



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
FACULDADE DE MEDICINA**

**André Luiz Sita e Souza Bragante**

**Alterações oftalmológicas em pacientes  
que sobreviveram à Covid-19**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Assoc. Eliane Chaves Jorge

**Botucatu  
2024**

**André Luiz Sita e Souza Bragante**

***ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES  
QUE SOBREVIVERAM À COVID-/19***

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho",  
Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre  
em Medicina.

Orientadora: Prof<sup>fa</sup>. Assoc. Eliane Chaves Jorge

Botucatu  
2024

B813a

Bragante, André Luiz Sita e Souza

Alterações oftalmológicas em pacientes que sobreviveram à Covid-19 / André Luiz Sita e Souza Bragante. -- Botucatu, 2024

60 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Eliane Chaves Jorge

1. COVID-19. 2. Síndrome pós-covid. 3. Olho seco. 4. alterações oculares. 1. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.  
Dados fornecidos pelo autor(a).

André Luiz Sita e Souza Bragante

Alterações oftalmológicas em pacientes que sobreviveram à Covid-19

Dissertação apresentada à Universidade Estadual (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração:

Data da defesa: 14/10/2024

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. (Eliane Chaves Jorge)

Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu - Unesp

---

Prof. (Lucieni Cristina Barbarini Ferraz)

Hospital Estadual Bauru

---

Prof. (. Antonio Carlos Lottelli Rodrigues)

Depto. de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia / FM/Botucatu

*"Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras maiores perguntas."*

Guimarães Rosa

**Resumo**

**Bragante ALSS.** Alterações oftalmológicas em pacientes que sobreviveram à Covid-19. [dissertação]. Botucatu, SP. Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2024.

**Introdução:** Durante a pandemia da COVID-19, várias manifestações oculares foram reportadas, incluindo o envolvimento primário pelo próprio vírus, bem como sequelas decorrentes de tratamentos e vacinações. Na fase aguda da doença, aproximadamente 10% dos pacientes infectados apresentavam sintomas, particularmente relacionados à superfície ocular, porém, ainda não estão totalmente elucidados os mecanismos de ação e os desdobramentos da doença sobre o sistema visual de pacientes, após a fase aguda, especialmente nos que desenvolvem a síndrome pós-COVID. **Objetivo:** Identificar queixas e alterações oculares em pacientes que tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado, após a fase aguda da doença. **Casuística e Métodos:** estudo transversal, realizado no período de abril de 2022 a julho de 2024, com pacientes recuperados da fase aguda da Covid-19, em seguimento ambulatorial pós-COVID, no ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). Um grupo controle, com indivíduos que não tiveram COVID, foi constituído. Todos os participantes passaram por exame oftalmológico completo, incluindo acuidade visual (AV) em logMAR, refratometria, biomicroscopia, tonometria, tempo de ruptura do filme lacrimal, teste de Schirmer, fundoscopia e avaliação da arquitetura retiniana por tomografia de coerência óptica (OCT), quando indicada. Dados do perfil sócio demográfico e histórico médico também foram coletados. De acordo com a gravidade das manifestações clínicas da doença na fase aguda, os pacientes foram classificados com quadro leve a moderado, grave e crítico. **Resultados:** Foram incluídos 104 indivíduos, sendo 65 no grupo COVID (130 olhos) e 39 no grupo Controle (78 olhos). No grupo COVID, 40 pacientes (61,5%) eram do gênero feminino. No grupo Controle, 21 (53,8%). A idade no grupo COVID variou de 19 a 93 anos com média de  $58,4 \pm 15,2$  anos. No grupo Controle a idade variou foi de 21 a 90 anos, com média de  $59,8 \pm 18,3$  anos. A maior parte dos pacientes foram avaliados em média entre 12 a 24 meses após o início dos sintomas e o período médio de internação entre os que foram classificados como graves e críticos, foi de 29 dias. Quarenta e nove pacientes (75,4%) tiveram a forma leve a moderada da doença, 15 (23,07%) a forma grave e somente um (1,53%), a forma crítica. Houve diferença estatística entre os grupos na pesquisa de olho seco quanto à "olho irritado" ( $p=0,0254$ ) e diagnóstico prévio de olho seco ( $p=0,015$ ). Os sintomas mais frequentes da síndrome pós-COVID foram "olhos irritados" (61,5%), ansiedade (38,5%), alteração de memória (35%), e fraqueza e fadiga (30,8%). A mediana da melhor AV corrigida (MAVC) no grupo COVID foi de 0,1 logMAR em ambos os olhos. Nove pacientes apresentam no pior olho, MAVC > 0,5 logMAR. A biomicroscopia do segmento anterior identificou catarata em (30,8%), e teste de Schirmer :5 5mm em 23,1% dos olhos direitos e 18,5% dos olhos esquerdos dos pacientes do grupo COVID, porém não houve diferença estatística entre os grupos. Nenhum achado ocular que pudesse ser relacionado à possíveis efeitos adversos de vacinas contra o coronavírus foi encontrado. **Conclusão:** Este estudo identificou diferença significativa na frequência de queixas de irritação ocular e diagnóstico de olho seco em pacientes fora da fase aguda da COVID-19, porém não houve diferença nos testes de Schirmer entre indivíduos que tiveram COVID e os do grupo controle. Mais estudos são necessários para confirmar se estes achados são relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 ou à fatores ambientais e estilo de vida. **Palavras-chave:** Covid-19, síndrome pós-COVID, olho seco.

**Abstract**

**Bragante ALSS.** Ophthalmological changes in patients who survived Covid-19. [dissertation]. Botucatu, SP. Botucatu Medical School, São Paulo State University; 2024.

**Introduction:** During the COVID-19 pandemic, several ocular manifestations have been reported, including primary involvement by the virus itself, as well as sequelae resulting from treatments and vaccinations. In the acute phase of the disease, approximately 10% of infected patients presented symptoms, particularly related to the ocular surface; however, the mechanisms of action and the effects of the disease on the visual system of patients after the acute phase are not yet fully understood, especially in those who develop post-COVID syndrome. **Objective:** To identify complaints and ocular changes in patients who had a confirmed diagnosis of COVID-19, after the acute phase of the disease. **Patients and Methods:** cross-sectional study, carried out from April 2022 to July 2024, with patients recovered from the acute phase of Covid-19, in post-COVID outpatient follow-up, at the Ophthalmology outpatient clinic of the Hospital das Clínicas of the Botucatu Medical School (HCFMB). A control group, with individuals who did not have COVID, was constituted. All participants underwent a complete ophthalmological examination, including visual acuity (VA) in logMAR, refractometry, biomicroscopy, tonometry, tear film break-up time, Schirmer's test, funduscopy and evaluation of retinal architecture by optical coherence tomography (OCT), when indicated. Data on the sociodemographic profile and medical history were also collected. According to the severity of the clinical manifestations of the disease in the acute phase, patients were classified as mild to moderate, severe and critical. **Results:** A total of 104 individuals were included, 65 in the COVID group (130 eyes) and 39 in the Control group (78 eyes). In the COVID group, 40 patients (61.5%) were female. In the Control group, 21 (53.8%). Age in the COVID group ranged from 19 to 93 years with a mean of  $58.4 \pm 15.2$  years. In the Control group, the age ranged from 21 to 90 years, with a mean of  $59.8 \pm 18.3$  years. Most patients were evaluated on average between 12 and 24 months after the onset of symptoms and the mean hospitalization period among those classified as severe and critical was 29 days. Forty-nine patients (75.4%) had the mild to moderate form of the disease, 15 (23.07%) had the severe form and only one (1.53%) had the critical form. There was a statistical difference between the groups in the dry eye survey regarding "irritated eye" ( $p=0.0254$ ) and previous diagnosis of dry eye ( $p=0.015$ ). The most frequent symptoms of post-COVID syndrome were "irritated eyes" (61.5%), anxiety (38.5%), memory changes (35%), and weakness and fatigue (30.8%). The median best-corrected VA (BCVA) in the COVID group was 0.1 LogMAR in both eyes. Nine patients presented BCVA  $> 0.5$  logMAR in the worse eye. Anterior segment biomicroscopy identified cataracts in 30.8% of patients and Schirmer's test  $\leq 5$  mm in 23.1% of the right eyes and 18.5% of the left eyes of patients in the COVID group, however there was no statistical difference between the groups. No ocular findings that could be related to possible adverse effects of coronavirus vaccines were found. **Conclusion:** This study identified a significant difference in the frequency of complaints of ocular irritation in patients outside the acute phase of COVID-19, however, there was no difference in Schirmer tests between individuals who had COVID and those in the control group. Further studies are needed to confirm whether these findings are related to SARS-CoV-2 infection or to environmental factors and lifestyle. **Keywords:** Covid-19, post covid syndrome, dry eye.

# **Lista de Figuras**

## Lista de Figuras

	Pg
<b>Figura 1.</b> Modelo tridimensional do novo coronavírus - SARS-CoV-2.	22
<b>Figura 2</b> Coleta de dados na Central de Aulas da FMB - UNESP.	32
<b>Figura 3</b> Aferição da acuidade visual para longe e refração objetiva.	32
<b>Figura 4</b> Unidade Móvel de Oftalmologia, utilizada para o exame de refração subjetiva.	33
<b>Figura 5</b> Realização da avaliação biomicroscópica e aferição da pressão intra-ocular.	33
<b>Figura 6</b> Aplicação do Teste de Schirmer sem anestesia.	34

# **Lista de Tabelas**

## Lista de Tabelas

		Pg
<b>Tabela 1</b>	Características demográficas e clínicas dos participantes do estudo.	38
<b>Tabela 2</b>	Intervalo entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o exame oftalmológico.	39
<b>Tabela 3</b>	Sintomas relacionados à síndrome pós-COVID (n=65).	39
<b>Tabela 4</b>	Dados relacionados à queixas de olho seco, na população estudada.	40
<b>Tabela 5</b>	Acuidade visual média nos grupos estudados.	42
<b>Tabela 6</b>	Achados oculares nos grupos estudados.	42
<b>Tabela 7</b>	Teste de Schirmer sem anestesia, nos grupos estudados.	43

# Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

## Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

ACE-2	<i>angiotensin-converting enzyme 2</i>
COE	Center of Disease Contrai
COV-2	coronavirus 2
COVID	carona virus disease
D	Dioptrias
<i>et ai.</i>	<i>et alii</i>
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GC	Grupo Controle
GCOVID	Grupo COVID-19
HCFMB	Hospital das Clínicas da FMB
IC	Intervalo de Confiança
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
Mm	milímetros
00	Olho direito
OE	Olho esquerdo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCS	<i>Post covid syndrome</i>
p-valor	Probabilidade de significância
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SPC	Síndrome Pós-covid
SUS	Sistema Único de Saúde
TMPRSS-2	<i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USP	Universidade do Estado de São Paulo
µm	micrometro

# Sumário

## SUMÁRIO

	<b>Pg</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>21</b>
1.1. SARS-CoV-2	
1.1.1. Manifestações da Infecção Humana	
1.1.2. Manifestações Oculares	
1.2. Síndrome Pós-COVID	
1.3. Repercussões Oculares Associadas à Vacinas contra a COVID-19	
1.4. Justificativa para o Estudo	
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>28</b>
2.1. Objetivo primário	
2.2. Objetivos secundários	
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	<b>30</b>
3.1. Tipo de Estudo	
3.2. Local do Estudo	
3.3. Análise Ética	
3.4. População de Estudo e Critérios de Inclusão	
3.5. Critérios de Exclusão	
3.6. Grupos Experimentais	
3.7. Avaliação Clínica	
3.8. Análise Estatística	
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>37</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>45</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	
<b>8. ANEXOS</b>	

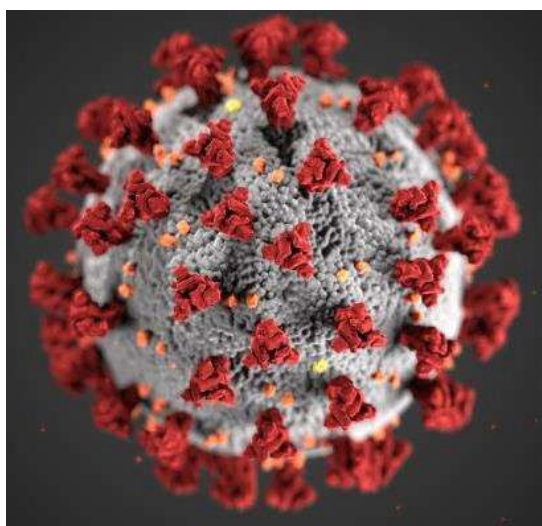
# Introdução

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. SARS-CoV-2

Os Coronavírus são RNA (*ribonucleic acid*) vírus, causadores de infecções respiratórias em animais, incluindo aves e mamíferos.<sup>1</sup> Pertencem à ordem *Nidovirales*, subordem *Coronavirineae* e família *Coronaviridae*.<sup>2,3</sup> Sete coronavírus são reconhecidos como patógenos em humanos, e os sazonais estão associados a síndromes gripais. Dois deles foram responsáveis por grandes epidemias nas últimas décadas. A epidemia de SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) em 2003, na China, e a síndrome respiratória do Oriente Médio (*Middle East Respiratory Syndrome* - MERS) em 2012, na Arábia Saudita.<sup>4</sup>

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, detectado em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, rapidamente se disseminou pelo mundo e causou a morte de milhares de pessoas (Figura 1).<sup>5</sup> A pandemia do SARS-CoV-2 e o seu impacto global social e económico sem precedentes, marcaram a terceira introdução zoonótica de um coronavírus altamente patogénico na população humana.<sup>6</sup>



**Figura 1.** Modelo tridimensional do novo coronavírus - SARS-CoV-2.  
Fonte: Center of Disease Control (CDC).<sup>5</sup>

#### 1.1.1. Manifestações da Infecção Humana

A transmissão do vírus SARS-CoV-2 se dá por gotículas, ou aerossóis quando o vírus é carregado do nariz e boca de pessoas infectadas ao falar, tossir ou espirrar. A infecção também pode ocorrer quando uma pessoa toca superfícies ou objetos

contaminados e, após, toca os olhos, nariz ou boca. Além disso, o SARS-CoV-2 foi detectado em amostras biológicas, como fezes, urina, lágrimas e sangue.<sup>6</sup> Estima-se que o período de incubação de SAR-COV-2 é de 14 dias, com mediana de 4 a 6 dias, embora há relatos de períodos de incubação de até 24 dias.<sup>7,8</sup>

O Brasil é um dos países mais afetados pela COVID-19 e contabiliza aproximadamente 39 milhões de casos e mais de 700 mil mortes pela doença até abril de 2024.<sup>9</sup>

Em pacientes sintomáticos, as manifestações clínicas da doença começam cerca de cinco dias após o contato com o vírus, com febre, tosse, congestão nasal, fadiga e outros sintomas de infecção de trato respiratório superior. Sintomas gastrointestinais como náuseas e vômitos também podem ocorrer. A infecção pode progredir para doença grave com dispneia e sinais compatíveis com pneumonia e diminuição da saturação de oxigênio, especialmente em idosos.<sup>10</sup>

A presença de comorbidades como diabetes, hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica e imunossupressão piora o prognóstico da COVID-19 em parcela significativa dos pacientes infectados.<sup>11</sup>

### **1.1.2. Manifestações Oculares**

A prevalência estimada de manifestações oculares em humanos na COVID-19 varia entre 2 a 32%.<sup>12,13</sup> Em animais, os coronavírus podem causar doenças oculares graves, incluindo uveíte anterior, retinite, vasculite e neurite óptica principalmente em espécies felinas e murinas. Em humanos, no entanto, as manifestações oculares são mais leves e acometem mais o segmento anterior.

O olho pode ser o principal local ou rota de infecção do vírus SARS-CoV-2 ou se tornar secundariamente infectado. A literatura tem reportado o tropismo do vírus para a superfície ocular e retina devido à expressão extrapulmonar dos receptores *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) e *Transmembrane Serine Protease 2* TMPRSS2 nos tecidos oculares.<sup>14-16</sup>

Várias manifestações oculares da COVID-19 têm sido reportadas, incluindo um envolvimento primário pelo próprio vírus, bem como sequelas decorrentes de regimes de tratamento e vacinações. Na fase aguda da doença, aproximadamente 10% dos pacientes infectados apresentam sintomas, particularmente relacionados à superfície ocular.<sup>17,23</sup>

Os pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 podem apresentar sinais e sintomas de conjuntivite aguda como manifestação inicial da doença, ou mais frequentemente, quando evoluem para fases mais graves da doença sistêmica.<sup>24</sup> Os pacientes, em geral, apresentam injeção conjuntiva!, reação folicular bulbar da conjuntiva palpebral, secreção aquosa e edema palpebral. Casos mais complicados tem sido descritos, como o de Chhema e colaboradores, que reportaram o primeiro caso de ceratoconjuntive atribuída à COVID-19, e o de Navel e colaboradores que descreveram um caso de conjuntivite hemorrágica com pseudomembrana em um paciente com COVID-19 grave.<sup>25,26</sup>

Em crianças, a manifestação ocular mais comum é também a conjuntivite, porém, em casos em que o quadro clínico da COVID-19 é semelhante ao da doença de Kawasaki, definido como doença inflamatória multissistêmica, a infecção virai pode acometer também o tecido uveal e a retina.<sup>27,28</sup>

Poucos casos de acometimento escleral tem sido reportados, a maior parte de episclerite. No entanto, existem relatos de casos graves de esclerite, inclusive na forma necrosante.<sup>29,31</sup>

O envolvimento do trato uveal pode ocorrer na fase aguda da COVID-19, como parte da síndrome inflamatória multissistêmica secundária à infecção. Benito-Pascual e colaboradores e Bettach e colaboradores reportaram casos de uveíte anterior hiperaguda bilateral, panuveíte e neurite óptica.<sup>32,33</sup>

Existem relatos de casos de oclusões vasculares na retina, supostamente induzidos pela infecção pelo SARS-CoV-2, em pacientes sem fatores de risco prévios. O mecanismo hipotético seria um estado protrombótico e inflamatório, induzido pelo vírus e mediado pelo complemento, que resulta em dano endotelial e lesão microangiopática.<sup>34,36</sup>

Casos de neurorretinopatia macular aguda e maculopatia média aguda paracentral, nas quais há isquemia do plexo capilar retiniano profundo, também foram observadas na COVID.<sup>37</sup>

Manifestações neuro-oftalmológicas também tem sido relacionadas com a COVID-19, principalmente doenças desmielinizantes. As hipóteses incluem invasão neuronal direta, disfunção das células endoteliais levando à isquemia ou uma "tempestade de citocinas" induzida pelo vírus.<sup>38</sup>

Casos de neurite óptica foram reportados, associados à distúrbio do espectro da neuromielite óptica. Os pacientes apresentaram perda de visão subaguda, defeito

pupilar aferente relativo, dor com movimentos oculares, edema do disco óptico e achados radiográficos de neurite óptica aguda após infecção por COVID-19. Estes casos sugerem que o SARS-CoV-2 pode desencadear ou exacerbar doenças inflamatórias e desmielinizantes.<sup>39,41</sup>

Lesões retinianas subclínicas, identificadas por tomografia de coerência óptica (OCT), nas camadas plexiformes e ganglionar, foram encontradas em indivíduos na fase aguda da infecção aguda pelo SARS-CoV-2.<sup>42</sup> Este estudo encontrou também manchas algodonsas e micro-hemorragias na fundoscopia neste pacientes. Invernizzi e colegas encontraram hemorragias retinianas (9,25%), manchas algodonsas (7,4%), veias dilatadas (27,7%) e vasos tortuosos (12,9%) em 54 pacientes com COVID-19 após triagem com fotografia de fundo de olho.<sup>43</sup> Os autores também reportaram que o diâmetro da veia retiniana se correlacionou diretamente com a gravidade da doença, sugerindo que este achado pode ser um marcador não invasivo para monitorar a resposta inflamatória e/ou lesão endotelial na COVID-19.

Lecler e colaboradores descreveram nódulos hiperintensos na região macular em olhos de nove pacientes com COVID-19, em imagens de ressonância magnética. Segundo os autores, essas lesões poderiam ser infiltração inflamatória ou doença microangiopática causada pelo SARS-CoV-2.

## **1.2. Síndrome Pós-COVID**

Greenhalgh e colaboradores em 2020 e Moreno-Pérez e colaboradores em 2021, avaliando pacientes recuperados da infecção pelo SARS-CoV-2, propuseram a síndrome pós-COVID (SPC) ou condição pós-COVID, levando-se em conta a alta frequência (de 10 a 35%) de pessoas que persistem com sintomas após a fase aguda da doença.<sup>45, 46</sup> Segundo os autores, a SPC é um quadro multissistêmico, de difícil manejo clínico, que ocorre muitas vezes após uma infecção leve. A forma aguda se estenderia além de três semanas a partir do início dos primeiros sintomas da COVID-19 e a PSC crônica, além de 12 semanas.<sup>45</sup> Os achados mais comuns são tosse, febre baixa e fadiga, com episódios de recaídas e remissão. Outros sintomas do SPC relatados incluem falta de ar, dor no peito, dores de cabeça, dificuldades neurocognitivas, dores musculares e fraqueza, distúrbios gastrointestinais, erupções cutâneas, distúrbios metabólicos, condições tromboembólicas, depressão e alterações da saúde mental.<sup>47, 48</sup>

Estudo longitudinal de Miranda e colaboradores, realizado no Brasil, que acompanhou 646 pacientes durante 14 meses, mostrou que 50,2% deles continuaram com manifestações da doença e que esta COVID, denominada "longa", poderia se manifestar com quadros leves a moderados ou graves, independente de idade. Neste estudo, 8% dos pacientes apresentaram queixas oculares, especialmente olho vermelho, que se mantiveram, em alguns casos até por 11 meses após a infecção.<sup>49</sup> Alterações oculares relacionadas à sequelas do tratamento da COVID-19 grave em Unidade de Terapia Intensiva, também tem sido descritas, relacionadas especialmente à superfície ocular.<sup>50,51</sup>

### **1.3. Justificativa para o Estudo**

Diante da importância da pandemia da COVID-19 e suas sequelas, nos propusemos a realizar este estudo, considerando que ainda não são bem conhecidas as manifestações oculares da COVID-19 após a fase aguda da doença, e também da síndrome pós-Covid, bem como as eventuais sequelas oculares decorrentes de internações prolongadas e esquemas vacinais.

# Objetivos

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Primário**

Identificar queixas e alterações oculares em pacientes que tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado, avaliados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), após a fase aguda da doença.

### **2.2. Objetivos Secundários**

2.1.1. identificar a frequência de sinais e sintomas oculares associados à síndrome pós-COVID.

2.1.2. Identificar a frequência de sinais e sintomas de olho seco nos pacientes avaliados.

## **Casuística e Métodos**

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1. Tipo de Estudo**

Estudo transversal.

#### **3.2. Local do Estudo**

O estudo foi conduzido no Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - UNESP. A parte prática foi realizada no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), centro de referência para o tratamento da COVID-19 no Estado de São Paulo, e também nas dependências da Central de Aulas da FMB - UNESP.

#### **3.3. Análise Ética**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Parecer número nº 5.755.274 (Anexo 1)).

#### **3.4. População de Estudo e Critérios de Inclusão**

Este trabalho incluiu pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de COVID-19 confirmado por meio de exame PCR (*polymerase chain reaction*) em *swab* oral, nasal ou de secreção traqueal para detecção do vírus SARS-CoV-2, entre abril de 2022 e julho de 2024 e, indivíduos que não contraíram a infecção pelo SARS-CoV-2, que serviram de controle. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A avaliação dos indivíduos que desenvolveram COVID-19 ocorreu em período superior a quatro semanas do início dos sintomas, e incluiu coleta de informações, por meio de questionário e exame oftalmológico completo (Anexo 2).

No início do período de inclusão de pacientes, um mutirão foi organizado pelos pesquisadores, na Central de Aulas da Faculdade de Medicina de Botucatu, visando otimizar a coleta de dados de pacientes que tinham sido infectados pelo SARS-CoV-2.

#### **3.5. Critérios de Exclusão**

Os seguintes critérios de exclusão foram considerados no estudo:

- Pacientes sem confirmação laboratorial da doença, apesar da suspeita clínica, foram excluídos do estudo.
- Pacientes que não concordaram em participar do estudo ou não assinaram o TCLE.

### 3.6. Grupos Experimentais

Foram constituídos dois grupos experimentais:

3.6.1. **Grupo COVID:** constituído por pacientes que desenvolveram a COVID-19.

3.6.2. **Grupo Controle:** constituído por indivíduos que não contraíram a infecção pelo SARS-CoV-2 até o final do período estudado, para servir de controle.

### 3.7. Avaliação Clínica

Foram coletados dados demográficos e clínicos dos pacientes do grupo COVID-19, sobre as manifestações sistêmicas e gravidade da COVID-19, incluindo comorbidades anteriores, índice de massa corporal (IMC), número de dias de internação, uso de suplementação de oxigênio, ventilação mecânica e eventuais sequelas da doença, queixas relativas à síndrome pós covid e queixas oftalmológicas após a infecção pelo SARS-CoV-2.

De acordo com a gravidade das manifestações da doença sistêmica, os pacientes foram classificados em leves a moderados, graves e críticos pelos seguintes critérios:<sup>52,53,54</sup>

- leves a moderados (sintomas leves, sem necessidade de suporte de oxigênio ou internação);
- grave (sintomas graves, necessidade de hospitalização, com ou sem necessidade de suporte de oxigênio);
- e crítico (sintomas graves, necessidade de hospitalização e cuidados intensivos, intubação e/ou complicações específicas).

A classificação da gravidade foi baseada em informações colhidas do prontuário médico dos pacientes e na anamnese (Figura 2). A anamnese também incluiu questionário adaptado<sup>55</sup>, para alterações da superfície ocular, com questões sobre queixa de olhos irritados, olhos secos, diagnóstico prévio de olho seco, embaçamento visual, dor ocular (previas ou no momento da consulta, e se piorou durante a fase aguda da doença).



**Figura 2.** Coleta de dados na Central de Aulas da FMB - UNESP. Fonte: própria.

### 3.7.1. Avaliação Clínica Oftalmológica

Todos os pacientes foram submetidos exame oftalmológico completo com:

- Anamnese detalhada (Anexo 2),
- Aferição da acuidade visual apresentada (Figura 3),
- Refratometria e melhor acuidade visual corrigida (Figura 4),
- Pesquisa de sinais oculares de olho seco: tempo de ruptura do filme lacrimal (**BUT** - *breack up time*) e Teste de Schirmer sem anestesia (Figura 6),
- Tonometria de aplanção em lâmpada de fenda,
- Biomicroscopia (Figura 5),
- Fundoscopia.
- Tomografia de Coerência Óptica (OCT), quando indicada.



**Figura 3.** Aferição da acuidade visual para longe e refração objetiva. Fonte: própria.



**Figura 4.** Unidade Móvel de Oftalmologia, utilizada para o exame de refração subjetiva. Fonte: própria.



**Figura 5.** Realização da avaliação biomicroscópica e aferição da pressão intra-ocular. Fonte: própria.



**Figura 6.** Aplicação do Teste de Schirmer sem anestesia. Fonte: própria.

### **3.7.2. Procedimentos Utilizados para o Exame Oftalmológico**

#### **3.7.2.1. Acuidade Visual e Refratometria**

A verificação da acuidade visual, foi feita com a correção óptica apresentada no momento do exame, utilizando tabela de optotipos de Snellen (American Optical, San Diego, EUA com valores expressos em frações convertidos à escala logMAR. Para análise dos dados, os valores menores que 1,3 logMAR (equivalente à 20/400 na tabela de Snellen foram identificados como <1,3 LogMAR (conta dedos, movimentos de mão e percepção luminosa).

A refratometria foi realizada em todos os pacientes. Os que possuíam idade menor que 40 anos foram submetidos a ciclopegia, com uma gota em cada olho de colírio de cloridrato de ciclopentolato 10 mg/ml (Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, SP, Brasil) e 1 gota de colírio tropicamida (Mydriacyl® 1%, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil), e após, pausa de 40 minutos para início do exame. A refração foi realizada de maneira automatizada, com o autorefrator (PRK 6000, POTEK CO. LTOA, Coréia do Sul).

#### **3.7.2.2. Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal**

O tempo de ruptura do filme lacrimal foi observado na lâmpada de fenda, com

filtro azul de cobalto, após a instilação de uma gota de fluoresceína tópica 1% (Fluoresceína®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil), permanecendo o paciente sem fechar os olhos. O resultado foi considerado normal se o tempo para a ruptura do filme lacrimal fosse maior ou igual a dez segundos.

#### 3.7.2.3. **Teste de Schirmer** (sem anestesia)<sup>56</sup>

A secreção lacrimal foi medida em ambos os olhos de todos os pacientes, usando o teste de Schirmer modificado (Ophthalmos, São Paulo, Brasil). Uma tira de 5x60 milímetros (mm) foi colocada no fundo de saco da conjuntiva temporal inferior, por cinco minutos, sem anestesia e com o paciente permanecendo de olhos fechados, para uma maior replicabilidade. A leitura da extensão úmida foi registrada e comparada entre os pacientes dos diferentes grupos. O teste foi considerado positivo se a medida foi menor ou igual a 5 mm.

#### 3.7.2.4. **Biomicroscopia**

O exame biomicroscópico foi realizado utilizando as lâmpadas de fendas do serviço de Oftalmologia do HCFMB, avaliando conjuntiva, córnea, câmara anterior, cristalino, vítreo e retina, com o auxílio de lente de 78 dioptrias (Volk Optical Inc., Mentor, EUA).

#### 3.7.2.5. **Tonometria de Aplanção**

A medida da pressão intraocular foi realizada com o paciente sentado, após anestesia tópica com 1 gota de colírio preparado com 5 mg de cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil) e 15 gotas de colírio de fluoresceína sódica 1% (Fluoresceína®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil), utilizando tonômetro de aplanção tipo Goldmann, modelo R-900, (Haag-Streit AG., Berna, Suíça), acoplado à lâmpada de fenda.

#### 3.7.2.6. **Oftalmoscopia Binocular Indireta**

O exame fundoscópico foi realizado com oftalmoscópio binocular indireto, modelo H-OI (Neitz Instruments Co., Ltd., Tóquio, Japão) e lente de 28 dioptrias (Nikon Corporation, Tóquio, Japão).

### 3.7.2.7. Técnica de Dilatação das Pupilas

Para a realização do exame fundoscópico os pacientes que não foram cicloplegiados, foram submetidos à dilatação pupilar com três instilações, espaçadas de cinco minutos, de uma gota do colírio tropicamida a 1% (Mydriacyl® 1%, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil).

### 3.7.2.8. Tomografia de Coerência Óptica

Para a realização dos exames utilizou-se o aparelho Triton Plus (Topcon Corporation, Tóquio, Japão). A avaliação da região macular foi realizada utilizando protocolo de rastreamento padrão do aparelho (20° por 15°), com 19 sessões horizontais e distância de 240 µm entre cada scan, cobrindo um quadrilátero de 20 x 15 graus, centrado na fóvea.

## 3.8. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa SAS® para Windows (versão 9.4, SAS, Inc.). Com os dados obtidos, inicialmente foi feita uma análise descritiva com o cálculo de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana para variáveis quantitativas e freqüências e percentuais para variáveis categorizadas estratificados por grupo, COVID e controle.

As normalidade dos dados das variáveis quantitativas foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilks. As comparações de médias entre grupos foram feitas utilizando teste t-Student, uma vez que todos os dados apresentaram distribuição simétrica ou normal.

As associações entre variáveis categorizadas com os grupos foram feitas utilizando teste qui-quadrado. Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

# Resultados

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Avaliação Clínica

#### 4.1.1. Caracterização da População Estudada

Foram incluídos no estudo 104 indivíduos, sendo 65 no grupo COVID (130 olhos) e 39 (78 olhos) no grupo Controle. No grupo COVID, 40 indivíduos eram do gênero feminino (61,5%) e 25 (38,5%), do masculino. No grupo Controle, 21 indivíduos eram do gênero feminino (53,8%) e 18 do masculino (46,2). A idade no grupo COVID variou de 19 a 93 anos, com média de  $58,4 \pm 15,2$  anos. No grupo Controle a idade variou foi de 21 a 90 anos, com média de  $59,8 \pm 18,3$  anos.

O índice de massa corporal (IMC) médio no grupo COVID foi  $28,3 \pm 5,86$  Kg/m<sup>2</sup>, e no grupo Controle,  $27,9 \pm 4,2$  Kg/m<sup>2</sup>. Quanto às comorbidades pesquisadas (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e diabetes), não houve diferença estatística entre os grupos COVID e Controle. As características demográficas e clínicas, no geral, foram semelhantes nos dois grupos, não diferindo estatisticamente, apesar da diferença numérica (Tabela 1). A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas dos dois grupos estudados.

**Tabela 1.** Características demográficas e clínicas dos participantes do estudo.

Grupos Variáveis	COVID N= 65	Controle N= 39	p
Idade Média $\pm$ DP e Variação, em anos	58,4 $\pm$ 15,2 (19-93 a)	59,8 $\pm$ 18,3 ( 21 a 90)	0,6783
Gênero Feminino Gênero Masculino	40 (61,5%) 25 (38,5%)	21 (53,8%) 18 (46,2%)	0,4406
IMC Médio $\pm$ DP	28,3 $\pm$ 5,86	27,9 $\pm$ 4,2	0,6748
Tabagismo	8 (12,3%)	2(5,1%)	0,2292
HAS	37(56,9%)	19 (48,7%)	0,4164
Diabetes	17 (26,2%)	15 (38,5%)	0,188

N= número; %: porcentagem; DP: desvio padrão; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; IMC: índice de massa corporal.

#### 4.1.2. Caracterização da COVID-19 nos pacientes estudados

O intervalo entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o exame oftalmológico variou de 2 meses a 4 anos, sendo que a maior parte dos pacientes (41,54%) foi examinada entre 12 e 24 meses após contrair a COVID-19 (Tabela 2).

**Tabela 2.** Intervalo entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o exame oftalmológico.

Número de pacientes(%)	Intervalo
16 (24,62)	2 meses e 1 ano
27(41,54)	1 e 2 anos
9 (13,84)	2 e 3 anos
11(16,92)	3 e 4 anos
2 (3,08)	>4 anos

%; porcentagem; > maior; SARS: *Severe Acute Respiratory Syndrome* -CoV-2: coronavírus 2.

Quanto à classificação da COVID-19, 49 pacientes (75,4%) tiveram a forma leve a moderada da doença, 15 (23,07%) a forma grave e somente um (1,53%), a forma crítica. A média de dias de internação dos pacientes com a doença grave e crítica foi de 29 dias com variação de 4 a 75 dias. A Tabela 3 mostra as queixas relativas à síndrome Pós COVID (SPC). Quarenta e oito pacientes do grupo COVID reportaram algum sintoma após a infecção (73,9%), sendo 30 mulheres (62,5%) e 18 homens (37,5%). Os principais sintomas relatados foram "olhos irritados"(61,5%), ansiedade (38,5%), alteração de memória (35%), e fraqueza e fadiga (30,8%).

**Tabela 3.** Sintomas relacionados à síndrome pós-COVID (n=65).

Variáveis	N (%)
"Olhos irritados"	40 (61,5%)
Ansiedade	25 (38,5%)
Alteração de memória	23 (35%)
Fraqueza	20 (30,8%)
Dor articular	19 (29,2%)
Cefaléia	16 (25%)
Insônia	14 (21,5%)
Confusão	13 (20%)
Depressão	11 (16,9%)
Ageusia	10 (15,4%)
Aperto no peito	10 (15,4%)
Tontura	9 (13,8%)
Parosmia	7 (10,9%)

"Batedeira"	7 (10,8%)
remar	3 (4,6%)

% porcentagem; N=número.

Com relação ao esquema vacinal anti-COVID, seis pacientes (9,2%) não tinham tomado nenhuma dose, dois tomaram 1 dose (3,1%), dez tomaram duas doses (15,4%), 14 tomaram três doses (21,5%), 13 tomaram quatro doses (20,0%), e 20 pacientes, cinco doses (30,8%), até o momento do exame. Dos 16 pacientes que foram internados, por COVID grave ou crítica, 12 (75%) tomaram de 3 a 5 doses da vacina, até o momento do exame oftalmológico, dois haviam tomado duas doses, um paciente tomou uma dose e apenas um não havia sido vacinado. Dadas algumas imprecisões na coleta de dados da cronologia da vacinação em relação a sintomas foi optado pelo registro apenas da quantidade de doses até o momento do exame, sem correlação dessa com a evolução da doença.

#### 4.1.3. Anamnese

Quanto aos sintomas oculares após a infecção pelo SARS-CoV-2, 29 pacientes se queixaram de sensação de olho seco (44,6%), 40 (61,5%) referiram olhos "irritados" e nove (13,8%) disseram terem recebido o diagnóstico de síndrome do olho seco após a COVID. No grupo controle, 10 indivíduos (25,6%) se queixaram de sensação de olho seco, e 18 (46,1%) de irritação ocular. Nenhum participante deste grupo tinha diagnóstico de olho seco. Houve diferença estatística entre o grupo COVID e o Controle com relação à queixa de olho "irritado" e diagnóstico prévio de olho seco (Tabela 4).

**Tabela 4.** Dados relacionados à queixas de olho seco, na população estudada.

<b>Grupos</b>	<b>COVID N=65</b>	<b>Controle N=39</b>	<b>p</b>
<b>Olhos secos</b>			
Sim	29 (44,6%)	10 (25,6%)	0,0865
Não	36 (55,4)	29 (74,4%)	
<b>Olhos irritados</b>			
Sim	40 (61,5%)	18(46,1%)	<b>0,0254</b>
Não	25 (38,5%)	21 (53,8%)	
<b>Diagnóstico de olho seco</b>			
Sim	9 (13,8%)	0	<b>0,015</b>
Não	56 (86,2%)	39 (100%)	

%; porcentagem; N=número.

Quanto às comorbidades oftalmológicas prévias, no grupo COVID, a mais citada pelos pacientes foi o glaucoma (10,76%), seguida da catarata (9,23%) e estrabismo (6,15%). Outras doenças citadas foram oclusão venosa da retina, hemorragia vítrea, úlcera de córnea, dermatocalase e xantelasma.

Seis pacientes reportaram ter feito facoemulsificação do cristalino (9,23%) e três, cirurgia refrativa (4,61%). Outros procedimentos citados: transplante de córnea, blefaroplastia, trabeculotomia e panfotocoagulação da retina.

No grupo controle a doença pré-existente mais citada pelos indivíduos incluídos no estudo foi a catarata (30,76%), seguida do glaucoma (20,51%), e ceratite e retinopatia diabética, ambas com 7,69%. Outras doenças citadas neste grupo foram degeneração macular relacionada à idade (DMRI), ceratocone, oclusão de veia central da retina, nevus conjuntiva!, distrofia de Fuchs, uveíte, alta miopia, estrabismo e descolamento da retina.

O principal procedimento cirúrgico neste grupo foi a facoemulsificação do cristalino (30,76%). Outros citados foram transplante de córnea, blefaroplastia, vitrectomia posterior, cirurgia refrativa e panfotocoagulação da retina.

#### **4.1.4. Exame Ocular**

Não houve diferença estatística entre os grupos estudados com relação à visão (Tabela 5). A melhor acuidade visual corrigida (MAVC) dos pacientes do grupo COVID

variou no olho direito (OD), de SPL (sem percepção luminosa) à O logMAR (equivalente à 20/20 em escala decimal), com média de  $0,24 \pm 0,42$  e mediana de 0,1 (20/25). No olho esquerdo (OE), a MAVC variou de 1,3 (equivalente a 20/400) a O logMAR, com média de  $0,25 \pm 0,43$  e mediana de 0,1 (20/25).

No grupo Controle a AV do olho direito variou de 1,3 (equivalente a 20/400) a O logMAR, com média de  $0,27 \pm 0,47$  e mediana de 0 (20/20). No olho esquerdo (OE), a acuidade também variou de 1,3 (equivalente a 20/400) a O logMAR, com média de  $0,32 \pm 0,47$  e mediana de 0,1 (20/25). Apenas nove pacientes do grupo COVID (16 olhos, sendo 8 olhos direitos e 7 olhos esquerdos), apresentaram MAVC > 0,5 logMAR, em seu pior olho: quatro pacientes por catarata, dois por retinopatia diabética e três por alterações maculares.

**Tabela 5.** Acuidade visual média nos grupos estudados.

Grupos	COVID N=65	Controle N=39	p
MAVC (média ± DP)	130 olhos	78 olhos	
logMAR			
OD	0,24 ± 0,42	0,27 ± 0,47	0,7121
OE	0,25 ± 0,43	0,32 ± 0,47	0,4452

MAVC: melhora acuidade visual corrigida N= número; DP: desvio padrão. LogMAR.

A Tabela 6 relaciona os achados oculares nos grupos estudados.

**Tabela 6.** Achados oculares nos grupos estudados.

Grupos	COVID	CONTROLE	p
variáveis	(N/O=65/130)	(N/O=39/78)	
Catarata	20 (30,8%)	17 (43,6%)	0,026
Blefarite	14 (21,5%)	8 (20,5%)	0,9013
Alteração macular	13 (20%)	17 (43,6%)	<b>0,0399</b>
Dermatocalase	12 (18,5%)	6 (15,4%)	0,688
Alteração vascular retiniana	9 (13,8%)	5 (12,9%)	0,8632
Alteração de disco (cor, forma)	7 (10,8%)	3 (7,7%)	0,2503

Papilas	5 (7,7%)	1 (2,6%)	0,2775
Hiperemia conjuntiva!	5 (7,7%)	4 (10,3%)	0,4308
Escavação aumentada	5 (7,7%)	10(25,7%)	<b>0,0094</b>
Pterígio	4 (6,2%)	2 (5,2%)	0,3131
Opacidade corneana	2 (3,0%)	4 (10,3%)	0,1608
Ptase	2 (3,0%)	2 (5,2%)	0,4275
Foliculos	1 (1,5%)	0 (0%)	0,4364
Iteração iriana	1 (1,5%)	5 (12,8%)	0,0929
Triquíase	0 (0%)	1 (2,6%)	0,1945

%; porcentagem; N/O=número de pacientes/número de olhos.

O achado mais encontrado no grupo COVID foi a catarata (30,8%), seguido de blefarite (21,5%) e alterações da área macular (20%). Neste último item, foram consideradas alterações como cicatriz de coriorretinite, degeneração macular relacionada à idade (DMRI), edema macular diabético e membrana epi-retiniana. No grupo Controle, os achados mais encontrados foram catarata e alterações maculares, com 43,6%, seguida de escavação aumentada (25,7%) e dermatocalase (15,4%).

Houve diferença estatística em relação às alterações maculares e escavação aumentada, com maior frequência destas nos indivíduos do grupo controle do que no grupo COVID. Os exames de OCT, realizados quando haviam lesões maculares, mostraram alterações compatíveis com as doenças retinianas pré-existentes.

Quanto à pesquisa de sinais oculares de olho seco: tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT - *break up time*) e Teste de Schirmer sem anestesia, verificou-se que não houve diferença estatística entre os valores médios do BUT no grupo COVID: OD ( $7,69 \pm 2,55$ ); OE ( $7,88 \pm 2,52$ ), e grupo Controle: OD ( $8,41 \pm 2,3$ ); OE ( $7,95 \pm 2,51$ ).

A Tabela 7 mostra os resultados do Teste de Schirmer sem anestesia, em ambos os olhos dos participantes do estudo. Foram considerados alterados testes que apresentaram resultados  $\diamond$  que 5 mm. Não houve diferença estatística entre os grupos. No OE, o valor de p foi 0,0538, no limite do estipulado como diferença estatística significativa, porém o cálculo pelo Teste exato de Fischer, confirmou que não houve diferença (0,07).

**Tabela 7.** Teste de Schirmer sem anestesia, nos grupos estudados.

<b>Grupos este de Schirmer</b>	<b>COVID N/O=65/130</b>	<b>Controle N/O=39/78</b>	<b>p</b>
00 Normal	50 (76,9%)	34 (87,2%)	0,1989
00 Alterado	15 (23,1%)	5 (12,8%)	
OE Normal	53 (81,5%)	37 (94,9%)	0,0538 0,07*
OE Alterado	12 (18,5%)	2 (5,1%)	

00: olho direito, OE: olho esquerdo; N=número. \* pelo Teste exato de Fischer. Valor alterados; 5 mm.

## **Discussão**

## 5. Discussão

Os relatos sobre as manifestações oculares da COVID-19 na literatura aumentaram com o decorrer da pandemia. Porém, a maioria dos estudos publicados foram realizados durante a fase aguda da doença, envolvendo pacientes ainda internados e sem grupo controle. O presente estudo é o primeiro no Brasil que apresenta dados sobre achados oculares em pacientes que sobreviveram à pandemia de COVID-19, comparados com um grupo controle homogêneo quanto à características demográficas e clínicas.

Outros dois estudos transversais brasileiros encontrados na literatura, foram também realizados em hospitais universitários, que durante a pandemia foram referências para o tratamento da COVID-19, um em Campinas e outro em Ribeirão Preto. Gasparini et al.,<sup>57</sup> no Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), objetivaram identificar a presença de RNA do SARS-CoV-2 em lágrimas e superfície ocular de pacientes hospitalizados com COVID-19, durante o surto da doença. Costa et al., no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), em Ribeirão Preto, descreveram achados oftalmológicos de 64 pacientes com COVID-19, avaliados em média, 82 dias após a fase aguda da doença.<sup>50</sup>

A população do presente estudo, apresentou características demográficas semelhantes às dos outros dois estudos nacionais, no entanto, quanto à classificação da COVID-19, a maioria dos nossos pacientes (75,4%), apresentou a forma leve a moderada da doença, enquanto no estudo de Costa et al., somente 10% dos pacientes não foram internados.<sup>50</sup> Gasparini et al., não utilizaram os critérios propostos por Guan et al., e Metlay et al., para classificar a COVID quanto à gravidade da fase aguda.<sup>52,54</sup>

Já em relação ao intervalo entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o exame oftalmológico, o presente estudo avaliou pacientes com maior tempo fora da fase aguda, (em média entre 12 e 24 meses após). Isso possibilitou a pesquisa de sintomas relacionados à síndrome pós-covid (SPC), uma condição complexa, cada vez mais reconhecida, com sintomas heterogêneos prolongados e impacto nos indicadores de saúde pública.<sup>49,58</sup> Os resultados mostraram maior frequência de sintomas persistentes relacionados à SPC em mulheres (62,5%), porcentagem semelhante à do estudo brasileiro, de Miranda et al.,<sup>49</sup> e a de outros estudos internacionais, que

referem maior frequência de SPC prolongada com complicações sistêmicas em pacientes do gênero feminino.<sup>59,61</sup> Nossos dados identificaram também que dentre os sintomas da SPC, o mais frequente foi "olhos irritados"(61,5%), seguido de ansiedade, alteração de memória, e fadiga. No estudo de Miranda et al., a principal queixa da SPC foi fadiga, reportada por 35,6% e somente 8% dos pacientes se queixaram de irritação ocular.<sup>49</sup> A causa desta diferença pode estar relacionada ao tempo de intervalo entre a fase aguda da COVID e o exame dos pacientes, que foi de 14 meses, no estudo citado e em média de 12 a 24 meses no presente estudo, chegando em alguns pacientes, a ser de mais de 3 anos.

Quanto ao esquema vacinal contra o coronavírus, mais de 50% pacientes incluídos no estudo tomaram quatro ou cinco doses e, dentre os que necessitaram internação, 75% deles tomaram de três a cinco doses. Nossos resultados não evidenciaram nenhuma complicação ocular relacionada à efeitos adversos das vacinas contra a COVID-19.

Na literatura, diferentes tipos de complicações oculares, possivelmente ligadas à capacidade das vacinas de induzir reações autoimunes e eventos tromboembólicos, tem sido relatadas após a vacinação contra a COVID-19, incluindo ceratites infecciosas, paralisias de pares cranianos, doença de Graves aguda, episclerites, uveítes, neuroretinopatia macular aguda, maculopatia média aguda paracentral e oclusões vasculares retinianas.<sup>62</sup> A ausência destes achados na população estudada, pode reforçar a raridade destas complicações, reportadas em relatos isolados de casos na literatura, visto que a cidade de Botucatu foi palco de uma pesquisa que testou a eficácia da vacina Fiocruz ChAdOx® COVID-19/ Oxford-AstraZeneca, no auge da pandemia, e toda a população adulta (18-60 anos), recebeu pelo menos duas doses do imunizante.<sup>63</sup>

Em relação aos sinais e sintomas de olho seco, o presente estudo revelou maior frequência de história pessoal e ou sintomas de olho seco, no grupo COVID, sendo significativamente maior a queixa de "olhos irritados" e o diagnóstico prévio de olho seco. Verificou-se também que o diagnóstico prévio de olho seco foi mais frequente em mulheres (6/9 pacientes). No grupo controle nenhum participante referiu diagnóstico prévio de olho seco. Costa et al., também encontraram maior frequência de mulheres com sintomas graves de olho seco numa população de pacientes com COVID, fora da fase aguda. A prevalência de doença do olho seco no Brasil é por volta de 12,8%, segundo estudo de Castro et al.,<sup>64</sup> com predomínio de mulheres. A

frequência da doença no presente estudo foi de 13,8%.

Outra questão que pode estar relacionada à maior frequência de sintomas de olho seco no grupo COVID é a faixa etária dos pacientes ( $58,4 \pm 15,2$  anos). Sabe-se que a frequência de sintomas graves aumenta com a idade. Ademais, estudos feitos no Brasil e em outros países mostram que pacientes com alterações da superfície ocular podem ser mais susceptíveis à COVID-19 e ou terem os sintomas de olho seco agravados pela doença.<sup>65,66</sup>

Apesar dos dados relativos às queixas de olho seco e diagnóstico prévio da doença terem sido significativos no grupo COVID, nos testes realizados para pesquisa da doença (BUT e Schirmer sem anestesia), os resultados não foram diferentes entre os grupos, mostrando que existem outros fatores envolvidos no desenvolvimento do olho seco, provavelmente ligados à hábitos contemporâneos, como o uso excessivo de telas e uso de máscaras faciais, e desequilíbrios ambientais, como a baixa umidade do ar e poluição. Estudos com maior tamanho amostral talvez possam modificar o resultado da análise estatística, visto que houve tendência a diferença nos dados dos olhos esquerdos, no grupo COVID.

Em relação à visão, não houve diferença estatística entre os grupos estudados e os valores da mediana da MAVC foram 0,1 logMAR em ambos os olhos no grupo COVID e 0 (OD) e 0,1 (OE) no grupo Controle. A catarata foi a maior causa de baixa visual e nove pacientes (16 olhos) apresentaram MAVC  $< 0,5$  logMAR no pior olho. Este resultado foi maior que o encontrado no estudo de Costa et al., que reportaram deficiência visual  $< 0,5$  logMAR em apenas 3 pacientes (3 olhos).<sup>50</sup>

Ainda em relação aos achados do exame ocular, nenhum paciente apresentou uveíte ativa, porém alguns pacientes tinham cicatrizes de coriorretinite, possivelmente devido à atividade inflamatória prévia à COVID. Não haviam sinais de atividade inflamatória recente nos olhos avaliados, que pudessem ter ocorrido durante a fase aguda da COVID.

Este estudo teve algumas limitações. A primeira foi o modelo do estudo, que precisou ser transversal em função do tempo disponível para o desenvolvimento da pesquisa. O ideal teria sido um modelo de estudo longitudinal tipo coorte. Outra limitação foi o tamanho amostral. Muito pacientes convocados não compareceram às consultas agendadas, outros se encontravam internados por complicações da COVID, ou haviam falecido. A constituição do grupo Controle trouxe dificuldades pela necessidade de pareamento de comorbidades, além das variáveis mais tradicionais,

como idade e gênero, o que limitou o seu tamanho, apesar de ser estatisticamente representativo. Outra questão a ser mencionada, foi o tipo de captação de pacientes, feito em parte, durante o mutirão, que pode ter selecionado pessoas com problemas visuais, atraídas pela oportunidade de passar por exame oftalmológico, superestimando a frequência de algumas alterações encontradas.

## **Conclusões**

## 6. CONCLUSÕES

Na população estudada, nas condições do estudo clínico e de acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que:

1. Houve diferença significativa na frequência de queixas de irritação ocular e diagnóstico de olho seco em pacientes fora da fase aguda da COVID-19, especialmente em mulheres.
2. Não houve diferença estatística, porém, entre os grupos COVID e Controle, nos testes propedêuticos de olho seco: ruptura do filme lacrimal e Schirmer sem anestesia.
3. A queixa mais frequente, relativa à síndrome pós-covid (SPC) foi "olhos irritados".
4. Houve maior frequência de sintomas persistentes relacionados à SPC em mulheres (62,5%).
5. Nenhuma complicação ocular relacionada à efeitos adversos das vacinas contra a COVID-19 foi evidenciada.
6. A principal causa de baixa visual nos participantes do estudo foi a catarata.

### **Aplicabilidade do Estudo**

Os resultados do presente estudo sugerem que os pacientes que tiveram a infecção pelo SARS-CoV-2 podem apresentar queixas oculares crônicas, relacionadas com mais frequência, à superfície ocular, mesmo tempo depois da fase aguda da doença. O acompanhamento longitudinal destes pacientes se faz necessário, para confirmar se estes achados são relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 ou à fatores ambientais e estilo de vida.

# **Referências Bibliográficas**

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015; 1282:1-23.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544.
3. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv. Vírus Res*. 2018;100:163-188.
4. World Health Organization. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts> (acessado em 10/04/2024). Disponível em:» <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>.
5. Coronavírus. Secretaria de Saúde de Minas Gerais. Acessado em 12/04/2024. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/27-como-surgiu-o-coronavirus>.
6. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). In: Hirsch MS, Bloom A (Eds.), *UpToDate*, Waltham, MA (accessed 12/04/2014). Disponível em: [https://www.cmim.org/PDF\\_covid/Coronavirus\\_disease2019\\_COVID19\\_UpToDate2.pdf](https://www.cmim.org/PDF_covid/Coronavirus_disease2019_COVID19_UpToDate2.pdf).
7. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-170.
8. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D, Chen L et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*, 2020. 14;323(14):1406-1407.
9. Coronavírus Brasil. Acessado em 12/04/2024. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.

10. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 15;395(10223):514-523.
11. Ferreira Neto RG, Correa JWN. The epidemiology of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Revista Desafios*. 2020;7, n. Supl. COVID-19: 18-25.
12. Jevnikar K, Jaki Mekjavic P, Vidovic Valentincic N, Petrovski G, Globocnik Petrovic M. An Update on COVID-19 Related Ophthalmic Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 May 19;29(4):684-689.
13. Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Jun;258(6):1351-1352.
14. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf*. 2020;18:537-544.
15. Zhou L, Xu Z, Guerra J, Rosenberg AZ, Fenaroli P, Eberhart CG et al. Expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human retina and diabetes-implications for retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:6.
16. Sun CB, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the eye in transmitting human coronavirus: what we know and what we do not know. *Front Public Health*. 2020;8:155.
17. Zhou Y, Duan C, Zeng Y, Tong Y, Nie Y, Yang Y, et al. Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 patients. *Ophthalmology* 2020;127(7):982-983.
18. Inomata T, Kitazawa K, Kuno T, Sung J, Nakamura M, Iwagami M. Clinical and prodromal ocular symptoms in coronavirus disease: A systematic review and meta-analysis. *Invest. Ophthalmol*. 2020;3;61(10):29.
19. Gangaputra SS, Patel SN. Ocular symptoms among non-hospitalized patients who underwent COVID-19 testing. *Ophthalmology*. 2020; 127, 1425-1427.

20. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, Noori A, Karamouzian M, Sharifi A. Ocular manifestations of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2021;16,103-112.
21. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;395,1610.
22. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, Sunsundegui P, Quiroga J, Alcaide AB, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J. Intern. Med.* 2021; 289(1):116-120.
23. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, Veiga GLD et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(1):102-105.
24. 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):575-578.
25. 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.
26. Nave! V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100735.
27. Danthuluri V, Grant MB. Update and Recommendations for Ocular Manifestations of COVID-19 in Adults and Children: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(4):853-875.
28. Seah 1, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocular Immunol Inflamm.* 2020;28(3): 391-5.

29. Otaif W, Al Somali AI, Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;20:100917.
30. Méndez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8):e1056-e1057.
31. Feizi S, Meshksar A, Naderi A, Esfandiari H. Anterior Scleritis Manifesting After Coronavirus Disease 2019: A Report of Two Cases. *Cornea.* 2021;40(9):1204-1206.
32. Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Carrefío E, Culebras E, Rodríguez-Aviai 1, et al. Panuveitis and Optic Neuritis as a Possible Initial Presentation of the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;17;28(6):922-925.
33. Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosh K, Hanhart J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virai.* 2021;93(1):139-140.
34. Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases.* 2020;21:e00867.
35. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, Eandi CM. Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient. *Front Pharmacol.* 2020;11:588384.
36. Murchison AP, Sweid A, Dharia R, Theofanis TN, Tjoumakaris SI, Jabbour PM, Bilyk JR. Monocular visual loss as the presenting symptom of COVID-19 infection. *Clin Neural Neurosurg.* 2021;201:106440.
37. Gascon P, Briantais A, Bertrand E, Ramtohl P, Comet A, Beylerian M, et al. Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(8):1293-1297.
38. Luís ME, Hipólito-Fernandes D, Mota C, Maleita D, Xavier C, Maio T, et al. A Review of Neuro-Ophthalmological Manifestations of Human Coronavirus Infection. *Eye Brain.* 2020;12:129-137.
39. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020; 8:2324709620976018.

40. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol*. 2020;40(3):398-402.
41. de Ruijter NS, Kramer G, Gons RAR, Hengstman GJD. Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102474.
42. Marinho PM, Marcos AAA, Branco AMC, et al. COVID-19 Retinal Findings in Patients Admitted to Intensive Care Units and Wards. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(4):705-708
43. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*. 2020; 27:100550.
44. Lecler A, Cotton F, Lersy F, Kremer S, Héran F; SFNR's COVID Study Group. Ocular MRI Findings in Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Multicenter Observational Study. *Radiology*. 2021;299(2):E226-E229.
45. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;11;370:m3026.
46. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, Asensio S, Sanchez R, et al. COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378-383.
47. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui OS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15:543-50.
48. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; 214:1078-82.

49. de Miranda DAP, Gomes SVC, Filgueiras PS, Corsini CA, Almeida NBF, Silva RA. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;116(11):1007-1014.
50. Costa ÍF, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, Rocha EM, Jorge R, Bollela VR, et al. Ocular findings among patients surviving COVID-19. *Sei Rep.* 2021;11(1):11085.
51. Cavalleri, M., Brambati, M., Starace, V., Capone, L., Nadin, F., Pederzoli, M. Ocular Features and Associated Systemic Findings in SARS-CoV-2 Infection. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2020; 28(6), 916-921.
52. Guan, W. Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(18):1708-1720.
53. Nalbandian, A. Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601-615.
54. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2019; 7: e45-e47.
55. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocular Surface.* 2017; 15(3): 539-574.
56. Serin DK, Karsloglu S, Kyan A, Alagöz G. Simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia. *Cornea.* 2007; 26(8):903-906.
57. Gasparini MS, Dos Santos LM, Hamade AM, Gross LG, Favarato AP, de Vasconcellos JP, et al. Identification of SARS-CoV-2 on the ocular surface in a cohort of COVID-19 patients from Brazil. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246(23):2495-2501.
58. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2024. Available at: <https://covid19.who.int/> [accessed October 05, 2024].

59. Notarte, K.I, Catahay, J.A, Velasco, J.V, Pastrana, A, Ver, A.T, Pangilinan, F.C. et ai. Impact of COVID-19 Vaccination on the Risk of Developing Long-COVID and on Existing Long-COVID Symptoms: A systematic review. *eClinical Medicine*; 2022, 53, 101624.
60. Sariano, J.B.; Murthy, S.; Marshall, J.C.; Relan, P.; Diaz, J.V. Case definition working group on post-COVID-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis*; 2022; 22, e102-e107.
61. Taquet, M.; Sillett, R.; Zhu, L.; Mendel, J.; Campisson, I. Dercon, Q. et ai. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: An analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1284437 patients. *Lancet Psychiatry* 2022; 9, 815-827.
62. Ng XL, Betzler BK, Testi I, Ho SL, Tien M, Ngo WK et ai. Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;18;29(6):1216-1224.
63. Clemens SAC, Fortaleza CMCB, Crowe M, Pollard A, Tasca KI, Grotto RMT, Martins MR, Spadaro AG. Safety of the Fiocruz ChAdOx COVID-19 vaccine used in a mass vaccination campaign in Botucatu, Brazil. *Vaccine*. 2022;40(47):6722-6729.
64. Castro JS, Selegatto I, Castro RS, Miranda ECM, de Vasconcelos JPC, de Carvalho KM. Prevalence and Risk Factors of self-reported dry eye in Brazil using a short symptom questionnaire. *Sci Rep*. 2018;8(1):2076.
65. Li S, Qiu Y, Tang L, Wang Z, Cao W, Zhou X Association of ocular surface diseases with SARS-CoV-2 infection in six districts of China. An observational cohort study. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:695428.
66. Gambini G, Savastano MC, Savastano A, De Vico U, Crincoli E, Cozzupoli GM,. Ocular surface impairment after coronavirus disease. *Cornea*. 2019; 40(4):477-483.

**Anexos**



Continuação do Parecer: 5.755.274

grupos ainda serão estratificados<sup>18</sup> por faixa etária, gênero e cor. Os dados serão analisados por meio de métodos estatísticos apropriados. A avaliação será realizada por meio de métodos estatísticos apropriados. (versão 2)

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança do uso de colírios em pacientes em recuperação de COVID-19.

**Descrição:** Descrever o protocolo de avaliação da eficácia e segurança em pacientes em recuperação de COVID-19.

**Avanço:** O projeto encontra-se em fase de planejamento.

**Riscos:** Risco relativo ao uso de colírios durante a avaliação clínica.

Os riscos são considerados baixos, desde que sejam adotadas as medidas de segurança adequadas, conforme descrito no protocolo de avaliação clínica.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há

Concluiu-se que o projeto é adequado para ser submetido ao Conselho de Ética em Pesquisa.

Das condições de aprovação, recomenda-se a adequação do projeto e a devida observância das normas éticas.

IR&CmmlJOO'aç.11:

◆

Can. 119.011.p9. ctt,ae,E! L Bfui dJ.11B.d. i, aee:

A. 11: nm ti U1.ÃO 0001 A. 11 e. 11: r'cdrJ1.4,1 Apf.:O'vhÇ. O 00 OJ O fa. 11: 11.

apresentado

#### Considerações Finais e Critérios:

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da FME/UNESP, em 11/01/2022. O projeto encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início em 11/01/2022. O projeto encontra-se APROVADO.

11: upás: 11. 11: te DEP.

Após a execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final das Atividades, em formulário de

Notificação, via Plataforma Brasil.

e | lê | Étfa3 em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1954293.pdf	21/10/2022 13:36:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_de_Pesquisa_meparem_novaversao.pdf	21/10/2022 13:00:21	André Luiz Sita e Souza Bragante	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucionalAndre.pdf	20/06/2022 11:08:07	André Luiz Sita e Souza Bragante	Aceito
Outros	AnuencialHcfmbSipeAndre.pdf	20/08/2022 11:07:21	André Luiz Sita e Souza Bragante	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinadaAndre.pdf	20/06/2022 11:06:56	André Luiz Sita e Souza Bragante	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_meparem_Andre_2022.pdf	24/05/2022 18:14:04	André Luiz Sita e Souza Bragante	Aceito

S hJa;çB..o,00 IPBHC8 .

ÃpmY

| BGE!Mifei Apmc ◆ cli:1CONEP:

Nti

◆ | 1 ◆ Novembro

À. Biri pM:  
-SIL'iJAJWA ANDREA LI◆  
{Cj}fe!f'd&ruillC>li a◆}

