

ALTERAÇÕES NA VASCULATURA E MICROVASCULATURA RETINIANA EM PACIENTES PÓS - COVID 19: REVISÃO NARRATIVA

CHANGES IN RETINAL VASCULATURE AND MICROVASCULATURE IN POST-COVID-19 PATIENTS: NARRATIVE REVIEW

Elizabeth Maria Palitot Galdino*^I, Villany Maria Palitot Galdino^{II}, Maria Clara Palitot Galdino^{III}.

Resumo. No ano de 2019, um surto de um novo Coronavírus chamado de Síndrome Respiratória Aguda Grave - 2 (SARS-CoV-2) foi identificado em Wuhan, província da China. Constatou-se, a partir de pacientes acometidos pelo vírus, que os olhos também podem ser afetados por esta doença, COVID-19. Inclusive, o vírus já foi encontrado nas lágrimas e até na retina de indivíduos acometidos. Mesmo em pacientes recuperados, muitos autores descreveram alterações tardias da circulação retiniana. O objetivo deste artigo é expor os achados dos estudos que descrevem alterações retinianas em pacientes pós COVID - 19, especialmente os que relataram alterações na vasculatura retiniana. Na pesquisa, foram aceitos artigos publicados no período de janeiro de 2020 a fevereiro de 2022, ainda foi feita uma revisão de literatura narrativa nas bases eletrônicas da SCIELO, LILACS, MEDLINE e PUBMED, selecionando 23 trabalhos no final. Desses 23, 14 (60,87%) eram Artigos Originais e destes 14, 07 (50%) aferiram a presença de uma redução na Densidade de Vasos (VD) em algum setor do plexo capilar superficial da retina (SCP) e/ou do plexo capilar profundo (DCP), no grupo exposto, em comparação ao grupo controle. Outros 04 (28,57%) relataram a presença de variações na retina diferentes da diminuição da VD em algum setor do SCP e/ou do DCP e 03 (21,43%) estudos não acharam nenhuma alteração significativa na retina dos indivíduos após a fase aguda da infecção. Esta revisão em tom descritivo sobre o efeito do COVID-19 na retina pôde aprofundar a compreensão atual do tema. As lacunas vazias persistentes sobre a relação do vírus com os problemas oftalmológicos retinianos serão preenchidas, contudo já se observa que as evidências apontam que o SARS-CoV-2 pode, a longo prazo, afetar as camadas internas e externas da retina. Com novos ensaios, espera-se poder avaliar melhor se há de fato danos permanentes na retina em pacientes pós COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Diagnóstico por Imagem. Retina. Vasos Retinianos. Coronavírus.

Abstract. In the year 2019, an outbreak of a new coronavirus called Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2 (SARS-CoV-2) was experienced in Wuhan, a province in China. The eyes can also be affected by this disease, COVID-19, in fact, the virus has already been found in the tears and even in the retina of affected individuals. Even in recovered patients, many authors have described late changes in the retinal circulation. The objective of this article is to present the findings of studies that describe retinal changes in post-COVID-19 patients, especially those that reported changes in the retinal vasculature. In the research, articles published between January 2020 and February 2022 were accepted, a narrative literature review was carried out in the electronic databases of SCIELO, LILACS, MEDLINE and, PUBMED, selecting 23 articles in the end. Of these 23, 14 (60.87%) were original articles and of these 14, 07 (50%) assessed the presence of a reduction in Vessel Density (VD) in some sector of the superficial retinal capillary plexus (SCP) and/or of the deep capillary plexus (DCP) in the exposed group compared to the control group. Another 04 (28.57%) reported the presence of variations in the retina other than the decrease in the VD in some sector of the SCP and/or the DCP, and 03 (21.43%) studies did not find any significant alteration in the retina of individuals after the acute phase of the infection. This descriptive review of the effect of COVID-19 on the retina was able to deepen the current understanding of the subject. The persistent empty gaps about the relationship of the virus with retinal ophthalmological problems will be filled, however, it is already observed that the evidence points out that SARS-CoV-2 can, in the long term, affect the inner and outer layers of the retina. With new trials, it is expected to be able to better assess whether there is indeed permanent damage to the retina in post-COVID-19 patients.

KEYWORDS: COVID-19. Diagnostic Imaging. Retina. Retinal Vessels. Coronavirus.

^IMédica. Oftalmologista e Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE.

*Autor correspondente: elizabethmariapalitot@gmail.com

CEP: 58067-695, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

ORCID ID: 0000-0002-2645-5498.

^{II}Médica. Oftalmologista e Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE.

CEP: 58067-695, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

ORCID ID: 0000-0002-8648-4960

^{III}Médica. Oftalmologista e Médica pela Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE, Mestre em Saúde da Família e Comunidade (Mestrado Profissional),

Especialista em Retina Clínica pelo Hospital Visão, PB (Fellowship)

CEP: 58067-695, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

ORCID ID: 0000-0002-4107-9179

INTRODUÇÃO

Como muito já se foi noticiado nas grandes redes de comunicação ao redor do mundo, um surto de um novo Coronavírus chamado de Síndrome Respiratória Aguda Grave - 2 (SARS-CoV-2) foi identificado em Wuhan, província de Hubei, China, no final de 2019. A doença provocada por este vírus, COVID-19, teve repercussões negativas em todo o Globo alcançando o nível de pandemia¹.

Sabe-se que os olhos também podem ser afetados pelo SARS-CoV-2, visto que o vírus foi encontrado nas lágrimas, na conjuntiva e até mesmo na retina dos doentes.² Nenhuma lesão específica dessa patologia foi relatada, tanto no segmento anterior do olho quanto no posterior, porém, muitos autores descrevem a presença de alterações inespecíficas da circulação retiniana.² Essas alterações vão desde pequenas Hemorragias Retinianas e Manchas Algodonosas até grandes Oclusões de Veias Retinianas².

A retina é um órgão de fácil avaliação e quantificação de possíveis alterações microvasculares, por meio da visualização direta dos vasos sanguíneos, em diferentes exames de imagem.¹ A Angiotomografia

de Coerência Óptica (OCTA), por exemplo, é um exame rápido e não invasivo que gera um angiograma tridimensional da retina¹. É possível então medir pela OCTA a presença de uma redução significativa na densidade vascular da retina². Observando a situação atual da pandemia de SARS-CoV-2, a determinação de alterações vasculares retinianas tem importante valor no acompanhamento e identificação de possíveis efeitos a curto e longo prazo do COVID-19 na microcirculação sanguínea¹.

O principal objetivo deste estudo é expor os achados de vários artigos científicos cujo foco é descrever alterações retinianas em pacientes pós-COVID – 19, sem ponderar sobre ou mesmo indicar uma terapêutica. Com ênfase no caráter educativo e descritivo, esta revisão trouxe casos clínicos e séries de casos que relatam alterações na retina, especialmente as na vasculatura e microvasculatura retiniana e, assim, contribuir na atualização do leitor sobre o tema da existência um possível comprometimento microvascular permanente pós-infecção do SARS-CoV-2.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo, foi realizada uma revisão de literatura narrativa reunindo artigos em bases de dados online sobre os possíveis efeitos da infecção do vírus COVID-19 na retina dos pacientes acometidos.

As plataformas usadas na pesquisa foram a Scientific Electronic Library Online (SCIELO), a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a MEDLINE e a PUBMED. Foram empregados

os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): “COVID 19”, “Diagnóstico por imagem” e “Retina” com o operador booleano “e” e seus respectivos termos em inglês com o conector “and”.

Somente artigos científicos disponíveis completa e gratuitamente, nos idiomas inglês, espanhol ou português, publicados e baixados nas plataformas, no período de janeiro de 2020 a fevereiro

de 2022, foram selecionados inicialmente nesta revisão. Buscando transparência, explanamos o período de busca, mesmo se tratando de uma revisão cuja metodologia não inclui obrigatoriamente esta exigência. Os critérios de exclusão foram: dissertações e teses, monografias, trabalhos de conclusão de curso, cartas aos editores publicadas em periódicos científicos, artigos que envolvessem indivíduos com idade inferior a 18 anos, artigos que não disponibilizaram resumo ou texto completo gratuitamente e

artigos que não abordavam o tema proposto na pesquisa de avaliar a literatura existente dos efeitos do próprio vírus SARS-CoV-2, excluindo assim os que giravam em torno dos efeitos do uso da Hidroxicloroquina no tratamento da doença ou dos efeitos colaterais das vacinas contra o COVID 19.

Com esse apanhado de informações, foi feita a análise e comparação dos achados de cada trabalho que culminou na discussão do estado atual do tema pesquisado e, por fim, na presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, foram filtrados 77 trabalhos nas diferentes bases de dados (FIGURA 1), 01 resultado foi encontrado na pesquisa feita no LILACS, 27 resultados foram encontrados no MEDLINE e 49 foram encontrados na

PUBMED. Após a avaliação, apenas 10 artigos da MEDLINE e 13 artigos da PUBMED se encaixaram nos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa e, portanto, foram escolhidos como amostra.

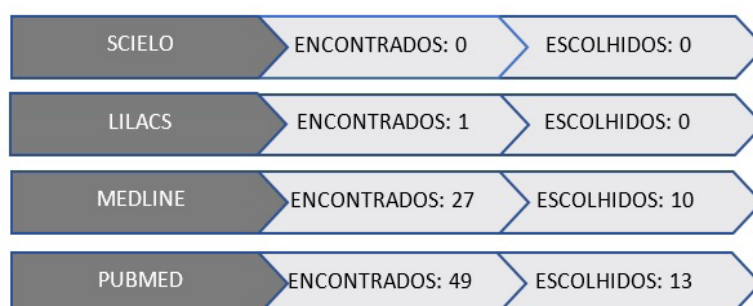


FIGURA 1: esquema ilustrativo mostrando a seleção dos artigos nas bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE e PUBMED.

Na pesquisa, foram utilizados 23 artigos científicos, desse total, 09 (39,13%) eram Relatos de Caso e a maioria, 14 (60,87%), eram Artigos Originais (FIGURA 2).

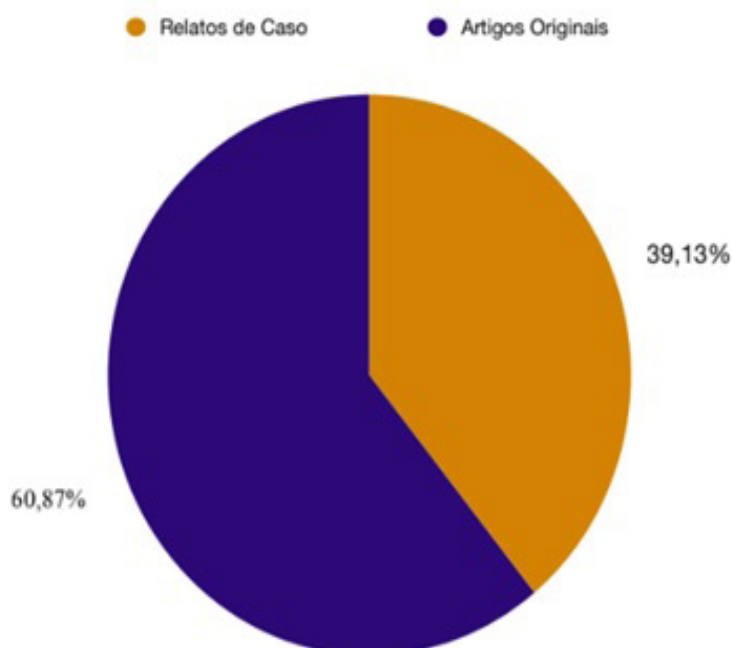


FIGURA 2: gráfico ilustrativo mostrando os tipos de estudo dos artigos selecionados dentro dos critérios de inclusão da pesquisa.

Os 09 (39,13%) Relatos de Caso, publicados entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2022, expunham afecções na retina em pacientes vítimas de COVID 19 posteriores à infecção. Quando agrupados de acordo com o tipo de afecção acometida (QUADRO 1), 02 (22,22%) apresentavam Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR), 02 (22,22%), Maculopatia Média Aguda Paracentral (PAMM), 01 (11,11%), uma banda placóide hiper-reflexiva ao nível

da camada de células ganglionares (GCL) e camada plexiforme interna (IPL), visível na Tomografia de Coerência Óptica (OCT), 01 (11,11%), uma Oclusão da Artéria Central da Retina (OACR), 01 (11,11%), uma Mancha algodoadosa no exame de Fundo de olho (FO), 01 (11,11%), uma Oclusão da Artéria Ciliarretiniana com PAMM associada, e 01 (11,11%), uma Maculopatia Cistóide Bilateral^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}.

QUADRO 1: Relatos de Caso selecionados na pesquisa agrupados de acordo com quais afecções na retina expunham em pacientes vítimas de COVID 19 publicados entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2022.

Quantidade de casos	Afecção Retiniana Relatada
02	OVCR ^{3, 4}
02	PAMM ^{5, 6}
01	Banda placóide hiper-reflexiva ao nível de GCL e IPL ⁷
01	OACR ⁸
01	Mancha algodoadosa no exame de FO ⁹
01	Oclusão da Artéria Ciliarretiniana com PAMM associada ¹⁰
01	Maculopatia Cistóide Bilateral ¹¹

Em relação ao local de origem dos artigos de relato de caso, 04 (44,44%), eram da Índia^{3,4,6,9}, 03 (33,33%), da Turquia^{5,8,10}, 01 (11,11%), da França¹¹ e 01 (11,11%), da Espanha⁷,

apresentados detalhadamente nos Quadros 2 e 3. Separados por continentes, 04 (44,44%) dos trabalhos são oriundos da Ásia e 05 (55,56%), do continente Europeu.

QUADRO 2: Relatos de caso oriundos da Ásia, selecionados na pesquisa, agrupados de acordo com o país de origem dos Artigos dos pacientes vítimas de COVID 19, publicados entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2022.

Quant	País	Autoria	Casos
04	Índia	W a l i n j k a r , Jaydeep; Makhija, Sneha; Sharma, Hitesh R; Morekar, Sunil R; Natarajan, Sundaram. ³	OVCR com infecção atestada recente de COVID-19 como etiologia presumida. Posterior OCT da mácula apresentou resolução quase total do edema macular cistóide (EMC) com atrofia leve do epitélio pigmentar da retina (EPR) e afinamento da camada elipsóide.
		Ramesh Venkatesh, Nikitha Gurram Reddy, Saameeksha Agrawal, e Arpitha Pereira. ⁴	O FO esquerdo era indicativo de OVCR e o OCT de mácula mostrou EMC e descolamento neurosensorial. Um mês depois, o FO esquerdo revelou hemorragias retinianas reduzidas e o OCT dessa vez mostrou uma resolução completa do edema macular. A angiografia com fluoresceína foi feita e confirmou a ausência de vazamento vascular retiniano.
		Srikanta Kumar, Padhy, Rakhi P Dcruz e Anup Kelgaonkar. ⁶	O OCT mostrou presença de alteração hiperrefletiva focal nas camadas plexiforme interna e externa (IPL, OPL) com perda de volume da camada nuclear interna (INL) parafoveal sugestivo de PAMM. Após 01 mês, a AV passou para 20/20 em OD e 20/25 em OE, os níveis de dímero D repetidos normalizaram e o OCT mostrou afinamento do INL com a irregularidade do IPL e OPL além de resolução das manchas de algodão.

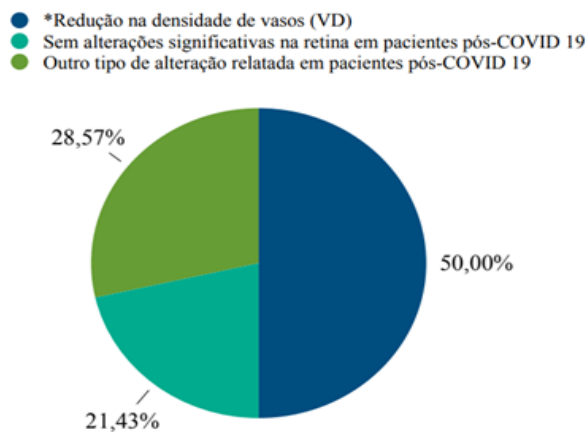
		Mauli Shah, Jyotir-may Biswas. ⁹	Paciente diagnosticado com uma mancha algodono-sa no olho esquerdo secundária à infecção por SARS-CoV2. Depois de 02 meses, a mancha algodonosa desapareceu, fato confirmado por meio de OCT.
--	--	---	---

QUADRO 3: Relatos de caso oriundos da Europa selecionados na pesquisa agrupados de acordo com o país de origem dos Artigos dos pacientes vítimas de COVID 19, publicados entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2022.

Quant	País	Autoria	Casos
03	Turquia	Hatice Kubra Sonmez, Osman Ahmet Polat e Guzel Erkan. ⁵	Uma PAMM afetando SCP, ICP e DCP, provocando efeitos em áreas unilaterais, perifoveais e parafoveais, e alterações eletrofisiológicas nessas regiões que se resolveu espontaneamente.
		Fikret Ucar, Servet Cetinkaya. ⁸	Imagens de FA e OCT e todos os exames confirmam o diagnóstico de OACR após infecção por SARS-CoV-2. Posteriormente, após 03 meses, o FO mostrou que o edema retiniano e a imagem da "mancha vermelho-cereja" estavam ausentes. O OCT revelou uma diminuição na refletividade e espessura das camadas internas da retina e atrofia localizada da retina neurosensorial.
		Cemal Ozsaygılı, Nurettin Bayram, Hakan Ozdemir. ¹⁰	Oclusão da Artéria Ciliarretiniana com PAMM associada a COVID-19. Na angiofluoresceinografia (FA), o enchimento lento da CILRA envolvida se prolongou até a fase venosa tardia; no entanto, não houve êmbolo clinicamente visível. Na terceira semana após o fim da doença, o OCT não revelou alteração significativa na lesão PAMM, e o atraso de perfusão permaneceu na área CILRA na FA.
01	França	D. Stanescu-Segall, J. Zarka, A. Pedinielli, A. Gaudric, B. Bodaghi, e S. Touhami. ¹¹	Maculopatia cistóide bilateral durante infecção do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). O OCT revelou a presença de fluido intraretiniano e sub-retiniano sem extravasamento na FA, sugestivo de barreira hematorretiniana (BRB) intacta. Após duas semanas, a visão era de 20/20 bilateralmente e ambos os FO mostrou uma restauração completa da anatomia macular com OCT mostrando anatomia foveal normal.

Dos 14 (60,87%) Artigos Originais, lançados entre janeiro de 2020 e fevereiro de 2022, que abordavam alterações significativas na retina em pacientes pós-COVID 19, 07 (50%) aferem a presença de uma redução na Densidade de Vasos (VD) em algum setor do plexo capilar superficial da retina (SCP) e/ou do plexo

capilar profundo (DCP), no grupo exposto ao vírus, em comparação ao grupo controle (FIGURA 3).^{1, 12, 13, 14, 15, 16, 17}



* Redução na densidade de vasos (VD) em algum setor do plexo capilar superficial da retina (SCP) e/ou do plexo capilar profundo (DCP).

FIGURA 3: gráfico ilustrativo mostrando os resultados dos artigos originais selecionados na pesquisa.

Outros 04 (28,57%) trabalhos originais da amostra relataram a presença de outras variações na retina dos participantes do grupo pós-COVID 19, comparados ao grupo não acometido, diferenças de diminuição da VD em algum setor do SCP e/ou do DCP^{2, 18, 19, 20}.

Em contrapartida, os 03 (21,43%) estudos restantes não acharam nenhuma alteração significativa na retina dos indivíduos, após a fase aguda da infecção, e em dois destes os parâmetros estruturais do OCT resultaram inalterados ou não diferiram significativamente^{21, 22, 23}.

Sem alterações significativas na Retina dos indivíduos após a fase aguda

Os resultados de Savastano et al.²¹ não encontraram diferenças significativas nem no OCT nem OCTA na densidade e perfusão de SCP ou DCP entre as duas populações analisadas 1 mês após a alta hospitalar. Além

disso, tanto a Área de Zona Avascular Foveal (FAZ), quanto o perímetro de FAZ foram semelhantes. Dessa forma, o estudo sugeriu nenhum ou mínimo envolvimento vascular da retina por SARS-CoV-2.²¹

Mesmo não atestando alterações na retina, após a recuperação do COVID 19, Savastano et al.²¹ relataram a presença de hemorragias retinianas em 9% dos participantes, manchas algodinosas em 7%, veias dilatadas em 28% e vasos tortuosos em 13% dos pacientes, durante a fase aguda da doença. Um fato importante citado é que o estudo contou, em sua maioria, com pacientes acometidos por uma forma leve da doença (com baixa prevalência de complicações como internações em UTI).²¹

Bypareddy et al.²² também não encontraram alterações no exame de fundo de olho dignas de nota em sua amostra de casos leves a moderados de COVID 19, exceto por uma única hemorragia em um olho de um paciente que não apresentava

nenhuma doença/comorbidade sistêmica ou parâmetros sanguíneos alterados e que, portanto, concluiu ser um achado que poderia não estar relacionada ao COVID, sendo assim uma coincidência.

O terceiro e último trabalho da amostra que vai de encontro a maioria dos artigos, que tiveram achados significativos pós-Coronavírus SARS-CoV-2, foi fruto de uma análise realizada em indivíduos, após um período de 14 a 60 dias do início do primeiro sintoma e incluía pessoas que não necessitaram de cuidados intensivos ou hospitalização, anticoagulantes e não tinham doenças crônicas para, de acordo com os autores Müge e Kobat²³, eliminar os fatores de confusão. Eles observaram uma diminuição mínima nas espessuras da fóvea central e coroide em pacientes com COVID-19, porém isso não foi estatisticamente relevante comparado ao grupo controle.²³

Com redução na Densidade de Vasos (VD) em algum setor da Retina

Todavia, 07 (50%) dos artigos originais tiveram resultados análogos ao concluir que havia VD baixa em alguns setores da retina na camada de vasos superficial (SF) e/ou profunda na população de recuperados do vírus SARS-CoV-2. ^{1, 12, 13, 14, 15, 16, 17} Hazar et al.¹², por meio do OCTA, descreveram as densidades vasculares maculares baixas no quadrante superior e no hemi-quadrante superior, tanto da retina parafoveal superficial, quanto no plexo capilar profundo. Em adicional, eles encontraram que o SF do quadrante inferior também foi significativamente modificado.¹² Porém, o SF FAZ e o FAZ profundo não divergiram quando pareados com controles saudáveis.¹²

Mais dois trabalhos feitos na Espanha, com autores em comum, assentiram nessa diminuição.^{1,13} O primeiro focou em pacientes com D-dímero elevado, durante a fase aguda

do Coronavírus, e relatou nesses casos uma menor densidade de vasos maculares e perfusão em certos parâmetros da OCTA, mesmo após a resolução da doença.¹ Guemes-Villahoz et al.¹ argumentaram que esses valores elevados de D-Dímero, associados a diminuição da densidade e perfusão vascular da retina, aumentariam as chances de encontrar danos vasculares até em outros locais do corpo além dos olhos.

No segundo artigo, Guemes-Villahoz et al.¹³ destacaram o histórico de tromboembolismo (TE), porém, não foram computadas diferenças na microvasculatura retiniana entre os pacientes com COVID-19 que tiveram histórico de TE e os que não tiveram. De toda forma, eles mostraram uma diminuição da densidade dos vasos da retina e perfusão em comparação com grupos saudáveis até 03 meses, depois do ápice da enfermidade.¹³

Mais outros 4 estudos encontraram resultados similares, em um deles houve não só uma redução em todos os setores na VD do SCP e do DCP, como também uma VD reduzida nos capilares peripapilares radiais (RPC) em comparação com aqueles em indivíduos saudáveis, após 1 mês do adoecimento pelo vírus.¹⁴ Eles concluíram que esses dados do OCTA podem ser justificados pelos vários mecanismos patogênicos ligados à infecção por SARS-CoV-2 como a microangiopatia tromboinflamatória e a falha da enzima conversora de angiotensina ^{2,14}.

Sabe-se que o corpo ciliar, a coróide, a retina e o epitélio pigmentar da retina têm níveis significativos de receptores ACE2 (da sigla em inglês: angiotensin-converting enzyme 2).¹⁴ Dessa forma, eles estipularam que o Coronavírus pode causar danos microvasculares aos vasos coroidais e retiniais ao mesmo tempo.¹⁴

Outro achado desse estudo foi que a Camada de Fibras Nervosas da Retina (RNFL), da sigla em inglês: Retinal nerve fiber layer, foi vista reduzida no grupo COVID-19 em comparação com os controles. Os autores desse artigo argumentaram que a microangiopatia trombótica, associada à COVID-19, pode ter lesionado a perfusão vascular ao SCP e RPC, gerando a interferência no fluxo axoplasmático e posterior perda estrutural da retina.¹⁴

Na Turquia, duas outras pesquisas mostraram menor VD no SCP e no DCP, no caso em questão na região parafoveal em comparação com os controles.^{15,16} Em uma delas, os pacientes com história recente de COVID-19 revelaram menor VD no SCP parafoveal nos quadrantes superior e nasal e menor VD no DCP parafoveal nos 4 quadrantes. Porém, foi visto também valores da área de fluxo coriocapilar (CC) maiores nesse grupo. A resposta do estudo foi que esse aumento do fluxo CC se deve a uma resposta vasodilatadora consequente à hipóxia provocada pela isquemia da coróide, responsável por suprir as camadas externas da retina.¹⁵

Na outra pesquisa, Abrishami et al.¹⁶ encontraram o VD do SCP e do DCP das regiões parafoveal do grupo COVID significativamente menores, assim como nas regiões foveal. Embora a área FAZ tenha sido maior na coorte COVID, esse dado não foi estatisticamente relevante no estudo. Eles implicaram que estes pacientes recuperados do COVID-19 tinham alterações na microvasculatura da retina e logo podem estar em risco de complicações vasculares, nesta área.¹⁶

Por fim, um trabalho analisou participantes no início, 1 e 3 meses após a infecção pelo COVID-19, nos quais revelou valores médios de SCP VD macular e DCP VD diminuídos significativamente nas regiões perifoveal e parafoveal e constatou que

essa diminuição da VD foi progressiva nas medidas de acompanhamento.¹⁷ Os autores enumeraram possíveis razões para justificar essas alterações ao longo de 3 meses, sendo elas: invasão direta persistente do vírus, alterações microvasculares persistentes e sequelas da inflamação a médio prazo.¹⁷

Com alterações diferentes de diminuição da VD na Retina de pacientes pós-COVID-19

Terminando a análise dos artigos originais, os 04 (28,57%) restantes relataram alterações na retina de pacientes pós-COVID-19, porém tiveram resultados diferentes de diminuição da VD.^{2, 18, 19, 20} Invernizzi et al.² observaram que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 poderia induzir infartos microvasculares e dilatação das principais artérias e veias na vasculatura da retina, durante a fase aguda da doença. Entretanto, foi visto que a maioria dessas mudanças desapareceu seis meses depois da resolução da doença. Os autores então sugeriram uma possível relação desses efeitos transitórios com o estado inflamatório generalizado e pró-coagulante comum na COVID-19 aguda.²

O diferencial nesse caso foi, referido pelos pesquisadores, foi que em pacientes, que sofreram de COVID-19 grave, o Diâmetro Médio das Artérias (MAD) e o Diâmetro Médio das Veias (MVD) se manteve superior em comparação com os não expostos, mesmo após seis meses de cessação desse estado inflamatório generalizado, apontando assim para um provável dano estrutural irreversível.² Na conclusão, eles expressaram que esses possíveis danos vasculares de longa duração em pacientes pós-COVID-19 grave devem ser melhor investigados no futuro devido a possibilidade de impacto na perfusão e função dos tecidos.²

Indo em contrapartida com os outros 07 (50%) trabalhos, encontrados na amostra,

um estudo na Alemanha identificou um aumento na VD parafoveal no SCP em indivíduos na fase tardia de recuperação do COVID-19 em comparação com controles saudáveis.¹⁸ O próprio artigo relata possíveis causas para essa contradição dos seus resultados com o de outros estudos já feitos. De acordo com eles, a inflamação e isquemia provocadas pela invasão do vírus na fase de recuperação precoce poderiam levar a um mecanismo compensatório destinado a proteger a área macular, durante a fase de recuperação tardia, culminando em um aumento da VD parafoveal no SCP.¹⁸

Mesmo o VD nas seções restantes deste estudo tendo sido menor no grupo exposto, essa diferença não foi estatisticamente significativa.¹⁸ Os autores especularam que o fato de a amostra ter tido apenas pessoas com COVID-19 leve justificaria esses valores baixos, mas não significativos, de VD.¹⁸

Por último, os dois artigos originais restantes revelaram outras alterações em pacientes recuperados de COVID 19, porém não especificamente na microvasculatura da retina.^{19,20} Em ambos foram encontradas alterações na espessura de alguma camada da retina.^{19,20} Em um deles foi visto que a espessura do quadrante superior externo da camada plexiforme interna de células ganglionares macular (GCIPL) e camada nuclear interna (INL) foi reduzida em pacientes com cefaleia (62,5%), em comparação com

indivíduos sem cefaleia durante a doença.¹⁹

Um sintoma analisado por eles foi a dor ocular em que se observou que os pacientes com essa queixa tinham o quadrante temporal externo da camada das fibras nervosas da retina (CFNR) macular e setores superonasal e inferotemporal da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (RNFLp) mais finos em comparação aos pacientes sem dor ocular.¹⁹

Os pesquisadores teorizaram que uma diminuição da densidade de vasos do plexo capilar superficial e profundo, após a infecção por COVID-19, poderia explicar essas alterações de espessura mais proeminentes nas camadas internas da retina enquanto as bandas externas da retina permanecem preservadas.¹⁹

No outro estudo, as espessuras da CFNR peripapilar foram significativamente maiores em todos os setores na fase ativa da doença em comparação com o período pós recuperação e com os controles saudáveis, assim como a espessura coroidal média foi significativamente maior, porém a vascularização coroidal foi significativamente menor, durante a infecção por COVID 19.²⁰ A explicação dos resultados propostos seria um edema do estroma coroidal, associado ao estreitamento dos lúmens dos vasos coroides, provocados pela inflamação das células endoteliais coróides e o espessamento da parede dos vasos coróides.²⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão em tom descritivo sobre o efeito do COVID-19 na Retina pôde aprofundar a compreensão atual do tema. As lacunas persistentes sobre a relação do vírus com os problemas oftalmológicos retinianos

serão preenchidas. Contudo, já se observa que as evidências apontam que o SARS-CoV-2 pode, a longo prazo, afetar as camadas internas e externas da retina. Com novos ensaios, espera-se poder avaliar melhor se

há de fato danos permanentes na retina em pacientes pós COVID-19.

Visto que muitos trabalhos já retrataram existir essa relação, é importante

estimular mais pesquisas sobre o tema, para assim podermos tratar mais facilmente as complicações oftalmológicas desta doença e impedir o seu desenvolvimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, et al. Reduced retinal vessel density in COVID-19 patients and elevated D-dimer levels during the acute phase of the infection. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(11):541-546. doi:10.1016/j.medcli.2020.12.006
2. Invernizzi A, Schiuma M, Parrulli S, et al. Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):19373. Published 2021 Sep 29. doi:10.1038/s41598-021-98873-1
3. Walinjar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(11):2572-2574. doi:10.4103/ijo.IJO_2575_20
4. Venkatesh R, Reddy NG, Agrawal S, Pereira A. COVID-19-associated central retinal vein occlusion treated with oral aspirin. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e242987. Published 2021 May 19. doi:10.1136/bcr-2021-242987
5. Sonmez HK, Polat OA, Erkan G. Inner retinal layer ischemia and vision loss after COVID-19 infection: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;35:102406. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102406
6. Padhy SK, Dcruz RP, Kelgaonkar A. Paracentral acute middle maculopathy following SARS-CoV-2 infection: the D-dimer hypothesis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e242043. Published 2021 Mar 4. doi:10.1136/bcr-2021-242043
7. Ortiz-Egea JM, Ruiz-Medrano J, Ruiz-Moreno JM. Retinal imaging study diagnoses in COVID-19: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):15. Published 2021 Jan 15. doi:10.1186/s13256-020-02620-5
8. Ucar F, Cetinkaya S. Central retinal artery occlusion in a patient who contracted COVID-19 and review of similar cases. *BMJ Case Rep*. 2021;14(7):e244181. Published 2021 Jul 27. doi:10.1136/bcr-2021-244181
9. Shah M, Biswas J. Serial swept source optical coherence tomography of a cotton wool spot following SARS CoV2 infection. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(10):2867-2868. doi:10.4103/ijo.IJO_947_21
10. Ozsaygılı C, Bayram N, Ozdemir H. Cilioretinal artery occlusion with paracentral acute middle maculopathy associated with COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(7):1956-1959. doi:10.4103/ijo.IJO_563_21
11. Stanescu-Segall D, Zarka J, Pedinielli A, Gaudric A, Bodaghi B, Touhami S. Bilateral cystoid maculopathy as first manifestation of SARS-CoV-2 infection. *J Fr Ophtalmol*. 2021;44(5):e249-e251. doi:10.1016/j.jfo.2021.03.001

12. Hazar L, Karahan M, Vural E, et al. Macular vessel density in patients recovered from COVID 19. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;34:102267. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102267
13. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, et al. Reduced macular vessel density in COVID-19 patients with and without associated thrombotic events using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(8):2243-2249. doi:10.1007/s00417-021-05186-0
14. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2021;227:182-190. doi:10.1016/j.ajo.2021.03.015
15. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. *Can J Ophthalmol.* 2021;56(2):83-87. doi:10.1016/j.cjco.2020.12.021
16. Abrishami M, Emamverdian Z, Shoeibi N, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. *Can J Ophthalmol.* 2021;56(1):24-30. doi:10.1016/j.cjco.2020.11.006
17. Abrishami M, Hassanpour K, Hosseini S, et al. Macular vessel density reduction in patients recovered from COVID-19: a longitudinal optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(3):771-779. doi:10.1007/s00417-021-05429-0
18. Aydemir E, Aydemir GA, Atesoglu HI, Goker YS, Ozcelik KC, Kiziltoprak H. The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Retinal Microcirculation in Human Subjects. *Auswirkungen der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) auf die retinale Mikrozirkulation bei Menschen. Klin Monbl Augenheilkd.* 2021;238(12):1305-1311. doi:10.1055/a-1579-0805
19. Dag Seker E, Erbahceci Timur IE. COVID-19: more than a respiratory virus, an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol.* 2021;41(11):3815-3824. doi:10.1007/s10792-021-01952-5
20. Bayram N, Gundogan M, Ozsaygılı C, Adelman RA. Posterior ocular structural and vascular alterations in severe COVID-19 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(3):993-1004. doi:10.1007/s00417-021-05420-9
21. Savastano MC, Gambini G, Cozzupoli GM, et al. Retinal capillary involvement in early post-COVID-19 patients: a healthy controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(8):2157-2165. doi:10.1007/s00417-020-05070-3
22. Bypareddy R, Rathod BLS, Shilpa YD, et al. Fundus evaluation in COVID-19 positives with non-severe disease. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(5):1271-1274. doi:10.4103/ijo.IJO_3227_20
23. Firat M, Kobat S. How are central foveal and choroidal thickness affected in patients with mild COVID-19 infection?. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021;21(6):782-786. Published 2021 Dec 1. doi:10.17305/bjbm.2021.5840