

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

**VINÍCIUS PEREIRA BARBOSA ALMEIDA**

**ALTERAÇÕES OCULARES EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO  
VÍRUS DA HEPATITE C**

São Luís

2018

VINÍCIUS PEREIRA BARBOSA ALMEIDA

**ALTERAÇÕES OCULARES EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO  
VÍRUS DA HEPATITE C**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

**Orientador:** Prof. Dr. Romero Henrique Carvalho Bertrand

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Pereira Barbosa Almeida, Vinícius.

Alterações oculares em portadores da infecção crônica  
pelo vírus da Hepatite C / Vinícius Pereira Barbosa  
Almeida. - 2018.

38 p.

Orientador(a): Romero Henrique Carvalho Bertrand.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,  
São Luís, MA, 2018.

1. Alterações oculares. 2. Hepatite C. 3. Infecção.  
4. Olho. 5. Superfície ocular. I. Henrique Carvalho  
Bertrand, Romero. II. Título.

VINÍCIUS PEREIRA BARBOSA ALMEIDA

**ALTERAÇÕES OCULARES EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO  
VÍRUS DA HEPATITE C**

Aprovado em / /

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dr. Romero Henrique Carvalho Bertrand (Orientador)**

Doutor em Oftalmologia  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Adriana Leite Xavier Bertrand**

Doutora em Oftalmologia  
Centro Universitário do Maranhão

---

**Prof. Esp. José Anselmo dos Reis Freitas Filho**

Especialista em Oftalmologia  
Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Sebastião Barreto de Brito Filho**

Especialista em Cirurgia Vascular  
Universidade Federal do Maranhão

## **AGRADECIMENTOS**

À **Deus**, que me deu a vida e, através da fé, a força necessária para enfrentar os obstáculos da vida acadêmica e buscar me desenvolver como um ser humano melhor, para mim e para o próximo.

À minha mãe, **Conceição de Fátima Pereira Almeida**, que desde criança foi meu grande exemplo de esforço, dedicação e amor, sendo minha eterna incentivadora na busca pelo conhecimento. Graças à ela eu sei o que é o amor incondicional. À ela devo todos os meus objetivos alcançados.

Ao meu pai, **Thucydides de Jesus Barbosa Almeida**, meu grande exemplo de hombridade, inteligência e carisma. A pessoa que me fez ter gosto pela leitura e torcer pelo “único time tricolor do mundo”, o Fluminense. Obrigado pelo seu amor, ao senhor devo o homem que me tornei.

Ao meu irmão, **José de Ribamar Moreira Almeida Neto**, um segundo pai, tendo enorme preocupação e zelo comigo, principalmente durante a nossa infância. Obrigado pelo companheirismo, pela amizade e pelo amor fraternal

Às minhas **avós**, bases da minha família e que sempre me acompanharam e incentivaram, servindo de grande abrigo nos momentos de aflição.

Ao meu orientador, **Romero Henrique Carvalho Bertrand**, que foi um exemplo, durante a minha formação acadêmica, de médico humano e de relação médico-paciente de excelente qualidade. Obrigado pela oportunidade de fazer parte desta pesquisa.

Aos meus amigos de faculdade e vida, em especial àqueles que estiveram juntos comigo em grande parte dessa caminhada acadêmica, **Elizeu Bruno, Marcus Antonio, Maria Eduarda, Romulo Sérgio e Thais Gomes**. Obrigado, vocês tornaram tudo mais fácil.

À **Atlética MATRACA**, que eu tive a honra de contribuir como diretor e atleta, cultivando amizades que ficarão por toda vida. Instituição essa, que valoriza o esporte como meio de integração social, contribuindo para a saúde física e mental dos estudantes de medicina da UFMA.

À **Universidade Federal do Maranhão** e a todos os **funcionários e professores** que possibilitaram a realização de cada passo dessa pesquisa e da minha graduação.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição dos sintomas oculares em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís (MA), 2013.....	16
<b>Tabela 2</b>	Exames de avaliação de superfície ocular para pesquisa de olho seco em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís (MA), 2013.....	17
<b>Tabela 3</b>	Avaliação da estesiometria em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís (MA), 2013.....	18
<b>Tabela 4</b>	Distribuição da tonometria em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís (MA), 2013.....	18
<b>Tabela 5</b>	Presença de retinopatia em pacientes com hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís (MA), 2013.....	19

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>HCV</b>	Hepatite C
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>HCV-RNA</b>	Ácido ribonucleico do vírus C da hepatite
<b>HU-UFMA</b>	Hospital Universitário Universidade Federal do Maranhão
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OSDI</b>	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
<b>TRFL</b>	Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	METODOLOGIA.....	13
3	RESULTADOS.....	16
4	DISCUSSÃO.....	20
4	CONCLUSÃO.....	23
	REFERÊNCIAS.....	24
	ANEXO A – REGRAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA (RBO).....	29
	ANEXO B - DECLARAÇÃO DOS AUTORES .....	37

## **ARTIGO**

**Título original:** ALTERAÇÕES OCULARES EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C

*Título original em inglês: EYE CHANGES IN CARRIERS OF CHRONIC INFECTION BY HEPATITIS C VIRUS*

### **Autores:**

Romero Henrique Carvalho Bertrand<sup>1</sup>, Vinícius Pereira Barbosa Almeida<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina II, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

<sup>2</sup> Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

**Instituição de realização:** Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

**Autor correspondente:** Romero Henrique Carvalho Bertrand, Rua Parnaíba nº 01 - Condomínio Casa do Morro, apto 1400 MR – Ponta do Farol – CEP 65075839, tel.: (98)991121896, e-mail: romerobertrand@uol.com.br.

**Fontes de auxílio à pesquisa:** sem instituição de fomento.

## **DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE CONFLITOS DE INTERESSE**

Eu, Romero Henrique Carvalho Bertrand, autor responsável pelo manuscrito “ALTERAÇÕES OCULARES EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C”, declaro que nenhum dos autores deste estudo possui qualquer tipo de interesse que configurem o chamado Conflito de Interesse.

Em anexo os devidos Formulários para Declaração de Conflitos de Interesse.

## RESUMOS E DESCRITORES

### Resumo

**Objetivo:** Identificar alterações oftalmológicas em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (HCV). **Métodos:** Estudo transversal analítico onde foram avaliados portadores da infecção crônica pelo HCV virgens de tratamento e pacientes com anti-HCV negativos atendidos em um ambulatório de gastroenterologia. Todos foram submetidos ao exame oftalmológico completo, identificados sexo, idade e realizado um interrogatório dirigido aos principais sinais e sintomas relacionados à doença ocular. Foram também realizados os testes de ruptura lacrimal, de Schirmer I e de sensibilidade corneana. **Resultados:** Foram avaliados 70 portadores do HCV e 60 indivíduos do grupo controle. As médias de idade foram respectivamente 54 anos  $\pm$ 11 anos e 55 anos  $\pm$ 10 anos ( $p = 0.76$ ). Os sintomas oculares de fotofobia ( $p < 0.001$ ), prurido ( $p = 0.004$ ), lacrimejamento ( $p < 0.001$ ), queixa de baixa da acuidade visual ( $p < 0.001$ ), sensação de corpo estranho ( $p = 0.01$ ), olho vermelho ( $p < 0.001$ ), ardor ( $p < 0.001$ ) e sensação de olho seco ( $p < 0.001$ ) foram mais frequentes entre os portadores do HCV. Alteração no teste de ruptura do filme lacrimal ocorreu em 87% dos casos de HCV positivo, contra 33% no grupo controle ( $p < 0.001$ ) e o teste de Schirmer foi alterado em 48% e 8,3%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). A sensibilidade corneana retardada foi maior no grupo do estudo ( $p < 0.001$ ). Alterações de fundo de olho foram mais evidenciadas em pacientes com HCV ( $p < 0.001$ ). Outras alterações oftalmológicas encontradas, como alterações na íris, alterações na córnea, alterações da conjuntiva, glaucoma e catarata não apresentaram diferenças entre os grupos. **Conclusão:** Pacientes portadores de Hepatite C mostraram frequência elevada de alterações e sintomas relacionados à superfície ocular. Tal achado reforça a necessidade de incluir a infecção pelo HPV no diagnóstico diferencial dos pacientes com alterações oculares, e desta forma, contribuir para o diagnóstico precoce da infecção.

**Palavras-chave:** infecção, hepatite C, olho, alterações oculares, superfície ocular.

## ABSTRACT E KEYWORDS

### Abstract

**Objective:** To identify ophthalmological changes in patients infected with hepatitis C virus (HCV). **Methods:** An analytical cross-sectional study where patients with chronic HCV infection and treatment with anti-HCV negative patients treated at an outpatient gastroenterology clinic were evaluated. All of them underwent a complete ophthalmological examination, identified sex, age and an interrogation directed to the main signs and symptoms related to ocular disease. Tear rupture, Schirmer I and corneal sensitivity tests were also performed. **Results:** 70 HCV patients and 60 control subjects were evaluated. The mean age was 54 years  $\pm$  11 years and 55 years  $\pm$  10 years ( $p = 0.76$ ). Ocular symptoms of photophobia ( $p < 0.001$ ), pruritus ( $p = 0.004$ ), lacrimation ( $p < 0.001$ ), complaint of low visual acuity ( $p < 0.001$ ), foreign body sensation ( $p = 0.01$ ), red eye ( $p < 0.001$ ), burning ( $p < 0.001$ ) and dry eye sensation ( $p < 0.001$ ) were more frequent among patients with HCV. Alteration in the tear film rupture test occurred in 87% of the cases of HCV positive, compared to 33% in the control group ( $p < 0.001$ ) and the Schirmer test was altered in 48% and 8.3%, respectively ( $p < 0.001$ ). Delayed corneal sensitivity was higher in the study group ( $p < 0.001$ ). Changes in the fundus of the eye were more evident in patients with HCV ( $p < 0.001$ ). Other ophthalmologic alterations, such as changes in the iris, changes in the cornea, changes in the conjunctiva, glaucoma and cataract did not present differences between the groups. **Conclusion:** Patients with hepatitis C showed a high frequency of changes and symptoms related to the ocular surface. This finding reinforces the need to include HPV infection in the differential diagnosis of patients with ocular alterations, and thus contribute to the early diagnosis of infection.

**Key words:** infection, hepatitis C, eye, ocular changes, ocular surface.

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é considerada um grande problema de saúde pública, devido à transmissão através de sangue e fluidos corporais, pela falta de sintomas, pela inexistência de vacinas e pelas limitações e possíveis complicações do seu tratamento<sup>(1)</sup>. A cada ano, cerca de 3 a 4 milhões de pessoas são infectadas por Hepatite C (HCV) no mundo, sendo que a prevalência mundial é de aproximadamente 130 a 170 milhões de indivíduos cronicamente infectados, ocasionando 350 mil óbitos por ano<sup>(2)</sup>. No Brasil, estima-se que 1% a 2% da população, sejam portadoras da hepatite C<sup>(3)</sup>.

O HCV é o maior responsável por doença crônica do fígado<sup>(4,5)</sup> e do carcinoma hepatocelular no mundo ocidental, sendo uma significativa causa de morbidade<sup>(6,7)</sup>. A infecção pelo HCV também pode resultar em várias anormalidades extra-hepáticas, sendo considerada uma doença sistêmica<sup>(8,9,10)</sup>. Dessa forma, o fígado não é o único alvo do vírus, cuja infecção pode levar à disfunções, através de mecanismos imunológicos diversos, em vários outros órgãos<sup>(11)</sup>.

O fato de ser uma doença predominantemente assintomática torna crucial o conhecimento das manifestações extra-hepáticas provenientes da infecção pelo HCV, aumentando a possibilidade de diagnóstico precoce, antes do aparecimento das sequelas mais graves da infecção, como cirrose hepática terminal.

Já foi demonstrada a presença de genes do HCV em tecidos extra-hepáticos em portador de HCV. Por meio de técnicas de PCR, revelou-se o vírus em leucócitos, que podem representar reservatórios desse agente <sup>(12)</sup>.

Pelo menos uma manifestação extra-hepática pode ocorrer em cerca de 38% a 76% de pacientes infectados por HCV, sendo as mais frequentes: crioglobulinemia com suas manifestações (vasculites, púrpura palpável e glomerulonefrites) e desordens da pele como Líquen Plano e Porfíria Cutânea tarda<sup>(12,13)</sup>. Fibrose pulmonar, síndrome de Behcet, poliartrite, fibromialgia, síndrome de Guillain-Barre e púrpura trombocitopênica também tem sido descritos<sup>(14)</sup>.

Na crioglobulinemia, a crioglobulina é depositada em pequenos e médios vasos, levando a um quadro de vasculite sistêmica que pode se manifestar nas

articulações, pele, glomérulos renais, ocasionar quadros de linfoma, alterações na tireoide, diabetes, xerostomia e xerofthalmia <sup>(12,13)</sup>.

Muitas manifestações oculares têm sido descritas<sup>(15)</sup>. Tais alterações, assim como todas as manifestações extra-hepáticas, são atribuídas à ação direta do vírus, ao seu potencial linfoproliferativo e a sua capacidade de desencadear fenômenos imunológicos<sup>(16)</sup>. Apesar de não haver alterações patognomônicas, algumas associações entre a infecção pelo vírus C e várias síndromes oculares tem sido reportadas<sup>(17)</sup>. Além disso, o vírus C já foi isolado na lágrima e no humor vítreo<sup>(18,19,20)</sup>.

No olho, já foi descrito a relação de HCV com uma síndrome de olho seco semelhante a Sjögren, úlcera corneana de Mooren, carcinoma de células escamosas na superfície ocular, retinopatia, episclerite, vasculite da retina, edema macular da retina, úlceras marginais da córnea, além de sequelas mais graves como a neuropatia óptica, a atrofia óptica e casos de cegueira <sup>(21,22,23,24)</sup>.

Dois trabalhos realizados no Brasil, Gomes<sup>(25)</sup> e Zeni<sup>(26)</sup> descreveram alterações oculares em portadores do HCV e detectaram, principalmente, doenças de superfície ocular.

Desse modo, a possibilidade do diagnóstico precoce da infecção, através das manifestações extra-hepáticas, torna real a necessidade de avaliar a ocorrência de manifestações oculares e da infecção pelo HCV em uma amostra de portadores do vírus do estado do Maranhão.

## 2. METODOLOGIA

Estudo transversal analítico com pacientes portadores do HCV (anti-HCV e HCV-RNA positivos) virgens de tratamento atendidos no ambulatório especializado em doenças hepáticas (grupo de estudo) e pacientes anti-HCV negativos atendidos no ambulatório de gastroenterologia geral (grupo controle) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA) de Janeiro a Dezembro de 2013. Foram excluídos dos grupos (estudo e controle): portadores do vírus da Hepatite B (HBV), do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), diabéticos, colagenoses, portadores de hipertensão arterial, usuários de imunossupressores, lentes de contato e colírios que modificassem os resultados dos exames oftalmológicos.

Avaliação oftalmológica completa foi realizada em todos os participantes (grupos de estudo e controle), sempre pelo mesmo examinador, obedecendo a um protocolo pré-determinado que incluía: identificação, sexo, idade, interrogatório dirigido aos principais sinais e sintomas relacionados à doença ocular (dor nos olhos, fotofobia, lacrimejamento, sensação de corpo estranho, prurido, olho vermelho, ardor, sensação de olho seco e de baixa da acuidade visual). Foram realizados os seguintes procedimentos obedecendo esta sequência:

- (1) Avaliação da acuidade visual: realizada pela tabela de Snellen a uma distância padrão de 6 metros, classificada em satisfatória, deficiência visual moderada, deficiência visual grave e cegueira (modelo adotado pela Organização Mundial da Saúde - OMS).
- (2) Aplicação do formulário *Ocular Surface Disease Index* (OSDI): este questionário é um índice para avaliar o grau de ressecamento ocular indicativo de doença de superfície. Avalia os efeitos do olho seco na qualidade de vida, incluindo dor e limitação de performance em atividades diárias. Após análise do formulário avaliado em uma escala de 0-100 e classificado em normal, leve, moderado e severo (Instrumento validado e aprovado pela Food and Drug Administration e pelo *The National Eye Institute*).
- (3) Biomicroscopia: realizado com biomicroscópio (lâmpada de fenda) para avaliar conjuntiva, córnea, íris e cristalino.

- (4) Tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL): definido como o tempo de intervalo entre o ultimo piscar e o aparecimento da primeira estria de ressecamento, analisado após a colocação de 1 gota de colírio de fluoresceína sódica a 1%. Um tempo de intervalo de 10 segundos ou mais foi considerado normal, e um tempo de intervalo menor que 10 segundos considerado instabilidade do filme lacrimal.
- (5) Avaliação da superfície corneana: utilizou-se a coloração da fluoresceína sódica a 1% para detectar a presença de lesões corneanas. Foram classificados em dois grupos: ausência ou presença de ceratite ponteadas.
- (6) Teste de Schirmer I: foi realizado com fitas apropriadas colocadas entre o terço medial e externo do fundo de saco lacrimal para medir a extensão da umidificação. A extensão da umidificação igual ou acima de 10mm foi considerada como normal e recebeu um escore de 0, enquanto a extensão inferior a 10mm recebeu um escore de 1.
- (7) Estesiometria: avaliado pelo estesiômetro de Cochet e Bonnet. Foi realizado em ambos os olhos de todos os pacientes pelo mesmo pesquisador. Foram classificados em 3 grupos: sensibilidade imediata, sensibilidade retardada e sensibilidade ausente.
- (8) Tonometria: A medida da pressão intra-ocular foi realizada com tonômetro de aplanção de Goldmann (Haag-Streit), método de aplanção com uso de anestesia tópica medido em mmHg. Considerada pressão intra-ocular normal até a medida de 20mmHg e alterada a partir de 21mmHg.
- (9) Oftalmoscopia: o exame do segmento posterior foi realizado por oftalmoscopia direta (oftalmoscópio monocular) e oftalmoscopia indireta (oftalmoscópio binocular indireto); definida como normal ou portador de retinopatia (hemorragias, exsudatos, edema e áreas de isquemia)

Foi considerado portador de olho seco o paciente que apresentava alteração em um dos testes utilizados para avaliação da superfície ocular (Testes 2, 4, 5 e 6).

As variáveis nominais foram apresentadas como frequência absoluta (N) e frequência relativa (%) e as variáveis numéricas foram apresentadas como médias e desvios-padrão. A análise estatística entre variáveis nominais foi feita pelo teste do Qui-quadrado e das variáveis numéricas com o teste t de Student. Foi utilizado o

SPSS versão 20.0. Considerou-se significativo o  $p < 0,05$ . O presente estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (Processo nº 5938/2009). Para atender as exigências éticas e científicas fundamentais os participantes desta pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3. RESULTADOS

Foram avaliados 70 portadores de hepatite C e 60 pacientes no grupo controle. A média de idade do grupo portador de HCV foi de 54 anos  $\pm$ 11 anos e o controle foi de 55 anos  $\pm$ 10 anos ( $p=0.76$ ). Entre os portadores do HCV havia 22 mulheres (27%), e entre os controles estas eram 27 (38%), ( $p=0.82$ ).

Os sintomas oculares de fotofobia, lacrimejamento, queixa de baixa da acuidade visual, sensação de corpo estranho, prurido, olho vermelho, ardor e sensação de olho seco foram mais frequentes entre os portadores do HCV (Tabela 1).

<b>Sintomas oculares</b>	<b>Controle N (%)</b>	<b>HCV N (%)</b>	<b>P valor</b>
<b>Fotofobia*</b>	<b>0 (0)</b>	<b>16 (23)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dor</b>	<b>1 (2)</b>	<b>3 (4)</b>	<b>0,389</b>
<b>Lacrimejamento*</b>	<b>6 (10)</b>	<b>26 (37)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Baixa da acuidade visual*</b>	<b>5 (8)</b>	<b>42 (60)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sensação de corpo estranho*</b>	<b>14 (23)</b>	<b>30 (43)</b>	<b>0,019</b>
<b>Prurido*</b>	<b>20 (33)</b>	<b>41 (58)</b>	<b>0,004</b>
<b>Olho vermelho*</b>	<b>13 (22)</b>	<b>40 (57)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ardor*</b>	<b>26 (43)</b>	<b>61 (87)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sensação de Olho seco*</b>	<b>2 (3)</b>	<b>22 (31)</b>	<b>&lt;0.001</b>

**Tabela 1. Distribuição dos sintomas oculares em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luis (MA), 2013. (\*) Representa significância estatística ( $p<0,05$ ).**

Entre os testes para pesquisa de olho seco, a maioria foi mais freqüentemente alterada entre os portadores do HCV ( $p < 0.001$ ) (Tabela 2). No TRFL ocorreu em 87,1% dos casos de HCV positivo enquanto no grupo controle ocorreu em 33,3%. O teste de Schirmer foi alterado em 48,6% do grupo com hepatite C enquanto no HCV negativo foi de 8,3% e o OSDI foi classificado como moderado em 47% dos pacientes com HCV e em apenas 5% dos pacientes do grupo controle. Entretanto ao se avaliarem alterações da superfície corneana não houve diferença significativa ( $p = 0.82$ ) entre os grupos estudados quanto à presença de ceratite ponteada.

Testes para pesquisa de olho seco	Controle N (%)	HCV N (%)	P valor
<b>TRFL alterado*</b>			
Olho direito	20 (33)	61 (87)	<0.001
Olho Esquerdo	20 (33)	61 (87)	<0.001
<b>Teste de Schirmer I alterado*</b>			
Olho direito	5 (8)	34 (48)	<0.001
Olho Esquerdo	5 (8)	34 (48)	<0.001
<b>OSDI*</b>			
Normal	33 (55)	6 (8)	
Leve	24 (40)	31 (44)	
Moderado	3 (5)	33 (47)	
<b>Avaliação da superfície corneana</b>			
Ceratite Ponteada	4 (6.7)	4 (5.7)	0.82

**Tabela 2. Exames de avaliação de superfície ocular para pesquisa de olho seco em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luis (MA), 2013.** (\*) Representa significância estatística ( $p < 0,05$ ). TRFL= tempo de ruptura do filme lacrimal, OSDI= *ocular surface disease index*

Quando se refere à estesiometria observou-se que os portadores de HCV apresentaram mais frequentemente sensibilidade corneana alterada (retardada e ausente) quando comparada ao grupo controle (Tabela 3).

<b>Estesiometria</b>	<b>Controle</b>	<b>HCV</b>	<b>P valor</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Imediata</b>	<b>55 (91)</b>	<b>25 (35)</b>	
<b>Retardada*</b>	<b>5 (8)</b>	<b>43 (61)</b>	
<b>Ausente*</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (3)</b>	

**Tabela 3 – Avaliação da estesiometria em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luis (MA), 2013. (\*)** Representa significância estatística ( $p < 0,05$ ).

Não houve diferenças entre as medidas da pressão intra-ocular entre portadores do HCV e controles ( $p = 0.77$ ) (Tabela 4).

<b>Pressão intra-ocular</b>	<b>Hepatite C</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>P valor</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Normal</b>	<b>45 (64,3)</b>	<b>40 (66,7)</b>	<b>0.77</b>
<b>Alterada</b>	<b>25 (35,7)</b>	<b>20 (33,3)</b>	

**Tabela 4. Distribuição da tonometria em pacientes com e sem hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luis (MA), 2013. (\*)** Representa significância estatística ( $p < 0,05$ ).

Ao se avaliar a presença de retinopatia ao exame de oftalmoscopia, esta foi mais freqüente entre os portadores do HCV ( $p = 0.001$ ) (Tabela 5).

<b>Retinopatia</b>	<b>Hepatite C</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>P valor</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Ausente</b>	<b>54 (77,1)</b>	<b>58 (96,7)</b>	
<b>Presente</b>	<b>16 (22,9)</b>	<b>02 (3,3)</b>	<b>0,001</b>

**Tabela 5. Presença de retinopatia em pacientes com hepatite C, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luis (MA), 2013. (\*) Representa significância estatística ( $p < 0,05$ ).**

Não houve diferença significativa entre os grupos HCV e controles quanto a alterações da acuidade visual (12,9% e 3,3%  $p=0.052$ ), da conjuntiva (27,1% e 16,7%  $p=0.32$ ), da íris (2,8% e 1,7%  $p=0.64$ ) e do cristalino (57,2% e 46,7%  $p=0.23$ ).

#### 4. DISCUSSÃO

Este estudo, envolvendo uma amostra de portadores do HCV virgens de tratamento (grupo de estudo) e uma amostra de pessoas sem a infecção (grupo controle), mostrou que algumas alterações oftalmológicas são mais freqüentes entre os primeiros.

Houve uma maior freqüência da maioria dos sintomas oculares analisados (fotofobia, lacrimejamento, queixa de baixa da acuidade visual, sensação de corpo estranho, prurido, olho vermelho, ardor e sensação de olho seco) entre os portadores do HCV ( $p < 0.05$ ). Apenas a queixa de dor ocular não se mostrou diferente entre os dois grupos ( $p = 0.38$ ). No trabalho de Jacobi<sup>(20)</sup>, os mesmos sinais e sintomas foram analisados e apresentaram resultados similares ao encontrados neste estudo. A presença desses sintomas sugere comprometimento da superfície ocular<sup>(23)</sup>. Este achado coincide com relatos da literatura em que vários estudos mostram associação do HCV com manifestações que apontam alterações da superfície ocular<sup>(27,28,29,30)</sup>.

As manifestações de alteração da superfície ocular mais freqüentemente descritas são a síndrome do olho seco. O olho seco é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que causa sintomas de desconforto e alterações visuais com potencial de dano à superfície ocular. Associa-se ao aumento da osmolaridade do filme lacrimal e à inflamação da superfície ocular<sup>(31,32)</sup>.

O diagnóstico do olho seco é feito com aplicação do questionário de sintomas como o OSDI, medida do tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL) e Teste de Schirmer. A alteração do TRFL sugere o olho seco evaporativo e a alteração do Teste de Schirmer sugere olho seco por diminuição da produção lacrimal<sup>(33)</sup>.

No presente trabalho os três testes diagnósticos principais para identificação de olho seco tiveram alterações significativas ( $p < 0.001$ ) no grupo de paciente com HCV quando comparado ao grupo controle. Estes resultados nos testes específicos para olho seco confirmam a impressão obtida na avaliação dos sintomas oculares descritas anteriormente. Tal resultado foi o mesmo encontrado por Gumus<sup>(29)</sup> ao analisar pacientes com HCV sem tratamento, utilizando os mesmos testes e os mesmos parâmetros.

Dois trabalhos realizados no Brasil também reforçaram a predominância nas alterações de superfície ocular<sup>(25,26)</sup> e detectaram doença de superfície em pelo

menos um dos olhos em pacientes infectados. No estudo de Gomes<sup>(25)</sup> foram detectadas elevadas freqüências de doenças de superfície ocular no grupo portador de HCV tanto pelo TRFL quanto pela estesiometria com  $p < 0.001$ , similares aos resultados aqui encontrados. O estudo de Zeni<sup>(26)</sup>, que também analisou anormalidades de superfície em pacientes com HCV sem tratamento, através da realização de um exame oftalmológico completo, demonstrou alteração significativa no TRFL e no Teste de Schirmer também coincidindo com os resultados encontrados no presente trabalho. Este último estudo encontrou alteração da tonometria no grupo HCV, diferindo do resultado aqui encontrado onde não houve diferenças entre os grupos.

Embora a córnea e episclera sejam suscetíveis às alterações de doenças inflamatórias sistêmicas, devido às características locais, como hipervascularização, grande quantidade de células produtoras de imunoglobulinas (IgM) e complemento C1, que favorece a formação de complexo imune<sup>(34)</sup>, ambos os trabalhos, corroborando com o presente resultado, falharam em evidenciar presença de ceratite ponteada no teste de avaliação da superfície corneana.

Conforme já demonstrado em estudos, a síndrome do olho seco é uma manifestação ocular comum na hepatite C crônica, portanto deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com ceratoconjuntivite seca<sup>(35,36,37,38)</sup>. Entretanto, não há consenso, até o momento, sobre o mecanismo patogênico do quadro de olho seco nos pacientes portadores do HCV. Alguns autores defendem a hipótese de tratar-se de reação imunológica, ocasionada por partículas virais distantes da glândula lacrimal, provocando capilarite linfocitária e lesão do tecido glandular pelo depósito de autoanticorpos ou talvez a possibilidade de haver replicação do próprio HCV na glândula lacrimal<sup>(36,39,40)</sup>. Além disso, há o maior risco de portadores de HCV desenvolverem síndrome de Sjögren (OR =2.49,95% CI=2.16–2.86), quando comparados ao grupo controle<sup>(41)</sup>.

Os mecanismos propostos para as alterações de superfície ocular são diversos, desde a destruição direta de células glandulares, que poderiam ser ocasionados por reação antigênica aos imunocomplexos ou pela atuação direta do vírus<sup>(29)</sup> até infiltração linfocítica da glândula lacrimal<sup>(42)</sup> ou modificação da sensibilidade da córnea, devido alteração no arco sensitivo do nervo trigêmeo, diminuindo a produção da lágrima<sup>(25)</sup>. O achado encontrado no presente estudo, que

observou uma maior freqüência de alteração da sensibilidade corneana entre os portadores do HCV, pode ser justificado por estas possibilidades.

Semelhante ao discutido em outro estudo clínico<sup>(43)</sup>, incluindo apenas pacientes virgens de tratamento, os resultados encontrados no presente estudo sugerem que as retinopatias estão associadas ao HCV e estas alterações incluem hemorragia da retina e ocorrência de exsudatos. Foi observada uma freqüência de 22,9% destas alterações no grupo com HCV e apenas 3,3% no grupo controle ( $p=0.001$ ). Nas alterações oftalmoscópicas de pólo posterior houve ocorrência de edema macular e retinopatia isquêmica que também foram relatadas na literatura<sup>(44)</sup>. São poucos os estudos que avaliaram a presença de retinopatia de pacientes que não estão sendo submetidos ao tratamento<sup>(43,44)</sup>. No entanto, a maioria dos estudos têm demonstrado que as mesmas alterações retinianas ocorrem durante o tratamento da hepatite C<sup>(45,46)</sup>.

Apesar dos diversos resultados reforçando a associação das alterações oculares pela infecção crônica pela Hepatite C, nota-se que o estudo não apresentou diferenças em relação à acuidade visual, alterações da conjuntiva, íris e cristalino.

## **5. CONCLUSÃO**

Este estudo identificou algumas alterações claramente mais freqüentes em portadores do HCV, especialmente aquelas relacionadas com a superfície ocular, como sintomas e sinais de olho seco. Estas informações precisam ser bem observadas pelo oftalmologista, de modo que possa haver suspeita da infecção pelo HCV nos casos onde estiverem presentes estas alterações e, como já foi dito, colaborar na identificação precoce de portadores desta infecção para que possam ser encaminhados para tratamento específico, prevenindo a progressão para fases avançadas da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Spaan, M., Janssen, H. L., & Boonstra, A. (2012). Immunology of hepatitis C virus infections. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 26(4), 391-400.
2. Schietroma, I., Scheri, G. C., Pinacchio, C., Stazu, M., Petruzziello, A., & Vullo, V. (2018). Suppl-1, M2: Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: Pathogenetic Mechanisms and Impact of Direct-Acting Antivirals. *The open virology journal*, 12, 16.
3. Martins, T., Narciso-Schiavon, J. L., & de Lucca Schiavon, L. (2011). Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(1), 107-112.
4. Lauer, G. M., & Walker, B. D. (2014). Hepatitis C Virus Infection—NEJM. *NEJM*. 2001: 41-52.
5. Zein, N. N. (2003). The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 70, S2-6.
6. Purcell, R. (1997). The hepatitis C virus: overview. *Hepatology*, 26(S3), 11S-14S.
7. Liang, T. J., Rehermann, B., Seeff, L. B., & Hoofnagle, J. H. (2000). Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Annals of internal medicine*, 132(4), 296-305.
8. Cacoub, P., Renou, C., Rosenthal, E., Cohen, P., Loury, I., Loustaud-Ratti, V., ... & Veyssier, P. (2000). Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine*, 79(1), 47-56.
9. Mayo, M. J., Kaplan, N. M., & Palmer, B. F. (2003). Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *The American journal of the medical sciences*, 325(3), 135-148.
10. Oriolo, G., Egmond, E., Mariño, Z., Cavero, M., Navines, R., Zamarrenho, L., ... & Martin-Santos, R. (2018). Systematic review with meta-analysis: neuroimaging in hepatitis C chronic infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(9), 1238-1252.

11. Okuse, C., Yotsuyanagi, H., & Koike, K. (2007). Hepatitis C as a systemic disease: virus and host immunologic responses underlie hepatic and extrahepatic manifestations. *Journal of gastroenterology*, 42(11), 857-865.
12. Morozov, V. A., & Lagaye, S. (2018). Hepatitis C virus: morphogenesis, infection and therapy. *World journal of hepatology*, 10(2), 186.
13. Zampino, R., Marrone, A., Restivo, L., Guerrera, B., Sellitto, A., Rinaldi, L., ... & Adinolfi, L. E. (2013). Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World journal of hepatology*, 5(10), 528.
14. Khattab, M. A., Eslam, M., & Alavian, S. M. (2010). Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Hepatitis monthly*, 10(4), 258.
15. Tsoumani, A., Theopistos, V., Katsanos, K., Asproudis, I., & Tsianos, E. V. (2013). Treatment and non-treatment related ocular manifestations in patients with chronic hepatitis B or C. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(8), 1123-1131.
16. Marson, P. (1995). Extrahepatic manifestations of HCV infection. *Minerva medica*, 86(7-8), 305-314.
17. Misiuk-Hojło, M., Michałowska, M., & Banach, I. (2007). Ocular manifestations during hepatitis C infection. *Przegląd epidemiologiczny*, 61(3), 545-550.
18. Kobayakawa, S., Tochikubo, T., Watanabe, H., & Nomura, N. (1993). Hepatitis C virus in the aqueous humor. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 97(9), 1061-1064.
19. Feucht, H. H., Polywka, S., Zöllner, B., & Laufs, R. (1994). Greater amount of HCV-RNA in tears compared to blood. *Microbiology and immunology*, 38(2), 157-158.
20. Jacobi, C., Wenkel, H., Jacobi, A., Korn, K., Cursiefen, C., & Kruse, F. E. (2007). Hepatitis C and ocular surface disease. *American journal of ophthalmology*, 144(5), 705-711.
21. Chernetsova, O. V., Lopatkina, T. N., Popova, I. V., Vorob'ev, A. A., Safonova, T. N., & Ponomarev, A. B. (2003). Sjogren's syndrome in chronic hepatitis C: clinical features and diagnosis. *Terapevticheskii arkhiv*, 75(4), 33-37.

22. Fodor, M., Nagy, V., Berta, A., Tornai, I., & Pfliegler, G. (2008). Hepatitis C virus presumably associated bilateral consecutive anterior ischemic optic neuropathy.
23. Anisia-Iuliana, A., Alina, C., Elena, C. R., & Dorin, C. (2015). Ophthalmological implications of the chronic infections with the hepatitis C Virus. *Romanian journal of ophthalmology*, 59(4), 263.
24. Choi, C. J., Jakobiec, F. A., Zakka, F. R., Sanchez, A. V., & Lee, N. G. (2017). Ocular Surface Squamous Neoplasia in a Patient With Hepatitis C. *JAMA ophthalmology*, 135(10), 1121-1123.
25. Gomes, R. L. R., Marques, J. C., Albers, M. B. V., Endo, R. M., Dantas, P. E. C., & Felberg, S. (2011). Ocular surface and hepatitis C. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 74(2), 97-101.
26. Zeni, L. P., Viera, P. D., Michalczuk, M. T., Birkhan, O. A., Vilela, M. A., & Alvares-da-Silva, M. R. (2013). Hepatitis C virus induces abnormalities in surface and intraocular pressure: a comparative study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 25(4), 411-415.
27. Jorgensen, C., Legouffe, M. C., Perney, P., Coste, J., Tissot, B., Segarra, C., ... & Sany, J. (1996). Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis & Rheumatism*, 39(7), 1166-1171.
28. Zegans, M. E., Anninger, W., Chapman, C., & Gordon, S. R. (2002). Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Current opinion in ophthalmology*, 13(6), 423-427.
29. Gumus, K., Yurci, A., Mirza, E., Arda, H., Oner, A., Topaktas, D., & Karakucuk, S. (2009). Evaluation of ocular surface damage and dry eye status in chronic hepatitis C at different stages of hepatic fibrosis. *Cornea*, 28(9), 997-1002.
30. Alves, M., Angerami, R. N., & Rocha, E. M. (2013). Dry eye disease caused by viral infection. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 76(2), 129-132.
31. Dry Eye Workshop. (2007). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*, 5, 75-92.
32. Rajalakshmy, A. R., Malathi, J., Madhavan, H. N., Bhaskar, S., & Iyer, G. K. (2016). Internalisation of hepatitis C virus core protein by human conjunctival fibroblasts. *Indian journal of medical microbiology*, 34(4), 536.
33. Alves, M., Reinach, P. S., Paula, J. S., e Cruz, A. A. V., Bachette, L., Faustino, J., ... & Rocha, E. M. (2014). Comparison of diagnostic tests in

- distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PloS one*, 9(5), e97921.
34. Coelho, P., Menezes, C., Gonçalves, R., Rodrigues, P., & Seara, E. (2017). Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with HCV-Related Cryoglobulinemia. *Case reports in ophthalmological medicine*, 2017.
  35. Baratz, K. H., Fulcher, S. F., & Bourne, W. M. (1998). Hepatitis C–Associated Keratitis. *Archives of Ophthalmology*, 116(4), 529-530.
  36. Ramos-Casals, M., & Segura, R. C. (2001). Síndrome de Sjögren y virus de la hepatitis C: ¿relación casual o etiopatogénica?. *Revista clinica espanola*, 201(9), 515-517.
  37. Roca, B. (2004). Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 22(8), 467-470.
  38. Kedhar, S. R., Belair, M. L., Jun, A. S., Sulkowski, M., & Thorne, J. E. (2007). Scleritis and peripheral ulcerative keratitis with hepatitis C virus–related cryoglobulinemia. *Archives of Ophthalmology*, 125(6), 852-853.
  39. Nocente, R., Ceccanti, M., Bertazzoni, G., Cammarota, G., Silveri, N. G., & Gasbarrini, G. (2003). HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepato-gastroenterology*, 50(52), 1149-1154.
  40. Ramos-Casals, M., Loustaud-Ratti, V., De Vita, S., Zeher, M., Bosch, J. A., Toussirot, E., ... & Font, J. (2005). Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine*, 84(2), 81-89.
  41. Yeh, C. C., Wang, W. C., Wu, C. S., Sung, F. C., Su, C. T., Shieh, Y. H., ... & Su, F. H. (2016). Association of Sjögrens syndrome in patients with Chronic Hepatitis virus infection: a Population-Based analysis. *PloS one*, 11(8), e0161958.
  42. Fox, R. I., Stern, M., & Michelson, P. (2000). Update in Sjögren syndrome. *Current opinion in rheumatology*, 12(5), 391-398.
  43. Abe, T., Nakajima, A., Satoh, N., Koizumi, T., Sakuragi, S., Ono, T., ... & Masamune, O. (1995). Clinical characteristics of hepatitis C virus-associated retinopathy. *Japanese journal of ophthalmology*, 39(4), 411-419.
  44. Misiuk-Hojło, M., Michałowska, M., & Banach, I. (2007). Ocular manifestations during hepatitis C infection. *Przegląd epidemiologiczny*, 61(3), 545-550.

45. Avila, M. P. D., Freitas, A. M., Isaac, D. L. C., Bastos, A. L. D. M., & Pena, R. V. (2006). Retinopatia em paciente portador de hepatite C tratado com interferon peguilado e ribavirina: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*, 69(2), 255-9.
46. Paziienza, V. (2011). Ophthalmological complications in hepatitis C virus infection: Side effect of interferon therapy or a direct role of HCV?. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 65(4), 317-318.

## ANEXO A – REGRAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA BRASILEIRA DE OFTALMOLOGIA (RBO)

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A Revista Brasileira de Oftalmologia (Rev Bras Oftalmol.) - ISSN 0034-7280, publicação científica da Sociedade Brasileira de Oftalmologia, se propõe a divulgar artigos que contribuam para o aperfeiçoamento e o desenvolvimento da prática, da pesquisa e do ensino da Oftalmologia e de especialidades afins. Todos os manuscritos, após aprovação pelos Editores, serão avaliados por dois ou três revisores qualificados (peer review), sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários dos revisores serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativa de sua conservação. Somente após aprovações finais dos revisores e editores, os manuscritos serão encaminhados para publicação. O manuscrito aceito para publicação passará a ser propriedade da Revista e não poderá ser editado, total ou parcialmente, por qualquer outro meio de divulgação, sem a prévia autorização por escrito emitida pelo Editor Chefe. Os artigos que não apresentarem mérito, que contenham erros significativos de metodologia, ou não se enquadrem na política editorial da revista, serão rejeitados não cabendo recurso.

Os artigos publicados na Revista Brasileira de Oftalmologia seguem os requisitos uniformes proposto pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualizado em fevereiro de 2006 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org>.

### FORMA E PREPARAÇÃO DE MANUSCRITOS

O artigo enviado deverá ser acompanhado de carta **assinada por todos os autores**, autorizando sua publicação, declarando que o mesmo é inédito e que não foi, ou está sendo submetido à publicação em outro periódico e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em que o mesmo foi realizado. A esta carta devem ser anexados:

- Declaração de Conflitos de Interesse, quando pertinente. A Declaração de Conflitos de Interesses, segundo Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000,

veda que em artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais;

- Informações sobre eventuais fontes de financiamento da pesquisa;
- Artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre Informado. Todas as pesquisas, tanto as clínicas como as experimentais, devem ter sido executadas de acordo com a Declaração de Helsinki.

A Revista Brasileira de Oftalmologia não endossa a opinião dos autores, eximindo-se de qualquer responsabilidade em relação a matérias assinadas. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol, inglês ou francês. A versão “on-line” da revista poderá ter artigos apenas em inglês. A Revista Brasileira de Oftalmologia recebe para publicação: Artigos Originais de pesquisa básica, experimentação clínica ou cirúrgica; Divulgação e condutas em casos clínicos de relevante importância; Revisões de temas específicos, Atualizações; Cartas ao editor. Os Editoriais serão escritos a convite, apresentando comentários de trabalhos relevantes da própria revista, pesquisas importantes publicadas ou comunicações dos editores de interesse para a especialidade. Artigos com objetivos comerciais ou propagandísticos serão recusados. Os manuscritos deverão obedecer as seguintes estruturas:

**Artigo Original:** Descreve pesquisa experimental ou investigação clínica - prospectiva ou retrospectiva, randomizada ou duplo cego. Deve ter: ***Título em português e inglês, Resumo estruturado, Descritores; Abstract, Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências.***

**Artigo de Revisão:** Tem como finalidade examinar a bibliografia publicada sobre um determinado assunto, fazendo uma avaliação crítica e sistematizada da literatura sobre um determinado tema e apresentar as conclusões importantes, baseadas nessa literatura. Somente serão aceitos para publicação quando solicitado pelos Editores. Deve ter: ***Texto, Resumo, Descritores, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências.***

**Artigo de Atualização:** Revisões do estado-da-arte sobre determinado tema, escrito por especialista a convite dos Editores. Deve ter: **Texto, Resumo, Descritores, Título em Inglês, Abstract, Keywords e Referências.**

**Relato de Caso:** Deve ser informativo e não deve conter detalhes irrelevantes. Só serão aceitos os relatos de casos clínicos de relevada importância, quer pela raridade como entidade nosológica, quer pela não usual forma de apresentação. Deve ter: **Introdução, Descrição objetiva do caso, Discussão, Resumo, Descritores, Título em Inglês, Abstract e Keywords e Referências.**

**Cartas ao Editor:** Têm por objetivo comentar ou discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Serão publicadas a critério dos Editores, com a respectiva réplica quando pertinente.

#### **Preparo do Manuscrito:**

##### **A) Folha de Rosto deverá conter:**

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre dez e doze palavras, sem considerar artigos e preposições. O Título deve ser motivador e deve dar idéia dos objetivos e do conteúdo do trabalho;
- Nome completo de cada autor, sem abreviaturas, porém se o autor já possui um formato utilizado em suas publicações, deve informar à secretaria da revista;
- Indicação do grau acadêmico e/ou função acadêmica e a afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indicar apenas a mais relevante. Cargos e/ou funções administrativas não devem ser indicadas.
- Indicação da Instituição onde o trabalho foi realizado;
- Nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;

- Fontes de auxílio à pesquisa, se houver;
- Declaração de inexistência de conflitos de interesse.

## **B) Segunda folha**

**Resumo e Descritores:** Resumo, em português e inglês, com no máximo 250 palavras. Para os artigos originais, deverá ser estruturado (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusão), ressaltando os dados mais significativos do trabalho. Para Relatos de Caso, Revisões ou Atualizações, o resumo não deverá ser estruturado. Abaixo do resumo, especificar no mínimo cinco e no máximo dez descritores (Keywords) que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/>

Abaixo do Resumo, indicar, para os Ensaio Clínicos, o número de registro na base de Ensaio Clínicos (<http://clinicaltrials.gov>)\*]

## **C) Texto**

Deverá obedecer rigorosamente a estrutura para cada categoria de manuscrito. Em todas as categorias de manuscrito, a citação dos autores no texto deverá ser numérica e sequencial, utilizando algarismos arábicos entre parênteses e sobrescritos. As citações no texto deverão ser numeradas sequencialmente em números arábicos sobrepostos, devendo evitar a citação nominal dos autores.

**Introdução:** Deve ser breve, conter e explicar os objetivos e o motivo do trabalho.

**Métodos:** Deve conter informação suficiente para saber-se o que foi feito e como foi feito. A descrição deve ser clara e suficiente para que outro pesquisador possa reproduzir ou dar continuidade ao estudo. Descrever a metodologia estatística empregada com detalhes suficientes para permitir que qualquer leitor com razoável conhecimento sobre o tema e o acesso aos dados originais possa verificar os resultados apresentados. Evitar o uso de termos imprecisos tais como: aleatório, normal, significativo, importante, aceitável, sem defini-los. Os resultados da pesquisa

devem ser relatados neste capítulo em seqüência lógica e de maneira concisa. Informação sobre o manejo da dor pós-operatório, tanto em humanos como em animais, deve ser relatada no texto (Resolução nº 196/96, do Ministério da Saúde e Normas Internacionais de Proteção aos Animais).

**Resultados:** Sempre que possível devem ser apresentados em Tabelas, Gráficos ou Figuras.

**Discussão:** Todos os resultados do trabalho devem ser discutidos e comparados com a literatura pertinente.

**Conclusão:** Devem ser baseadas nos resultados obtidos.

**Agradecimentos:** Devem ser incluídos colaborações de pessoas, instituições ou agradecimento por apoio financeiro, auxílios técnicos, que mereçam reconhecimento, mas não justificam a inclusão como autor.

**Referências:** Devem ser atualizadas contendo, preferencialmente, os trabalhos mais relevantes publicados, nos últimos cinco anos, sobre o tema. Não deve conter trabalhos não referidos no texto. Quando pertinente, é recomendável incluir trabalhos publicados na RBO. As referências deverão ser numeradas consecutivamente, na ordem em que são mencionadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá seguir o formato denominado “Vancouver Style”, conforme modelos abaixo. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela National Library of Medicine, disponível, na “List of Journal Indexed in Index medicus” no endereço eletrônico: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals>.

Para todas as referências, citar todos os autores até seis. Quando em número maior, citar os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

**Artigos de Periódicos:**

Dahle N, Werner L, Fry L, Mamalis N. Localized, central optic snowflake degeneration of a polymethyl methacrylate intraocular lens: clinical report with pathological correlation. Arch Ophthalmol. 2006;124(9):1350-3.

Arnarsson A, Sverrisson T, Stefansson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Sasaki K, et al. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. Am J Ophthalmol. 2006;142(3):419-28.

#### **Livros:**

**Yamane R. Semiologia ocular. 2a ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003.**

#### **Capítulos de Livro:**

Oréfica F, Boratto LM. Biomicroscopia. In: Yamane R. Semiologia ocular. 2ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003.

#### **Dissertações e Teses:**

Cronemberger S. Contribuição para o estudo de alguns aspectos da aniridia [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1990.

#### **Publicações eletrônicas:**

Herzog Neto G, Curi RLN. Características anatômicas das vias lacrimais excretoras nos bloqueios funcionais ou síndrome de Milder. Rev Bras Oftalmol [periódico na Internet]. 2003 [citado 2006 jul 22];62(1): [cerca de 5p.]. Disponível em: [www.sboportal.org.br](http://www.sboportal.org.br)

**Tabelas e Figuras:** A apresentação desse material deve ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. No verso de cada figura e tabela deve estar anotado o nome do manuscrito e dos autores. Todas as tabelas e figuras também devem ser enviadas em arquivo digital, as primeiras preferencialmente em arquivos Microsoft Word (r) e as demais em arquivos Microsoft Excel (r), Tiff ou JPG. As grandezas, unidades e símbolos utilizados nas tabelas devem obedecer a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e de biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sendo o custo adicional de responsabilidade dos autores.

**Legendas:** Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo as suas citações no texto.

**Abreviaturas e Siglas:** Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto ou nas legendas das tabelas e figuras. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

O texto deve ser impresso em computador, em espaço duplo, papel branco, no formato 210mm x 297mm ou A4, em páginas separadas e numeradas, com margens de 3cm e com letras de tamanho que facilite a leitura (recomendamos as de nº 14). O original deve ser encaminhado em uma via, acompanhado de CD, com versão do manuscrito, com respectivas ilustrações, digitado no programa "Word for Windows 6.0.

A Revista Brasileira de Oftalmologia reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preencham os critérios acima formulados.

**Versão português-inglês:** Seguindo os padrões dos principais periódicos mundiais, a Revista Brasileira de Oftalmologia contará com uma versão eletrônica em inglês de todas as edições. Desta forma a revista impressa continuará a ser em português e a versão eletrônica será em inglês.

A Sociedade Brasileira de Oftalmologia, Sociedade Brasileira de Catarata e Implantes Intraoculares e Sociedade Brasileira de Cirurgia Refrativa, se comprometem a custear a tradução dos artigos para língua inglesa, porém seus autores uma vez que tenham aprovado seus artigos se disponham a traduzir a versão final para o inglês, está será publicada na versão eletrônica antecipadamente a publicação impressa (*ahead of print*).

O trabalho científico submetido à avaliação que não tiver resposta por parte do autor por mais de 3 meses será excluído do processo de avaliação e devolvido ao autor.

\* **Nota importante:** A “Revista Brasileira de Oftalmologia” em apoio às políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso somente aceitará para publicação, a partir de 2008, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, disponível no endereço: <http://clinicaltrials.gov> ou no site do Pubmed, no item <ClinicalTrials.gov>.

O número de identificação deverá ser registrado abaixo do resumo.

Os trabalhos poderão ser submetidos pela Internet, pelo site - [rbo.emnuvens.com.br](http://rbo.emnuvens.com.br)

## ANEXO B – DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Em consideração ao fato de que a Sociedade Brasileira de Oftalmologia está interessada em editar o manuscrito a ela encaminhado pelo(s) o(s) autor(es) abaixo assinado(s), transfere (transferem) a partir da presente data todos os direitos autorais para a Sociedade Brasileira de Oftalmologia em caso de publicação pela Revista Brasileira de Oftalmologia do manuscrito ALTERAÇÕES OCULARES EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C. Os direitos autorais compreendem qualquer e todas as formas de publicação, tais como na mídia eletrônica, por exemplo. O(s) autor (autores) declara(m) que o manuscrito não contém, até onde é de conhecimento do(s) mesmo(s), nenhum material difamatório ou ilegal, que infrinja a legislação brasileira de direitos autorais.

Certificam que, dentro da área de especialidade, participaram ciente e voluntariamente deste estudo para assumir a responsabilidade por ele e aceitar suas conclusões. Certificam que, com a presente carta, descartam qualquer conflito financeiro ou de interesse que possa ter com o assunto tratado neste manuscrito.

Título do manuscrito: ALTERAÇÕES OCULARES EM PORTADORES DA INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C

Nome dos autores: Romero Henrique Carvalho Bertrand e Vinícius Pereira Barbosa Almeida

Minha assinatura abaixo indica minha total concordância com as três declarações acima.

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Assinatura do autor: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Assinatura do autor: \_\_\_\_\_