

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China

Autores: PingWu, MD; Fang Duan, MD; Chunhua Luo, MD; *et al.*

Publicado em: Publicado online March 31, 2020.

DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

Correspondência: Liang, MD, Department of Ophthalmology, The First College of Clinical Medical Science, Yichang Central People's Hospital, China Three Gorges University, 183 Yiling St, Yichang 443003, China (liangliang419519@163.com); KailiWu, MD, Zhongshan Ophthalmic Center, State Key Laboratory of Ophthalmology, Sun Yat-sen University, 54 S Xianlie Rd, Guangzhou 510060, China (wukaili@maill.sysu.edu.cn).

Características dos achados oculares de pacientes com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) na província de Hubei, na China

IMPORTÂNCIA: Embora o surto da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) tenha resultado em mais de 100.000 indivíduos infectados na China e no mundo, existem poucos relatos sobre a associação da síndrome respiratória aguda grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) com anormalidades oculares. A compreensão das manifestações oculares de pacientes com COVID-19 por oftalmologistas e outros pode facilitar o diagnóstico e a prevenção da transmissão da doença.

OBJETIVO: Investigar manifestações oculares e a prevalência viral na conjuntiva de pacientes com COVID-19.

PROJETO, LOCAL E PARTICIPANTES: Nesta série de casos, pacientes com COVID-19 tratados do dia 9 a 15 de fevereiro de 2020, em um centro hospitalar na província de Hubei, na China, foram retrospectivamente revisados para manifestações oculares. Durante o período de tratamento, os sinais oculares e sintomas, bem como os resultados de exames de sangue e do exame da reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) de swabs nasofaríngeos e conjuntivais para SARS-CoV-2 foram observados e analisados.

PRINCIPAIS RESULTADOS E MEDIDAS: Sinais e sintomas oculares, bem como resultados de exames de sangue e RT-PCR para SARS-CoV-2.

RESULTADOS: Dos 38 pacientes incluídos com COVID-19 clinicamente confirmado, 25 (65,8%) eram do sexo masculino, e a média de idade (DP) foi de 65,8 (16,6) anos. Entre eles, 28 pacientes (73,7%) apresentaram achados positivos para COVID-19 na RT-PCR de swabs nasofaríngeos, e destes, 2 (5,2%) apresentaram resultados positivos para SARS-CoV-2 tanto na

conjuntiva quanto nas amostras nasofaríngeas. Um total de 12 dos 38 pacientes (31,6%; IC 95%, 17,5-48,7) apresentaram manifestações oculares consistentes com conjuntivite, incluindo hiperemia conjuntival, quemose, epífora ou secreções aumentadas. Pela análise univariada, pacientes com sintomas oculares apresentaram maior probabilidade de ter contagens mais altas de glóbulos brancos e neutrófilos e níveis mais altos de procalcitonina, proteína C reativa e lactato desidrogenase do que pacientes sem sintomas oculares. Além disso, 11 de 12 pacientes com anormalidades oculares (91,7%; IC 95%, 61,5-99,8) tiveram resultados positivos para SARS-CoV-2 na RT-PCR de swabs nasofaríngeos. Destes, 2 (16,7%) apresentaram resultados positivos para SARS-CoV-2 na RT-PCR, tanto na conjuntiva quanto nos swabs nasofaríngeos.

CONCLUSÕES E RELEVÂNCIA: Neste estudo, um terço dos pacientes com COVID-19 apresentaram anormalidades oculares, as quais frequentemente ocorreram em paciente com um quadro mais severo de COVID-19. Embora exista uma baixa prevalência de SARS-CoV-2 em lágrimas, é possível transmitir através dos olhos.

Desde dezembro de 2019, a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) foi relatada entre pacientes na China. Atualmente, a doença está se espalhando rapidamente em todo o mundo. O patógeno do COVID-19 é um novo coronavírus (síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 [SARS-CoV-2]), identificado como um membro da família Coronaviridae. Outro coronavírus, nomeado SARS-CoV-1, foi responsável por problemas respiratórios agudos graves¹. Comparado com SARS-CoV-1, o SARS-CoV-2 tem um receptor de ligação semelhante e características patológicas semelhantes sistemicamente, bem como características epidemiológicas¹² semelhantes. Embora, não há evidências diretas de que a replicação do SARS-CoV-1 resulte em conjuntivite e outras doenças oculares, os relatórios enfatizaram o olho como um local potencial para transmissão de vírus³. Da mesma forma, suspeitou-se da transmissão do SARS-CoV-2 através do olho.

No entanto, neste momento não há relatos na literatura médica, de nosso conhecimento, que identifiquem uma relação direta entre SARS-CoV-2 e o olho. Os pesquisadores não relataram anormalidades oculares nem declararam na literatura médica se houve conjuntivite ou presença viral detectada nas lágrimas dos pacientes com COVID-19. O objetivo deste estudo foi avaliar sistematicamente o envolvimento ocular em pacientes com alta suspeita de contaminação ou confirmados ter COVID-19.

Métodos

De 9 a 15 de fevereiro de 2020, pacientes internados com COVID-19 no Hospital Popular Central de Yichang foram diagnosticados com base na 5ª edição da Diretriz Nacional de Prevenção e Controle da Nova Pneumonia por Coronavírus (PC-NCP) publicado pela Comissão Nacional de Saúde da China em 8 de fevereiro de 2020. Os sintomas do paciente, manifestações oculares, tomografia computadorizada do tórax e resultados de exames de sangue e reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) de swabs da nasofaringe e conjuntiva para SARS-CoV-2 foram notados e analisados. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Central das pessoas de Yichang, e todos os pacientes deram consentimentos informados escritos. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS versão 13.0 (SPSS Inc). As médias para variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t de grupo independente quando os dados eram normalmente distribuídos; caso contrário, o Mann-Whitney teste foi utilizado. As proporções para variáveis categóricas foram comparadas usando o teste do χ^2 e o exato de Fisher, conforme apropriado. Para comparações não ajustadas, um α de 2 lados (two-sided) inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Dos 38 pacientes consecutivos com COVID-19 que foram recrutados, 25 (65,8%) eram do sexo masculino e a idade média (DP) foi 65,8 (16,6) anos (Tabela 1). Entre eles, 28 pacientes (73,7%) tiveram achados positivos para COVID-19 na RT-PCR de swabs nasofaríngeos, e destes, 2 pacientes (5,2%) apresentaram resultados positivos para SARS-CoV-2 em sua conjuntiva, bem como em suas amostras nasofaríngeas. Os outros 10 pacientes que foram hospitalizados foram julgados como tendo COVID-19 pela orientação do PC-NCP, com febre e/ou sintomas respiratórios e com uma tomografia computadorizada do pulmão com achados de pneumonia por COVID-19.

Um total de 12 dos 38 pacientes (31,6%; IC 95%, 17,5-48,7) apresentaram manifestações oculares consistentes com conjuntivite, incluindo hiperemia conjuntival, quemose, epífora e aumento das secreções (Tabela 2). Entre esses 12 pacientes, 4 casos foram julgados como moderados, 2 casos foram julgados como graves e 6 casos foram julgados críticos, os quais foram classificados de acordo com a orientação do PC-NCP: febre moderada indicada e/ou sintomas respiratórios e tomografia computadorizada de pulmão com achados característicos; dispneia grave indicada (frequência respiratória de 30 ciclos por minuto ou mais), saturação de oxigênio no sangue de 93% ou menos e uma pressão arterial parcial de oxigênio por fração da taxa de inspiração de oxigênio igual ou inferior a 300; e crítica insuficiência respiratória ou choque indicado ou disfunção/falha de múltiplos órgãos. Nesses pacientes, 1 paciente apresentou epífora como o primeiro sintoma de COVID-19. Nenhum deles experimentou visão embaçada. Pela análise univariada, pacientes com sintomas oculares eram mais propensos a ter uma maior contagem de glóbulos brancos e neutrófilos no sangue e níveis mais altos de procalcitonina, proteína C reativa e lactato desidrogenase que os pacientes sem sintomas oculares (Tabela 1). Além disso, 11 de 12 pacientes com anormalidades oculares (91,7%; IC 95%, 61,5-99,8) tiveram resultados positivos para SARS-CoV-2 no RT-PCR de swabs nasofaríngeos. Desses, 2 (16,7%)

apresentaram resultados positivos para SARS-CoV-2 no RT-PCR de ambos swabs, conjuntival e nasofaríngeo.

Pontos Chave

Pergunta: Quais são as manifestações oculares e conjuntivais virais prevalentes em pacientes da província de Hubei, na China, com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19)?

Achados: Nesta série de casos, incluindo 38 pacientes com COVID-19, 12 pacientes apresentaram manifestações oculares, como epífora, congestão conjuntival, ou quemose, e essas comumente ocorreram em pacientes com manifestações sistêmicas mais graves. Os resultados da reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa foram positivos para coronavírus da síndrome respiratória aguda grave, 2 em 28 swabs nasofaríngeos e 2 swabs conjuntivais, e mais mudanças significativas nos valores dos exames de sangue apareceram em pacientes com anormalidades oculares.

Significado: Esses dados podem ajudar os oftalmologistas e outros a compreender as manifestações oculares do COVID-19, melhorando assim, o diagnóstico e prevenção da transmissão da doença.

Discussão

Poucas investigações anteriores validaram sinais e sintomas oculares em pacientes infectados por SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2. Poucos relatórios confirmaram para a presença de SARS-CoV-2 no fluido lacrimal. Nossa investigação sugere que entre os pacientes com COVID-19, 31,6% (95% IC, 17,5-48,7) apresentam anormalidades oculares, com a maioria dentre os pacientes com manifestações sistêmicas mais severas ou achados anormais em exames de sangue. Esses resultados sugerem que sintomas oculares aparecem comumente em pacientes com pneumonia severa.

Nossos resultados mostram uma baixa prevalência (5,2%; 95% IC, 0,6-17,8) de nucleotídeos de SARS-CoV-2 em amostras conjuntivais de pacientes com COVID-19, sendo consistente com estudos anteriores na síndrome respiratória aguda grave (SARS). É de destacar que nós encontramos apenas 1 paciente apresentando

conjuntivite como o primeiro sintoma. Relatórios anteriores mostraram que a eliminação de vírus potencialmente infecciosos pelas lágrimas pode ocorrer em pessoas que não tem febre e com sinais de infecção menores ou ausentes. Porque olhos desprotegidos foram associados ao aumento do risco de infecção por SARS-CoV-1, concordando com nossos resultados atuais, nossos resultados podem sugerir que SARS-CoV-2 pode ser transmitido por meio dos olhos.

Limitações nesse estudo incluem um tamanho relativamente pequeno de amostras e ausência de exames oculares detalhados para excluir doenças intraoculares devido aos desafios logísticos de controle desses pacientes nesse momento. Além disso, nós colhemos apenas uma amostra do olho de cada paciente, o que pode diminuir a prevalência devido a falsos negativos. Independentemente, esses resultados preliminares são divulgados no esforço de informar oftalmologistas e outros ao redor do mundo quanto aos sintomas oculares relacionados à COVID-19.

Tabela 1 – Resultados laboratórios clínicos de pacientes com COVID-19

Medida	Média (Desvio Padrão)			Diferença (95% IC)	Valor P
	Total (N = 38)	Sintomas oculares			
		Sim (n = 12)	Não (n = 26)		
Idade, mediana (IIQ), y	68 (53 até 76)	67 (52 até 76)	70 (62 até 79)	-3,39 (-8,47 até 15,25)	.28
Masculino, n° (%)	25 (65,8)	7 (58,3)	18 (69,2)	-0,11 (-0,44 até 0,22)	.51
Tipo severo, n° (%) ^a	15 (39,4)	8 (66,7)	7 (26,9)	0,40 (0,08 até 0,71)	.33
Contagem de células brancas do sangue / μL	7360 (4480)	10 900 (5580)	5730 (2690)	5160 (2460 até 7860)	.009
Contagem de linfócitos / μL	890 (500)	710 (480)	980 (490)	-270 (-610 até 70)	.12
Razão da contagem de células brancas do sangue por contagem de linfócitos / μL	14,96 (20,23)	26,20 (25,36)	9,77 (15,30)	16,43 (3,02 até 29,85)	.06
Contagem de neutrófilos / μL	5920 (4640)	9510 (5820)	4260 (2820)	5250 (2430 até 8070)	.01
Contagem de monócitos / μL	500 (210)	620 (280)	440 (150)	170 (30 até 3100)	.06
Contagem de plaquetas, $\times 10^3$ / μL	184,39 (77,28)	184,58 (89,70)	184,31 (72,80)	0,28 (-55,18 até 55,73)	.99
PCT \geq 0,05ng/ml, n° (%)	15 (40,5)	8 (66,7)	7 (28,0) ^b	0,39 (0,06 até 0,71)	.03
PCR, mg/dL	5,17 (6,30)	8,55 (8,87)	3,61 (4,02)	4,95 (0,7 até 9,15)	.04
D-dímeros, $\mu\text{g/ml}$	1,76 (2,42)	2,96 (3,93) ^c	1,35 (1,53) ^d	1,62 (-0,35 até 3,59)	.15
Creatina quinase, U/L	101,82 (85,81)	91,08 (58,35)	106,77 (96,53)	-15,69 (-77,03 até 45,66)	.61
Creatina quinase-MB, ng/ml	11,87 (5,67)	12,42 (4,94)	11,62 (6,05)	0,80 (-3,26 até 4,86)	.35
LDH, U/L	281,11 (154,47)	381,7 (196,52)	234,65 (105,89)	147,10 (48,04 até 246,15)	.03
Alanina aminotransferase	31,08 (27,46)	39,83 (45,25)	27,04 (12,69)	12,79 (-6,43 até 32,02)	.36
Aspartato aminotransferase, U/L	35,58 (26,58)	45,33 (41,73)	31,08 (14,58)	14,26 (-4,20 até 32,71)	.27
Nitrogênio na uréia, mg/dL	41,24 (128,83)	20,21 (15,37)	50,94 (155,41)	-30,72 (-122,58 até 61,14)	.50
Creatinina, mg/dL	1,61 (2,84)	1,94 (3,81)	1,46 (2,34)	0,48 (-1,55 até 2,52)	.63

*Abreviações: PCR, proteína C-reativa; IIQ, intervalo interquartil; LDH, lactato desidrogenase; PCT, procalcitonina.

*Fatores de conversão do SI: Para converter a contagem de células brancas do sangue para $\times 10^9$ por litro, multiplique por 0,001; contagem de linfócitos para $\times 10^9$ por litro, multiplique por 0,001; contagem de neutrófilos para $\times 10^9$ por litro, multiplique por 0,001; contagem de monócitos para $\times 10^9$ por litro, multiplique por 0,001; contagem de plaquetas para $\times 10^9$ por litro, multiplique por 1; PCR para miligramas por litro, multiplique por 10; D-dímeros para nanomoles por litro, multiplique por 5,476; creatina quinase para microkatal por litro, multiplique por 0,0167; alanina aminotransferase para microkatal por litro, multiplique por 0,0167; aspartato aminotransferase para microkatal por litro, multiplique por 0,0167; nitrogênio da ureia para milimoles por litro, multiplique por 0,357; e creatinina para micromoles por litro, multiplique por 88,4.

*a - Incluem casos severos e críticos de COVID-19.

*b - Faltam dados de um paciente.

*c - Faltam dados de 4 pacientes.

*d - Faltam dados de 3 pacientes.

Tabela 2 – Característica de 12 pacientes com manifestações oculares.

Paciente n°/sexo/idade,y	Temperatura no exame ocular, °C	Sintomas respiratórios	Quadro clínico ^a	Manifestações oculares	Resultado do teste de RNA para SARS-CoV-2	
					Swab nasofaríngeo	Swab conjuntivo
1/M/faixa dos 80	38,0	Dispneia	Severo	Quemose, epífora	Positivo	Negativo
2/H/ faixa dos 70	38,0	Tosse, expectoração	Crítico	Secreção	Positivo	Negativo
3/H/ faixa dos 50	39,9	Tosse, expectoração	Crítico	Hiperemia conjuntival, secreção	Positivo	Positivo
4/M/ faixa dos 80	39,0	Dispneia	Severo	Hiperemia conjuntival, quemose, epífora, secreção	Positivo	Negativo
5/M/ faixa dos 60	36,8	Tosse	Crítico	Quemose, epífora,	Positivo	Positivo
6/H/ faixa dos 60	38,7	Tosse, expectoração	Crítico	Quemose, epífora, secreção	Positivo	Negativo
7/M/ faixa dos 80	36,5	Nenhum	Moderado	Quemose, epífora, secreção	Positivo	Negativo
8/M/ faixa dos 70	38,0	Tosse	Crítico	Quemose, epífora, secreção	Positivo	Negativo
9/H/ faixa dos 60	38,1	Nenhum	Crítico	Quemose, secreção	Positivo	Negativo
10/H/ faixa dos 30	39,6	Tensão no tórax	Moderado	Quemose	Positivo	Negativo
11/H/ faixa dos 40	37,1	Tosse	Moderado	Hiperemia conjuntival	Negativo	Negativo
12/H/ faixa dos 70	36,9	Nenhum	Moderado	Epífora	Positivo	Negativo

*Abreviações: M, mulher; H, homem; SARS-CoV-2, coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave

^a Classificado de acordo com o guia nacional em prevenção e controle da nova pneumonia do coronavírus.

Informações sobre o artigo

Aceito para publicação: 17 de março de 2020.

Publicado on-line: 31 de março de 2020.

doi: 10.1001 / jamaophthalmol.2020.1291

Acesso aberto: este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença CC-BY.

©2020Wu P et al. JAMA Ophthalmology.

Contribuições dos autores: Os drs. Liang e K.Wu tiveram acesso a todos os dados do estudo e tomam responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. Drs P.Wu e Duan contribuíram igualmente para este estudo. Drs Luo, Liu e Qu contribuíram igualmente como autores seniores.

Conceito e delineamento do estudo: Liang, K.Wu.

Aquisição, análise ou interpretação de dados: P.Wu, Duan, Luo, Liu, Qu, Liang.

Redação do manuscrito: P.Wu, Duan, Liang.

Revisão crítica do manuscrito para importantes conteúdo intelectual: P.Wu, Luo, Liu, Qu, Liang, K.Wu.

Análise estatística: P. Wu.

Financiamento obtido: Liang, K.Wu.

Suporte administrativo, técnico ou material: Duan, Luo, Liu, Qu, Liang.

Supervisão do estudo: Liu, Liang, K.Wu.

Divulgações de Conflito de Interesses: Nenhuma relatada.

Financiamento / Apoio: Este estudo foi apoiado por subvenções 81770896 (Dr. K.Wu) e 81770920 (Dr. Liang) da National Natural Science

Fundação da China.

Papel do Financiador / Patrocinador: O financiador não tinha papel no desenho e condução do estudo; coleta, gerenciamento, análise e interpretação dos dados; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e decisão de enviar o manuscrito para publicação.

Contribuições adicionais: Agradecemos a Haijiang Zhang, MD, MinxingWu, MD e Min Liu, MD (Hospital Popular Central de Yichang, Yichang, China), para coletar os dados e preparar a Tabela. Nenhum desses indivíduos recebeu remuneração por suas contribuições.

Referências

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol*. 2004;203(3):740-743. doi:10.1002/path.1597
3. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2431-2441. doi:10.1056/NEJMr032498
4. National Health Commission of the People's Republic of China. The guideline on diagnosis and treatment of the novel coronavirus pneumonia (NCP): revised version of the 5th edition. Accessed February 8, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fcf1e3e13a.shtml>
5. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):861-863. doi:10.1136/bjo.2003.035931

6. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. N Engl J Med. Published online February 18, 2020. doi:10.1056/NEJMc2001899

7. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk

factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. PLoS One. 2010;5(5):e10717. doi:10.1371/journal.pone.0010717

Correspondence Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

Traduzido por¹: Gabriela Rezende Vieira e Marcelo de Oliveira Machado

Revisado por¹: Mateus Verplotz e João Lucas Lasta

Supervisão²: Dra. Patrícia Leen Kosako

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.