

Publicado em 03 de novembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

CONJUNTIVITE VIRAL: UMA PISTA NO CAMINHO DIAGNÓSTICO PARA A COVID-19

Ana Helena Silva Cury Nassour¹; Alberto Cury Nassour²; Felipe Cintra Valentin³

¹Médica – Universidade Nove de Julho – Bauru, SP, Brasil
anahelenacury98@gmail.com

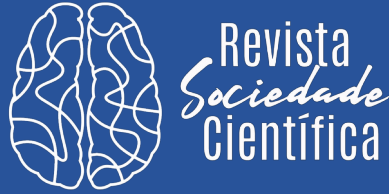
²Doutor em Engenharia de Materiais, Universidade de São Paulo, USP, Escola de
Engenharia de São Carlos – EESC USP
acury@sc.usp.br

³Graduando em Medicina pela Universidade Nove de Julho – Bauru, SP, Brasil
felipe.cvalentin@gmail.com

RESUMO

A doença Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus Sars-Cov-2, foi declarada pandemia em março de 2020, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), após ter se propagado em massa para o mundo todo e resultado na morte de milhões de pessoas. As principais manifestações clínicas estão associadas ao envolvimento das vias aéreas, porém, há estudos que levantam a hipótese de a superfície ocular ser considerada meio de transmissão e apresentação clínica da síndrome viral, com manifestação de sintomas oftalmológicos, dentre eles, destaque, a conjuntivite. Essa revisão de literatura utilizou como bases de pesquisa as plataformas: Scielo, Lilacs e Pubmed, com seleção de artigos de 2019 a 2023. Foram utilizados os descritores: Infecções por Coronavírus, Pandemia, Oftalmologia e Conjuntivite, nos idiomas inglês e português. A partir do conteúdo desses, houve a escolha dos 31 (trinta e um) trabalhos que compõe este estudo. As análises dos estudos elucidaram a presença de sintomas oftalmológicos em pacientes em vigência de Coronavírus e, nesse contexto, sugere-se que mais estudos sejam realizados e abordem essa relação estabelecida entre a oftalmologia e o Coronavírus.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus, Pandemia, Oftalmologia, Conjuntivite



VIRAL CONJUNCTIVITIS: A CLUE ON THE DIAGNOSTIC PATH TO COVID-19

ABSTRACT

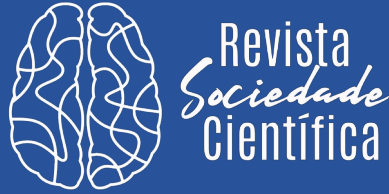
Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the Sars-Cov-2 virus, was declared a pandemic in March 2020 by the World Health Organization (WHO), after having spread massively around the world and resulting in the deaths of millions of people. The main clinical manifestations are associated with airway involvement, however, there are studies that hypothesize that the ocular surface is considered a means of transmission and clinical presentation of the viral syndrome, with the manifestation of ophthalmic symptoms, among them, conjunctivitis. This literature review used the Scielo, Lilacs and Pubmed platforms as search bases, selecting articles from 2019 to 2023. The following descriptors were used: Coronavirus Infections, Pandemic, Ophthalmology and Conjunctivitis, in English and Portuguese. Based on their content, the 31 (thirty-one) papers that make up this study were chosen. The analysis of the studies revealed the presence of ophthalmic symptoms in patients suffering from Coronavirus and, in this context, it is suggested that more studies be carried out to address this relationship established between ophthalmology and Coronavirus.

Keywords: Coronavirus Infections, Pandemics, Ophthalmology, Conjunctivitis.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, definida como infecção do sistema respiratório de natureza aguda causada pelo vírus Sars-Cov-2, um novo tipo de vírus envelopado, com ácido ribonucleico (RNA) de fita única e da família Coronaviridae, eclodiu em Wuhan, província de Hubei, China, em 2019.

Conhecido por ser um betacoronavírus, o Sars-Cov-2 foi descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas em pacientes que apresentavam pneumonia de causa desconhecida no início da propagação dos primeiros casos. Já em março de 2020, tal



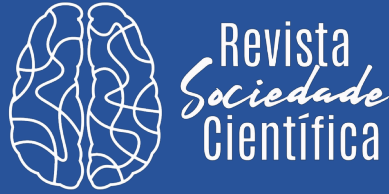
panorama foi declarado pela Organização Mundial de Saúde como pandemia, após ter se propagado para cerca de 216 países,^[1] e até 15 de setembro de 2023, no Brasil, tinham sido confirmados 37.788.122 casos e 705.494 óbitos.^[2]

A transmissão ocorre principalmente pela via respiratória, por meio de gotículas contaminadas e através do contato. Além disso, outras vias de propagação estão sendo estudadas, levando em consideração que o vírus pode permanecer viável em múltiplas superfícies por até 72 horas com diferentes graus de infectividade, com período médio de incubação de 1 a 14 dias, com média de 5 dias.^[3]

Nesse contexto, manifestações em tecido ocular têm sido descritas na literatura^[4] e a conjuntivite tem se mostrado como manifestação oftalmológica bastante relevante, levantando a hipótese de contaminação transconjuntival- podendo acometer pacientes sintomáticos em até 18% dos casos, tendo em vista ser transmucosa a principal via de contaminação do Sars- Cov-2^[5].

Tal estudo, pautado em uma revisão de literaturas entre os anos de 2019 a 2023 busca elucidar casos de manifestações oftalmológicas em pacientes em vigência de Coronavírus, elucidando como destaque a conjuntivite, caracterizada como inflamação ou irritação da conjuntiva, membrana transparente responsável por recobrir a esclera, se apresentando com reação folicular, hiperemia, quemose, secreção aquosa e edema palpebral leve. Somado a isso, incentiva a pesquisa de Coronavírus como diagnóstico diferencial em pacientes com manifestações de sintomas oculares para que, assim, esses sejam tratados de forma adequada e, além disso, os profissionais da área da saúde se protejam por meio da utilização de equipamentos de proteção individual – EPI's – como máscaras N95, óculos ou *face shield*, além do uso de proteção respiratória em lâmpadas de fenda pelos oftalmologistas, conforme recomendado pela AAO^[6].

Os sintomas de conjuntivite podem aparecer como manifestação inicial, em conjunto com outros sintomas sistêmicos graves da Covid-19 ou também podem cursar como manifestação única da patologia em questão^[6], mas, ao mesmo tempo, também há relatos de complicações oftalmológicas tardias que ocorrem em período superior a 15



dias do início da doença ^[7]. Além disso, os principais sintomas oftalmológicos que levaram ao diagnóstico de conjuntivite em COVID-19 foram: hiperemia conjuntival, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, olho seco e fotofobia ^[8].

2 METODOLOGIA

Para o atual trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico com utilização de periódicos científicos caracterizados como descritivo, quantitativo, qualitativo e explicativo, disponíveis nas bases de dados Scielo, Lilacs e Pubmed. Os descritores utilizados foram: Infecções por Coronavírus, Pandemia, Oftalmologia, Conjuntivite. O intervalo de tempo selecionado para a seleção dos artigos foi estipulado entre os anos 2019 e 2023.

Por meio da realização de análise crítica e seleção dos artigos bibliográficos, foi construída essa revisão bibliográfica objetivada a elucidar a possibilidade de transmissão viral por meio da superfície ocular e, somado a isso, demonstrar as manifestações oftalmológicas em pacientes em vigência de Coronavírus, tendo sido destaque nas pesquisas, a conjuntivite.

3 DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

TORRES et al (2020) ^[9] mencionam que SEAH & AGRAWAL (2020) ^[10] elucidam as implicações oftalmológicas causadas pelo coronavírus. Apesar de não ser considerado quadro clínico padrão, é demonstrado o acometimento oftalmológico em pacientes em vigência de COVID-19, sendo o mais comum a conjuntivite. O vírus Sars-Cov-2 possui proteínas *spike* que, quando associadas a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), receptor hospedeiro de células e tecidos do corpo humano, podem culminar em infecções de células alvo. Tal enzima é utilizada pelo vírus como forma de fixação ao epitélio respiratório e alcance à circulação sistêmica no hospedeiro. ^[11] Apesar de a ECA2 mostrar-se de forma concentrada em maior índice em tecidos cardíaco, renal, pulmonar e intestinal, ela está presente na córnea – o que evidencia que

o tecido ocular também é local de expressão da ECA2, presente na córnea e em células epiteliais da conjuntiva. Assim, o beta-coronavírus ultrapassa a superfície dos olhos e se dissemina de forma sistêmica, via hematogênica ou via sistema nervoso central. [12]

Na Figura 1, mostrada a seguir, há uma demonstração da infecção por Sars-Cov-2 por meio da superfície ocular, de acordo com NAPOLI, NIOI e FOSSARELLO (2020) [13].

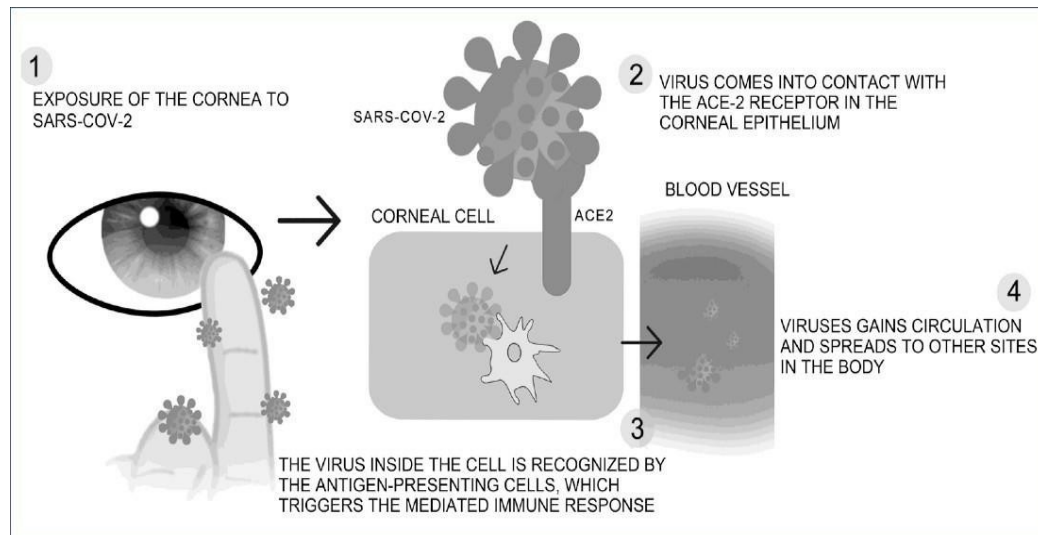
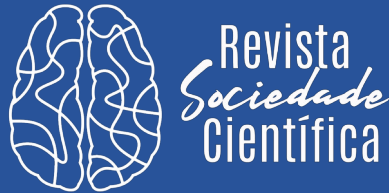


Figura 1: Fisiopatologia da infecção por Sars-Cov-2 através da superfície ocular, de acordo com NAPOLI, NIOI e FOSSARELLO (2020) [13].

Nesse cenário, a resposta imune ao vírus é mediada por linfócitos T por meio das células apresentadoras de antígenos e macrófagos alveolares conhecidas por possuírem receptores ECA2. Dessa forma, ocorre um fenômeno de inflamação perpetuado pelo CD-4 e gera uma consequente destruição das células, mediada pelo CD8, conforme demonstrado na Figura 1. [14].

BUNYA, KARAKUS e MALIK (2023) [15] ao explicitarem a fisiopatologia da conjuntivite associada a COVID-19, estabelecem um paralelo entre a manifestação sistêmica do COVID-19 e o acometimento oftalmológico. Considerando-se o modelo Sars-Cov-2, entende-se que a doença ocorre em três momentos, tendo o seu início marcado pela replicação viral, hiperatividade imunológica e, por último, destruição

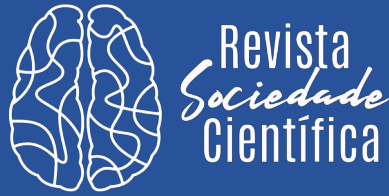


tecidual. De forma semelhante ao tecido pulmonar, as células da conjuntiva morrem através de lise mediada por reações imunológicas ou, por nesse caso, vírus. Tal morte celular tem como consequência a liberação de vírus na secreção lacrimal.

Há estudos demonstrando que a inoculação viral na conjuntiva ocorre diretamente por meio de fatores como: gotículas infectadas, migração da infecção do trato respiratório superior por meio do ducto nasolacrimal e também por infecção hematogênia da glândula lacrimal ^[16]. Esse fator é pautado na presença do receptor ECA2 citado anteriormente como fonte de entrada dos Sars-Cov2 nas células do organismo humano. ^[17,18].

Nesse mesmo contexto, KARADAG, KAYIRAN e RAPUANO (2022) ^[19] expõe o fato de que o olho humano possui um sistema renina-angiotensina intraocular próprio. Esse, além de estar presente na superfície ocular, também está na rede trabecular, córnea, conjuntiva, íris, corpo ciliar, humor aquoso e retina. Entende-se, assim, que a ACE2 e TMPRSS2, protease serina transmembranar do tipo II, enzima codificada pelo gene TMPRSS2, sejam fatores importantes na entrada das células da superfície ocular ^[19,20,21,22]. Assim, a coexpressão de ACE-2 e TMPRSS2 nas células límbicas da córnea verifica a alta afinidade desse tecido pelo Sars-Cov-2 e sua presença nas lágrimas. Tanto a ACE-2 quanto a TMPRSS- 2 foram detectadas em células epiteliais das vias aéreas superiores e inferiores por métodos imuno-histoquímicos ^[23]. Já a investigação da presença de RNA viral na superfície ou em secreções oculares se deu por métodos de amostragem das secreções, incluindo swab conjuntival direto, tiras do teste de Schirmer e micropipetas capilares de vidro; enquanto a base para detecção do vírus foi pautada na RT-PCR- reação da transcriptase reversa- seguida de reação em cadeia da polimerase, cultura viral ou através dos efeitos citopáticos (CPE).

O vírus, através do ducto nasolacrimal e das glândulas lacrimais pode ser disseminado para o trato respiratório, após contato de gotículas diretamente com a conjuntiva ^[6]. O sistema nasolacrimal fornece conexão anatômica entre a superfície ocular e o trato respiratório superior. Exemplo disso é quando uma gota medicamentosa



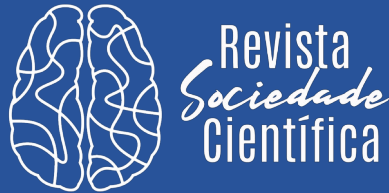
é instilada no olho, parte é absorvida pela córnea e conjuntiva, mas a maior parte tem sua drenagem feita para a cavidade nasal, através do canal nasolacrimal. Após, é transferida para o trato respiratório superior ou gastro intestinal ^[24].

A conjuntiva, membrana mucosa de coloração transparente e de espessura fina, é responsável pela integridade ocular e conhecida como sítio principal de acometimento dos olhos, por meio da ocorrência da conjuntivite viral. Quando submetida à agressão externa, é a primeira estrutura que sofre alterações. Já a conjuntiva bulbar contém um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, acoplado a uma membrana basal também de espessura fina, e mantém direta relação com o meio ambiente, fazendo interação com patógenos. As junções intercelulares do epitélio conjuntival mostram-se como linha de defesa contra agentes externos. Quando ocorre inflamação desse tecido conjuntival, dá-se a conjuntivite, com sintomas mais frequentes de hiperemia, lacrimejamento e sensação de corpo estranho, podendo ser considerado como primeiro sinal de infecção ^[9,25].

Um estudo na Tailândia ^[26] selecionou 56 pacientes infectados pelo coronavírus. O RNA do Sars-COV-2 foi detectado em lágrimas e amostras de conjuntiva de indivíduos contaminados – a conjuntivite foi notada em alguns casos. Foi mostrado que o Sars-Cov-2 infecta o epitélio da membrana mucosa e os linfócitos, ambos abundantes no tecido da superfície ocular.

Quinze indivíduos (27%) relataram sintomas oculares no decorrer da COVID-19, incluindo dor nos olhos, coceira, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, vermelhidão, olhos secos, secreções oculares e moscas volantes. Esses notaram novos sintomas de irritação ocular ou sintomas pré-existentes agravados de irritação da superfície ocular após a infecção, e dois desses (4%) desenvolveram conjuntivite.

Em resumo, 1 em cada 4 indivíduos obtiveram agravamento dos sintomas oculares após início da COVID-19. Um total de 1 em cada 10 indivíduos apresentaram sintomas oculares dias antes da manifestação de febre ou sintomas respiratórios.



Uma das conclusões obtidas com a realização desse estudo foi que muitos pacientes contaminados por COVID-19 não diagnosticada, mas com sintomatologia oftalmológica, podem ser transmissores da infecção, principalmente quando realizam contato com profissionais da área da saúde, principalmente oftalmologistas [26].

Somado a isso, mais um estudo salienta que a prevalência de manifestações oculares em paciente com COVID-19 foi demonstrada em 31,6% dos casos [22].

Estudo realizado por ZHOU et al (2020) [27] publicado na *American Academy of Ophthalmology* mostrou que 121 pacientes atendidos no Hospital Renmin da Universidade de Wuhan apresentavam resultado positivo para COVID-19. Os mesmos foram submetidos à realização de *swabs* conjuntivais e nasofaríngeos. Oito pacientes (6,6%) apresentaram sintomas oculares; um paciente apresentou resultados positivos para Sars-Cov-2 na conjuntiva. Os sintomas oculares e achados abreviados incluíram prurido (5 pacientes – 62,5%), vermelhidão (3 pacientes – 37,5%), lacrimejamento (3 pacientes – 37,5%), secreção (2 – 25%) e sensação de corpo estranho (2 pacientes – 25%).

O *New England Journal of Medicine* foi responsável pela publicação de um estudo que demonstrou confirmação laboratorial de uma população contaminada por COVID-19 de 30 hospitais da China, totalizando 1.099 pacientes. Desses, 09 apresentaram congestão conjuntival (0,8%). [28]

Além disso, a Revista *Jama Ophthalmology* publicou um estudo apresentando que de 28 pacientes confirmados por RT-PCR de *swabs* nasofaríngeos, 02 apresentaram resultados positivos para Sars-Cov-2 na conjuntiva, apesar de 12 apresentarem manifestações oculares de um quadro de conjuntivite acompanhada de hiperemia conjuntival, quemose, epífora ou secreções oculares [29].

LAUANDE e SILVA (2020) [5], na elaboração de sua análise, elucidaram que o trabalho de Wu et al investigou 38 pacientes hospitalizados com sintomas gripais, sendo que aproximadamente 32% deles apresentavam sinais de conjuntivite. Dos 38 pacientes estudados, 28 receberam diagnóstico para COVID-19, realizado por meio do

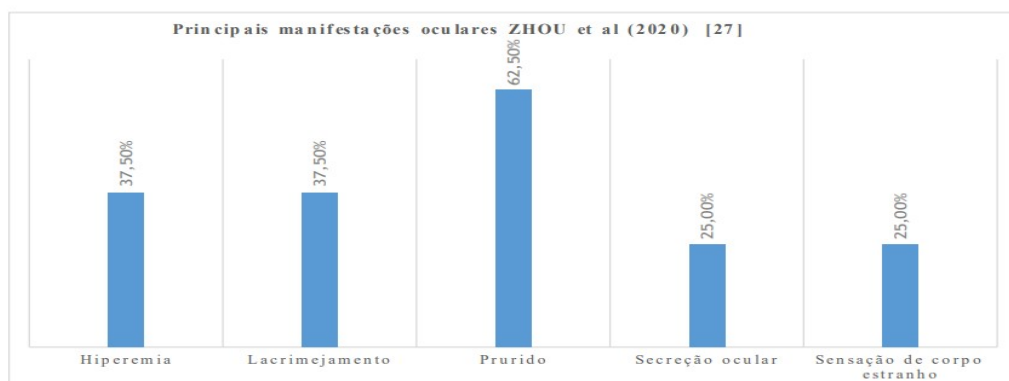
teste RT-PCR. Sinais histológicos da infecção viral foram detectados em 02 amostras de conjuntiva dos 11 pacientes testados. Esses resultados foram considerados a primeira confirmação de invasão de vírus à conjuntiva, com sintomas mais comuns de: hiperemia, lacrimejamento/epífora, quemose e secreção mucosa [29].

CHEN et al (2020) [6] relataram em um estudo em que 25 de 534 pacientes com COVID-19, percentual de 4,7%, apresentaram congestão conjuntival e, em três desses, foi o sinal clínico inicial descrito. Tal congestão persistiu por aproximadamente 5 dias, podendo variar de 2 a 10 dias, associada a sintomas de olhos secos (21%), visão turva (13%) e sensação de corpo estranho (12%).

Um estudo posterior realizado por SUN et al (2020) [30], e composto por 72 pacientes com Sars-Cov-2 confirmado por RT-PCR na Escola de Medicina de Tongji, mostrou que dois deles apresentaram conjuntivite. Um deles, com sinais de conjuntivite, teve RNA viral detectado nas lágrimas. Nenhum dos outros 70 pacientes, sem sinais de conjuntivite, teve suas lágrimas testadas positivas para COVID-19 [5].

O estudo realizado por ZHOU et al (2020) [27], denominado “*Ocular Findings and Proportion with Conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 Patients*”, exposto pela *American Academy of Ophthalmology* foi um dos responsáveis por comprovar, de forma percentual, as manifestações oculares dentro de uma população selecionada. Por ter sido um destaque entre os selecionados, está representado, por meio de uma análise gráfica, conforme mostra a Figura 2, a seguir.

Figura 2 – Principais manifestações oculares observadas por ZHOU et al (2020) [27].



4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão de literatura permitiu reconhecer algumas manifestações oculares como possíveis sintomas da COVID-19, dentre elas, a conjuntivite apresentou destaque podendo se dar como manifestação inicial; juntamente com sintomas sistêmicos; manifestação única da doença, ou como complicação ocular tardia. [5]

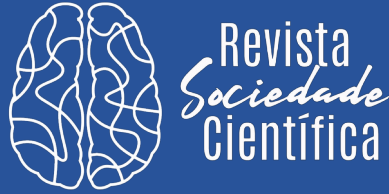
Quanto a fisiopatologia da inoculação do vírus na conjuntiva há algumas teorias que demonstram possível migração da infecção do trato respiratório superior por meio do ducto nasolacrimal; inoculação da conjuntiva através de gotículas infectadas e infecção hematogênica da glândula lacrimal [16]. O Sars-Cov-2 tem sua entrada facilitada pelo receptor ECA2, e, dessa forma, invade estruturas do olho humano como córnea, conjuntiva, íris, corpo ciliar e humor aquoso.

A Tabela 1 apresenta uma demonstração dos principais sintomas oftalmológicos referidos.

Tabela 1 – Principais manifestações oculares analisadas nos artigos elucidados nessa revisão da literatura.

Lacrimejamento ou epifora	Sensação de corpo estranho	Prurido	Hiperemia conjuntival	Secreção ocular	Dor	Visão turva	Olhos secos	Mosca volante	Quemose	Edema palpebral	Fotofobia	Congestão conjuntival	Autores
X	X		X	X		X	X		X				Ref. 5
			X	X					X	X			Ref. 6
X	X		X				X				X		Ref. 8
X	X		X										Ref. 9
X	X	X	X	X	X		X	X					Ref. 26
X	X	X	X	X									Ref. 27
												X	Ref. 28
X			X	X					X				Ref. 29

Para a elaboração desse estudo e após análise dos artigos que seguiram os critérios de inclusão e exclusão, 8 (oito) artigos elucidaram, de forma sistemática, os sintomas específicos que os pacientes de determinada população apresentavam, e estão apresentados na Tabela 1. Os outros artigos não foram incluídos na Tabela 1 por não citarem detalhadamente as manifestações oftalmológicas presentes em pacientes em vigência de COVID-19.



Publicado em 03 de novembro de 2023
REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 6, NÚMERO 1, ANO 2023

Nesse contexto, é importante considerar a COVID-19 como possível diagnóstico diferencial em pacientes que apresentam manifestações oculares ou conjuntivite, para que, assim, o paciente receba um tratamento adequado, além de reforçar a importância do uso de equipamentos de proteção individual pelos profissionais da área da saúde.

Através dessa revisão bibliográfica foi possível observar a presença do RNA viral na conjuntiva^[9] e sua transmissão por meio de secreções oculares, mediante receptores ECA-2 e TMRSS2 na superfície dos olhos. A *American Academy of Ophthalmology* (AAO) enfatiza a replicação do Sars- Cov-2 na conjuntiva e elucida a conjuntivite viral como principal manifestação oftalmológica do COVID-19. ^[25]

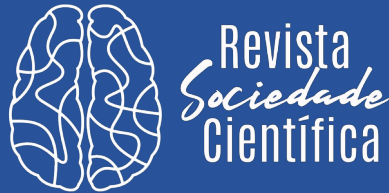
Ademais, os estudos supracitados salientam que manifestações extrapulmonares, como as oculares, podem ser observadas no início do quadro viral, durante ou após a propagação sistêmica da doença. Além disso, alguns casos são descritos na literatura, através da apresentação de sintomas oftalmológicos exclusivos do Coronavírus, embora não sejam conhecidos como situação clínica padrão.

Conclui-se que as manifestações oftalmológicas demonstradas nesse estudo podem ser caracterizadas como possíveis pistas para o diagnóstico precoce da síndrome respiratória estudada. Dessa forma, faz-se necessário que novos dados epidemiológicos sejam pesquisados no espectro da COVID-19, para a atualização de conceitos do cuidado na prática clínica, do manuseio da superfície ocular ^[6] e do estabelecimento de diagnóstico precoce da síndrome respiratória, através da presença de sintomas oculares.

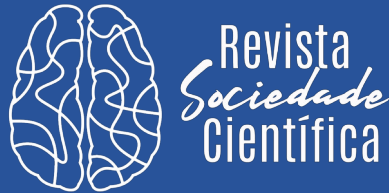
^[31]

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial-COVID-19**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023. Consultado em 15/09/2023, disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus>
- [2] BRASIL, MINISTERIO DA SAUDE. **Coronavírus (COVID-19)**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. Disponível em:» <https://coronavirus.saude.gov.br/>



- [3] SUN, C.B. et al. Papel do olho na transmissão do coronavírus humano: o que sabemos e o que não sabemos. *Frente Saúde Pública*. 2020;8:155. Disponível em:» <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00155>
- [4] BOOPATHI, S., POMA, A.B., KOLANDAIVEL, P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment, *J Biomol Struct Dyn*. 2020;1-10. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbof/a/VsDpDbsCsLhV7c8tNtbv36b/?lang=pt>
- [5] LAUANDE, R., SILVA, P.J. **Coronavirus and the eye: what is relevant so far?**. *Arq Bras Oftalmol*. 2020; 83(3):v-vi. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/NGpt8gz7FFdzMDsB6nHyV3h/?lang=en#>
- [6] CHEN, L., et al. **Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study**. *Acta Ophthalmol*. 2020 May 18:10.1111/aos.14472. Disponível em » <https://doi.org/10.1111/aos.14472>. In: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/VsDpDbsCsLhV7c8tNtbv36b/?lang=pt#>
- [7] NAVEL, V., CHIAMBARETTA, F., DUTHEIL, F. **Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2**. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;19:100735. In: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/VsDpDbsCsLhV7c8tNtbv36b/?lang=pt#>
- [8] AIELLO, F., et al. **Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review**. *Eye (Lond)*. 2020;34(7):1206-11. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/VsDpDbsCsLhV7c8tNtbv36b/?lang=pt#>
- [9] TORRES, B.R.S et al. **Ocular manifestations of COVID-19: a literature review**. *Rev.Assoc. Med. Bras*. 66 (9). Sept 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.9.1296>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/9PX58rSJ9XLyhYtSm6ZnFmJ/?lang=en#ModalTutors>
- [10] SEAH, I., AGRAWAL, R. **A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) pode afetar os olhos? Uma revisão dos coronavírus e implicações oculares em humanos e animais**. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391-5. In: TORRES, B.R.S et al. Ocular manifestations of COVID-19: a literature review. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 66 (9). Sept 2020. Disponível em



- <https://www.scielo.br/j/ramb/a/9PX58rSJ9XLyhYtSm6ZnFmJ/?lang=en#ModalTutors>
- [11] JAIN, P., PATTNAIK, A., BHATNAGAR, V.C. **Oftalmologia na época da corona: Medidas tomadas em um hospital oftalmológico terciário no Rajastão contra a propagação do COVID19.** Indiano J Oftalmol. 2020;68(5):949-50. In: Torres, B.R.S. Ocular manifestations of COVID-19: a literature review. Rev. Assoc. Med. Bras. 66 (9). Sept 2020. Disponível em <https://www.scielo.br/j/ramb/a/9PX58rSJ9XLyhYtSm6ZnFmJ/?lang=en#ModalTutors>
- [12] WU, P. et al. **Características dos achados oculares de pacientes com doença por coronavírus 2019 (COVID-19) na província de Hubei, China.** JAMA Ophthalmol, publicado on-line em março). In: Lauane, R., Paula, J.S. Coronavirus and the eye: what is relevant so far?. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/NGpt8gz7FFdzMDsB6nHyV3h/?lang=en#>
- [13] NAPOLI, P.E., NIOI, M., DÁLOJA, E., FOSSARELLO, M. **A superfície ocular e a doença coronavírus 2019: existe uma dupla 'rota ocular'?** J Clin Med. 2020;9(5):1269. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/9PX58rSJ9XLyhYtSm6ZnFmJ/?lang=en#ModalTutors>
- [14] XU, Z. et al. **Achados patológicos de COVID-19 associados à síndrome do desconforto respiratório agudo.** Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-2.
- [15] BUNYA, V.Y., KARAKUS, S., MALIK, T.G. **American Academy of Ophthalmology.** April 9, 2023. COVID conjunctivitis is one of the ocular manifestations of a disease entity called Corona Virus Disease-19 (COVID-19). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/kbQv3DCwZX7bGrXsdtHNW4B/?lang=en#ModalTutor>
- [16] HU, K., PATEL, J., PATEL, B.C. **Ophthalmic manifestations of coronavirus (COVID-19).** StatPearls [Last Update: August 8, 2020]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [cited 2020 Jul 14]. Disponível em: » <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556093/>. In: Paste, A.A. et al. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/VsDpDbsCsLhV7c8tNtbv36b/?lang=pt#>

- [17] RENU, K., PRASANNA, P.L., GOPALAKRISHNAN, V. **Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review.** Life Sci. 2020;255:117839. In: Paste, A.A. et al. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/VsDpDbsCsLhV7c8tNtbv36b/?lang=pt#>
- [18] HONG N., et al. **Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19.** Acta Ophthalmol. 2020 Apr 26. In: Paste, A.A. et al. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/VsDpDbsCsLhV7c8tNtbv36b/?lang=pt#>
- [19] KARADAG, R., KAYIRAN, A., RAPUANO, C.J. **Does the novel coronavirus use the ocular surface as an entrance into the body or as an infection site?** Jan-Feb 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/N3SxFsjrsvHwnnRjVSyzV4P/?lang=en#>
- [20] QI, F., et al **O sequenciamento de RNA de célula única de 13 tecidos humanos identifica tipos de células e receptores de coronavírus humanos.** Biochem Biophys Res Commun. 2020;526(1):135- 40. . In: KARADAG, R. et al. Does the novel coronavirus use the ocular surface as an entrance into the body or as an infection site? Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/N3SxFsjrsvHwnnRjVSyzV4P/?lang=en#>
- [21] MA, D. et al. **Expressão do receptor SARS-CoV-2 ACE2 e TMPRSS2 em linhas celulares humanas primárias de conjuntiva e pterígio e na córnea de camundongos.** Olho (Londres). 2020;34(7):1212-9. . In: KARADAG, R. et al. Does the novel coronavirus use the ocular surface as an entrance into the body or as an infection site? Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/N3SxFsjrsvHwnnRjVSyzV4P/?lang=en#>
- [22] SUN, Y., LIU, L., PAN, X., JING, M. **Mecanismo de ação entre a proteína SARS-CoV S240 e o receptor ACE2 nos olhos.** Int J Ophthalmol. 2006;6:783-6. In: KARADAG, R. et al. Does the novel