artigo precisa ser considerado no contexto reflexivo-epidemiológico²⁵.

Conforme apresentado nesta revisão, diferentes autores demonstram em suas pesquisas a presença do vírus na lágrima ou na bolsa conjuntival, embora, é de se

destacar que a prevalência desses achados é aparentemente ínfima^{25,26,27}. Mesmo com diferentes resultados, a infecção COVID-19 através da via ocular ainda é uma incerteza, mas, isso não quer dizer, que as medidas de proteção, a qual inclui evitar a elevação das mãos aos olhos, devem ser esquecidas ou menosprezadas²⁸.

Em relação à idade, embora a média geral dos pacientes acometidos identificados nesta revisão não tenha sido tão elevada, um estudo que avaliou a presença de alterações oculares entre os profissionais de saúde envolvidos com a oftalmologia, observou que aqueles que adoeceram, quando comparado ao grupo controle, tinham idade mais avançada ($p=0,01$), além disso, tinham também mais contato com o ambiente insalubre que é o serviço de saúde²⁵.

A inclusão dessa informação na discussão, pode no futuro servir para se compreender melhor qual o papel do tecido ocular neste ciclo epidemiológico, lembrando, que em um dos casos citados, a esposa de 66 anos daquele senhor de 72 que adquiriu conjuntivite no navio, não chegou a contemplar o mesmo quadro de seu esposo. Claro que é um dado extremamente isolado e escasso, mas essas informações um dia somadas podem auxiliar em alguma resposta baseada em evidência.

As alterações oculares, até o presente momento, parecem não terem se limitado à retina e a conjuntiva.

Contribuições dos autores: *Gisele Arruda* - escrita e detalhamento dos estudos para a revisão, revisão da versão final para publicação, orientador e responsável pelo desenho do estudo, responsável pela submissão do artigo. *Rodrigo Galvão Bueno Gardona, Alana Taína Lazzaretti Vogt, Diego D'leon Dias Uszynski* - fizeram o levantamento de artigos nas bases de dados, ajudaram na escrita do artigo. *Guilherme Machado Pires, Maria Auxiliadora Martins, Matheus Todt Aragão, Lígia Machado Pietro, Ana Paula Vieira, Fraciele Aní Caovilla Follador* - escrita e detalhamento dos estudos para a revisão, revisão da versão final para publicação.

REFERÊNCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575-8. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>.
- Olivares-de EJP, Sardi-Correa C, López-Ulloa JA, Viteri-Soria J, Pennicook JA, Jimenez-Román J, et al. COVID-19 and the eye: how much do we really know? A best evidence review. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2020;83(3):250-61. doi: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20200067>.
- Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020;10.1111/aos.14445. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.14445>.
- Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002;359(9301):145-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07373-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07373-7).
- Oliveira MAP, Velarde GC, Sá RAM. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. *FEMINA*. 2015;43(5):235-8. <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n5/a5320.pdf>.
- Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10237):1610. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X).
- Salducci M, La Torre G. COVID-19 emergency in the cruise's ship: a case report of conjunctivitis. *Clin Ter*. 2020;171(3):e189-e191. doi: <https://doi.org/10.7417/CT.2020.2212>.
- Scalinci SZ, Battagliola ET. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*. 2020;20:e00774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00774>.
- Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br*

- J Ophthalmol. 2020;104(6):748-51. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>.
11. Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735>.
 12. Guo D, Xia J, Wang Y, Zhang X, Shen Y, Tong JP. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virol J.* 2020;17(1):97. doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01370-6>.
 13. Casalino G, Monaco G, Di Sarro PP, David A, Scialdone A. Coronavirus disease 2019 presenting with conjunctivitis as the first symptom. *Eye.* 2020;34(7):1235-6. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0909-x>.
 14. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Unilateral conjunctivitis as first presentation of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a telemedicine diagnosis. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(5):e167-e168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.04.001>.
 15. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;55(4):e125-e129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>.
 16. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-8. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>.
 17. Wu P, Liang L, Chen C, Nie S. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(7):1565-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04708-6>.
 18. Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. *JAAPOS.* 2020;S1091-8531(20):30115-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2020.05.002>.
 19. Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, Traba CM, Wong KG, Mirani N, et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit.* 2020;39(4):305-10. doi: <https://doi.org/10.1080/01676830.2020.176856020>.
 20. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes: new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol.* 2104;10(9):537-44
 21. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, Pedro-Murilo ES, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(5):e601-e605. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>.
 22. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijó J, Sáenz-Francés F, Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;1-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04916-0>.
 23. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1-2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25938>.
 24. Peng M, Dai J, Sugali CK, Rayana NP, Mao W. The role of the ocular tissue in SARS-CoV-2 transmission. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:3017-24. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S269868>.
 25. Zhang H, Qiao C, He M, Ying G, Chen C, Song Y, et al. Symptomatic COVID-19 infection in eye professionals in Wuhan China. *Ophthalmology.* 2020;127(9):1268-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.04.026> 2020.
 26. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92(6):589-94. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>.
 27. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv.* 2020.02.11.20021956. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>.
 28. Yu AY, Tu R, Shao X, Pan A, Zhou K, Huang J. A comprehensive Chinese experience against SARS-CoV-2 in ophthalmology. *Eye Vis (Lond).* 2020;7(19):1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00187-2>.
 29. Pascual-Prieto J, Narváez-Palazón C, Porta-Etessam J, Gómez-de-Liaño R. Epidemia COVID-19: ¿debe el oftalmólogo estar alerta ante las parestias oculomotoras?. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020;95(7):361-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.05.002>.
 30. Kannan S, Ali PSS, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006-11. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20378

Recebido: 16.09.2020

Aceito: 23.05.2022