



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ISADORA CAMERLINGO JOSÉ

**CARACTERÍSTICAS INFECCIOSAS VIRAIS DOS
DOADORES DE CórNEA DO BANCO DE OLHOS DE
LONDRINA: UM ESTUDO RETROSPECTIVO E O IMPACTO DA
PANDEMIA DE COVID-19**

Londrina
2025

ISADORA CAMERLINGO JOSÉ

**CARACTERÍSTICAS INFECCIOSAS VIRAIS DOS DOADORES DE
CÓRNEA DO BANCO DE OLHOS DE LONDRINA: UM ESTUDO
RETROSPECTIVO E O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella

Coorientador: Prof. Dr. Sergio Marques Borghi

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

J83c José, Isadora Camerlingo.
CARACTERÍSTICAS INFECCIOSAS VIRAIS DOS DOADORES DE CórNEA DO BANCO DE OLHOS DE LONDRINA: UM ESTUDO RETROSPECTIVO E O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 / Isadora Camerlingo José. - Londrina, 2025.
69 f. : il.

Orientador: Antonio Marcelo Barbante Casella.
Coorientador: Sérgio Marques Borghi.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Oftalmologia - Tese. 2. Transplante de córnea - Tese. 3. COVID-19 - Tese. 4. Sorologias - Tese. I. Casella, Antonio Marcelo Barbante. II. Borghi, Sérgio Marques. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 617.7

ISADORA CAMERLINGO JOSÉ

**CARACTERÍSTICAS INFECCIOSAS VIRAIS DOS
DOADORES DE CÓRNEA DO BANCO DE OLHOS DE
LONDRINA: UM ESTUDO RETROSPECTIVO E O IMPACTO DA
PANDEMIA DE COVID-19**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Dr. Sérgio Marques Borghi
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Dra. Elaine Sampaio Ferraresi
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Dra. Ana Paula Miyagusko Taba Oguido
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 10 de fevereiro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me capacitar e conduzir sempre meu caminho.

Agradeço também aos meus familiares, pai, mãe, meu marido, por toda paciência e apoio durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella, agradeço imensamente pela oportunidade, paciência, condução e ensinamentos durante esse período. Ao meu coorientador Prof. Dr. Sérgio Marques Borghi, muito obrigada pelos ensinamentos e dedicação. Sem vocês não teria conseguido chegar até aqui. Estendo também meus agradecimentos à Prof. Dra. Ana Paula Miyagusko Taba Oguido, por despertar em mim a admiração pela córnea e me auxiliar com tanto carinho em minha profissão.

Aos membros da banca, Dra. Elaine Sampaio Ferraresi e Dra. Ana Paula Miyagusko Taba Oguido, por terem aceitado o convite de participar da banca examinadora.

Muito obrigada também à Universidade Estadual de Londrina – UEL, em especial ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, por proporcionar o incentivo à pesquisa de forma tão acolhedora e engrandecedora.

Que a ciência, a educação e o ambiente acadêmico possam crescer cada vez mais em nosso país.

RESUMO

José, Isadora Camerlingo. **Características infecciosas virais dos doadores de córnea do Banco de Olhos de Londrina: um estudo retrospectivo e o impacto da pandemia de COVID-19.** 2025. 69 páginas. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

Introdução: O transplante de córnea é indicação imprescindível para tratamento em diversas doenças oculares e, para sua realização, é necessária a doação, processamento e distribuição do tecido corneano. Para segurança dos receptores, incluem-se na análise do doador as sorologias para hepatite B (HbsAg, anti-HBc), hepatite C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 e 2) e HTLV (anti-HTLV I e II), e a partir de 2020, com a pandemia pelo Coronavírus, foi incluído o RT-PCR para COVID-19. **Objetivo:** Determinar, através da análise de RT-PCR para COVID-19 e demais sorologias dos doadores de córnea que foram descartados por exame positivo na área de abrangência do Banco de Olhos de Londrina, o impacto da pandemia por COVID-19 e o perfil sorológico de descarte nas doações. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, envolvendo 776 doadores e seus resultados de sorologias e RT-PCR processados no Hospital Universitário de Londrina de maio de 2020 até maio de 2022, além da análise do número de doações e aproveitamento do tecido corneano ao longo dos anos de atuação do Banco de Olhos de Londrina. **Resultados:** A idade média foi de 53,14 anos, 332 (43%) do sexo feminino e 444 (57%) do sexo masculino; 15,76% dos doadores tiveram exame positivo do anticorpo anti-HBc; 0,65% positivo para o antígeno HBsAg; 1,03% positivo para anticorpo HCV; 0,52% positiva para HIV e HTLV. O RT-PCR positivo para SarsCoV-2 foi detectado em 2,7%. Os idosos apresentaram 2,6 vezes mais positividade para SarsCov-2 (IC 95% 1,06-6,34) e 3 vezes mais positividade no Anti-HBc (IC95% 1,95-4,41) em relação aos jovens. Observou-se também redução de 75,2% nas doações de córnea com o advento da pandemia no ano de 2020 em relação a 2019, acompanhado no aumento de 5% do aproveitamento do tecido, o que pode estar associado à eficácia da triagem dos potenciais doadores durante esse período. **Conclusão:** A pandemia impactou profundamente o número de transplantes de córnea no mundo, no Brasil e no Banco de Olhos de Londrina devido à queda significativa das doações naquele período. A hepatite B foi a principal causa observada de descarte de córnea por sorologia positiva encontrada em nosso estudo e também na literatura, portanto programas de prevenção e melhorias na abrangência da vacinação devem ser considerados. Rigorosa legislação, triagem sorológica e processamento do tecido doado são essenciais para excluir potenciais fontes de infecção e manter a segurança no processo.

Palavras-chave: Banco de Olhos; córnea; transplante de córnea; COVID-19; sorologia.

ABSTRACT

José, Isadora Camerlingo. **Viral Infectious Characteristics of Cornea Donors from the Londrina Eye Bank: A Retrospective Study and the Impact of the COVID-19 Pandemic.** 2025. 67 pages. Dissertation (Master's in Health Sciences) – State University of Londrina, Londrina, 2025.

Introduction: Corneal transplantation is a crucial treatment for various ocular diseases and requires the donation, processing, and distribution of corneal tissue. For recipient safety, donor analysis includes serologies for Hepatitis B (HBsAg, anti-HBc), Hepatitis C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 and 2), and HTLV (anti-HTLV I and II). Since 2020, during the COVID-19 pandemic, RT-PCR testing for COVID-19 has also been included. **Objective:** To determine, through RT-PCR analysis for COVID-19 and other serologies of cornea donors discarded due to positive test results within the coverage area of the Londrina Eye Bank, the impact of the COVID-19 pandemic and the serological profile of discarded donations. **Methodology:** This is an observational, retrospective study involving 776 donors and their serological and RT-PCR results processed at the Londrina University Hospital from May 2020 to May 2022, as well as an analysis of the number of donations and the utilization of corneal tissue over the years of operation of the Londrina Eye Bank. **Results:** The mean age was 53.14 years; 332 donors (43%) were female and 444 (57%) were male. A total of 15.76% of donors tested positive for anti-HBc antibodies, 0.65% for HBsAg antigen, 1.03% for anti-HCV antibodies, and 0.52% for HIV and HTLV. Positive RT-PCR for SARS-CoV-2 was detected in 2.7% of cases. Older adults were 2.6 times more likely to test positive for SARS-CoV-2 (95% CI 1.06–6.34) and 3 times more likely to test positive for anti-HBc (95% CI 1.95–4.41) compared to younger individuals. A 75.2% reduction in corneal donations was observed in 2020 compared to 2019, accompanied by a 5% increase in tissue utilization, possibly linked to the effectiveness of donor screening during this period. **Conclusion:** The pandemic profoundly impacted the number of corneal transplants worldwide, in Brazil, and at the Londrina Eye Bank, due to the significant drop in donations during this period. Hepatitis B was the main cause of corneal discard due to positive serology observed in this study and in the literature, highlighting the need for prevention programs and improved vaccination coverage. Strict legislation, serological screening, and proper processing of donated tissue are essential to exclude potential sources of infection and ensure the safety of the transplantation process.

Keywords: Eye Bank; cornea; corneal transplant; COVID-19; serology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	A. Diâmetros vertical e horizontal das faces anterior e posterior da córnea	13
	B. Raio de curvatura da córnea e da esclera. C. Altura corneana central, zona óptica e comparação da espessura central e periférica da córnea	13
Figura 2	Córnea humana	14
Figura 3	Microscopia eletrônica do endotélio corneano humano	17
Figura 4	Modelo de bomba endotelial	17
Figura 5	Desenho esquemático dos tipos de transplante de córnea	19
Figura 6	Analisador de Cowden	25
Figura 7	Imagem do endotélio corneano adquirido através da Microscopia Especular	26
Figura 8	Resumo das definições de caso de hepatite viral por vírus B, a partir dos resultados sorológicos	28
Figura 9	Interpretação do screening sorológico para hepatite B	29
Figura 10	Resultado dos exames laboratoriais para o SARS-CoV-2, segundo o dia da sintomatologia	33
Figura 11	Recomendações preliminares para utilização de órgãos de doadores falecidos	38
Figura 12	Recomendações preliminares para utilização de órgãos de doadores vivos	39
Figura 13	Recomendações preliminares para realização do transplante conforme situação do receptor	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-HBc total	Anticorpo Contra O Antígeno Do Core Da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo Contra O Vírus Da Hepatite C
Anti-HIV	Anticorpo Contra O Vírus Da Imunodeficiência Humana
Anti-HTLV I e II	Anticorpo Contra O Vírus Linfotrópico De Células T Humanas
ATP	Adenosina Trifosfato
CDC	Centro de Controle de Prevenção de doenças
CHED	<i>Congenital Hereditary Endothelial Dystrophy</i>
CNCDO	Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
DALK	<i>Deep Anterior Lamellar Keratoplasty</i>
DLEK	<i>Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty</i>
DMEK	<i>Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty</i>
DSAEK	<i>Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty</i>
DSEK	<i>Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty</i>
EBAA	<i>The Eye Bank Association of America</i>
ECA 2	Enzima Conversora De Angiotensina 2
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FALK	<i>Femtosecond Laser-Assisted Anterior Lamellar Keratoplasty</i>
HBsAg	Antígeno De Superfície Da Hepatite B
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
Íons H ⁺	Íons Hidrogênio
Íons HCO ₃ ⁻	Íons Bicarbonato
Íons K ⁺	Íons Potássio
Íons Na ⁺	Íons Sódio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PK	<i>Penetrating Keratoplasty</i>

PTK	<i>Phototherapeutic Keratectomy</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction</i>
SALK	<i>Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty</i>
SARS-CoV-2, COVID-19	Novo coronavírus
Síndrome ICE	Síndrome Iridocorneana
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
TC199	Tecnécio 199

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	A CÓRNEA	13
1.1.1	Epitélio.....	15
1.1.2	Membrana de Bowman ou Lâmina Limitante Anterior.....	15
1.1.3	Estroma ou Substância Própria.....	15
1.1.4	Camada de DUA.....	16
1.1.5	Membrana de Descemet ou Lâmina Limitante Posterior	16
1.1.6	Endotélio.....	16
1.2	O TRANSPLANTE DE CÓRNEA	18
1.2.1	Transplante Penetrante de Córnea.....	19
1.2.2	Transplante Lamelar Anterior	20
1.2.3	Transplante Lamelar Posterior ou Endotelial.....	21
1.3	O BANCOS DE OLHOS.....	22
1.3.1	Procura por doadores e captação do globo ocular	22
1.3.2	Processamento, avaliação e seleção do tecido corneano no Banco de Olhos.....	23
1.4	MARCADORES DOS VÍRUS DA HEPATITE B, HEPATITE C, HIV E HTLV.....	27
1.4.1	O vírus da Hepatite B.....	27
1.4.2	O vírus da Hepatite C.....	29
1.4.3	O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).....	29
1.4.4	O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV).....	30
1.5	A PANDEMIA POR CORONAVÍRUS.....	31
1.5.1	Classificação Diagnóstica do Coronavírus Segundo a Organização Mundial da Saúde.....	34
1.5.1.1	Caso suspeito	34
1.5.1.2	Caso provável	34
1.5.1.3	Caso confirmado	34
1.5.2	Classificação Diagnóstica do Coronavírus Segundo o Ministério da Saúde.....	35
1.5.2.1	Síndrome Gripal (SG).....	35
1.5.2.2	Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).....	36
1.6	O TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TECIDOS FRENTE À PANDEMIA POR CORONAVÍRUS.....	36
2	OBJETIVOS	41

2.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	41
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	42
3.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
4.1	ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO.....	44
	CONCLUSÕES.....	62
	REFERÊNCIAS.....	63

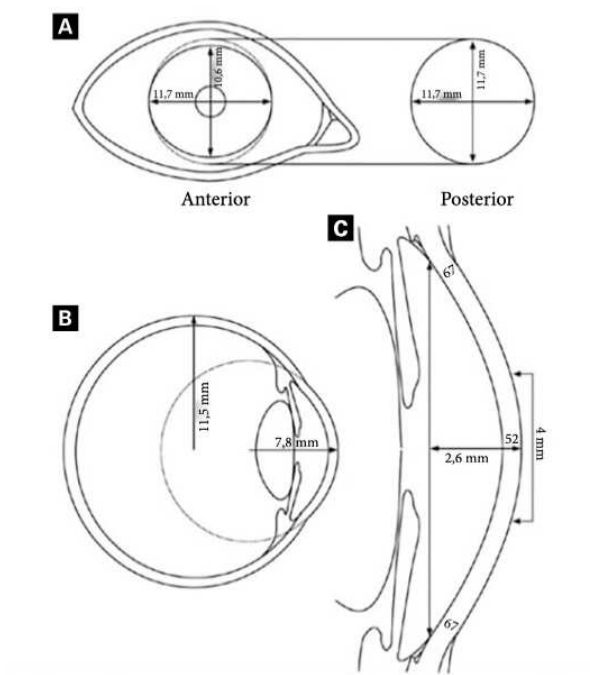
1 INTRODUÇÃO

1.1 A CÓRNEA

A córnea é um tecido transparente, avascular, localizado na parte anterior do olho, medindo aproximadamente 11 a 12,5mm no seu eixo horizontal e 10 a 11,5mm no seu eixo vertical. O raio de curvatura anterior é em média 7,7mm e posterior 6,5mm, o que confere a esse tecido um aumento de espessura na periferia em relação ao centro (Hogan; Alvarado; Weddell, 1971). Seus 4 mm centrais são chamados de zona óptica, apresenta uma espessura de aproximadamente 535 micrometros, enquanto na periferia a média é de 635 micrometros (Sobrinho; Costa; Oliveira, 2023).

Esse tecido desempenha duas principais funções: óptica e proteção. O poder refrativo da córnea é de cerca de 42 dioptrias e representa 66% do poder dióptrico do olho humano. Além disso, fornece proteção física aos componentes intraoculares e filtra a radiação ultravioleta nociva (Sobrinho; Costa; Oliveira, 2023).

Figura 1 – A. Diâmetros vertical e horizontal das faces anterior e posterior da córnea. B. Raio de curvatura da córnea e da esclera. C. Altura corneana central, zona óptica e comparação da espessura central e periférica da córnea.



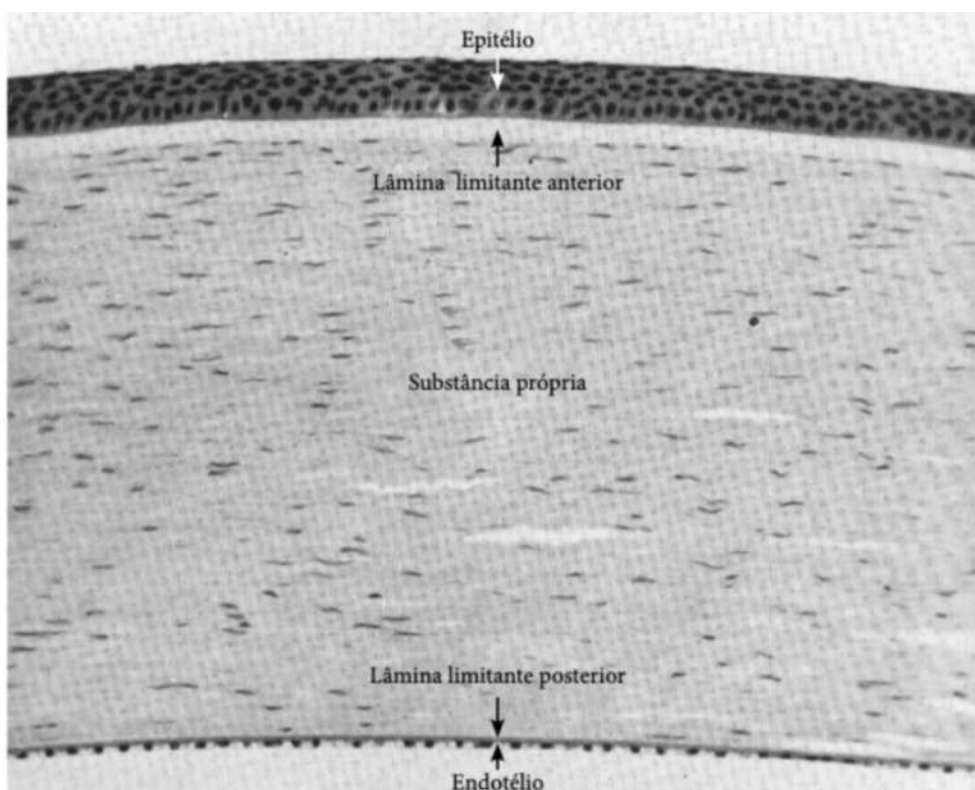
Fonte: HOGAN, MJ; ALVARADO, JÁ; WEDDEL, JE. Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook. Filadélfia: W.B. Saunders, 1971, p.61.

A córnea é avascular, o que significa que sua nutrição vem de fontes externas. Sua face anterior está em contato com o filme lacrimal, e a face posterior ou interna, com o humor aquoso. O filme lacrimal, com suas propriedades físicas e químicas, é de extrema importância para as funções ópticas e metabólicas da córnea. Este é composto por 3 camadas: mucoide originada das células caliciformes, de Henle e Manz; aquosa intermediária originada das glândulas lacrimais principais e acessórias (Krause; Wolfring); e superficial lipídica, secretada por diversas glândulas, entre elas a de Meibomius, Zeis e Moll (Holly, Lemp, 1977; Nicolaides, 1986; Milder, 1987; Chao; Butala; Herp, 1988; Tiffany, 1997).

A densidade de inervação corneana é alta, estimada entre 300-600 vezes a da pele, devido à presença de fibras sensitivas do nervo trigêmeo através, principalmente, dos nervos ciliares longos. Esses nervos formam um plexo subepitelial e tornam a córnea um dos tecidos mais inervados do corpo humano (Sobrinho; Costa; Oliveira, 2023).

Podemos subdividir a córnea em 6 camadas histológicas:

Figura 2 – Córnea humana



Fonte: BLOOM, W; FAWCETT, DW. A textbook of histology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1968, p. 780.

1.1.1 Epitélio

É a camada mais externa da córnea, composta por um tecido estratificado escamoso não queratinizado de 50-60 micrometros de espessura. Possui grande capacidade regenerativa, com um *turnover* de 7 a 14 dias. Além disso, é subdividido em 5 a 7 camadas com 3 tipos celulares: células superficiais, aladas e basais. As células superficiais são pavimentosas, sendo que as mais externas apresentam poucas organelas citoplasmáticas, tempo de vida limitado e são ricas em microvilosidades para facilitar o transporte de substâncias do filme lacrimal para o interior da córnea. Já as células mais jovens são nucleadas, com ribossomos livres, cisternas do retículo endoplasmático, aparelho de Golgi e mitocôndrias. A camada intermediária, de células aladas, é constituída por 2 a 3 camadas de células poliédricas ou poligonais, são mais globulosas e unidas por desmossomos, o que representa um estágio de transição entre as células superficiais e basais, com organelas citoplasmáticas pouco numerosas. Já a camada basal é uma camada uniestratificada de células cilíndricas, colunares, de núcleo ovalar e constitui a camada germinativa com numerosas mitoses. Encontramos mitocôndrias, aparelho de Golgi, retículo endoplasmático e grânulos de glicogênio como fonte energética. Unem-se por interdigitações, desmossomos e hemidesmossomos (Revel; Karnovski, 1967). As células basais também sintetizam uma importante estrutura subepitelial rica em proteínas colágenas, não colágenas, lamininas e fibronectina, chamada membrana basal do endotélio (Busacca, 1949), cujas funções são guiar a migração celular, manter a arquitetura dos tecidos, dar suporte para a adesão celular e agir como membrana semipermeável.

1.1.2 Membrana de Bowman ou Lâmina Limitante Anterior

Está situada entre a membrana basal do epitélio e o estroma corneano, com 8 a 14 micrometros de espessura. É acelular, composta por fibras colágenas tipo I, V, VI e VII, dispostas ao acaso. Essa estrutura não tem capacidade regenerativa, portanto qualquer ruptura leva a uma lesão cicatricial e opacidades definitivas (Hogan, Alvarado; Weddell, 1971).

1.1.3 Estroma ou Substância Própria

Considerado um tecido conjuntivo altamente especializado com aproximadamente 500 micrometros de espessura. É composto por fibras de colágeno principalmente tipo I, mas também tipo II, V e VI, proteoglicanos e ceratócitos. A transparência da córnea, imprescindível

para a função óptica desse tecido, está diretamente relacionada com a organização regular das fibras de colágeno presentes em seu estroma. Essa disposição organizada é diretamente influenciada por dois fatores, nível de hidratação da córnea e relação das fibras de colágeno com moléculas de proteoglicanas, importantes componentes da matriz extracelular (Oyster, 1999). Os ceratócitos são células alongadas com prolongamentos (pseudópodes), unidas por *gap junctions* e com baixa atividade metabólica.

1.1.4 Camada de DUA

A quarta camada corneana foi descrita em 2013 por Herminder Dua, na Universidade de Nottingham, Inglaterra. Trata-se de uma camada acelular, composta por lamelas de colágeno tipo I agrupadas transversalmente, com espessura de 10-15 micrometros. Possui considerável resistência à pressão e sua descoberta impactou na compreensão da biomecânica da córnea e cirurgias lamelares posteriores (DUA, 2013).

1.1.5 Membrana de Descemet ou Lâmina Limitante Posterior

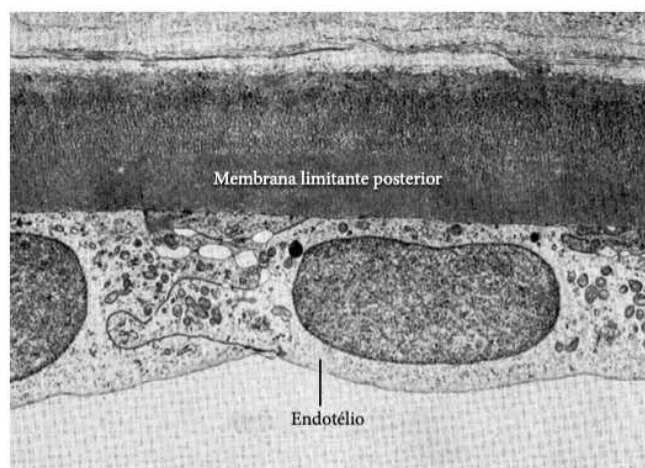
Com uma espessura de 3-4 micrometros no recém-nascido e de 10-12 micrometros no adulto, essa camada dispõe de uma capacidade parcial de regeneração. É homogênea, altamente refrátil, flexível e elástica, constituída por colágeno tipo IV, VII, laminina e fibronectina. É composta por duas camadas, uma superficial próxima ao estroma formada por fibrilas colágenas e finos filamentos de uma matriz glicoproteica, e uma camada posterior ou profunda secretada pelas células endoteliais após o nascimento (Hogan; Alvarado; Weddell, 1971). Após os 20 anos de idade, podemos observar protruções da membrana de Descemet na periferia da córnea chamadas corpúsculos de Hassal-Henlé.

1.1.6 Endotélio

Monocamada de células regulares e hexagonais, disposta em mosaico, com espessura de 4-6 micrometros. Apresenta em média 400.000 células que repousam sobre a membrana de Descemet. Sua densidade, ao nascimento, é de 3500 a 4000 células/mm², decrescendo ao longo da vida até chegar à idade adulta com aproximadamente 2500 células/mm². A célula endotelial apresenta em média 18-20 micrometros de largura, 4-6 micrometros de espessura e núcleo com 7 micrometros de diâmetro (Kuwabara; Bloom; Fawcett, 1968). As células endoteliais são

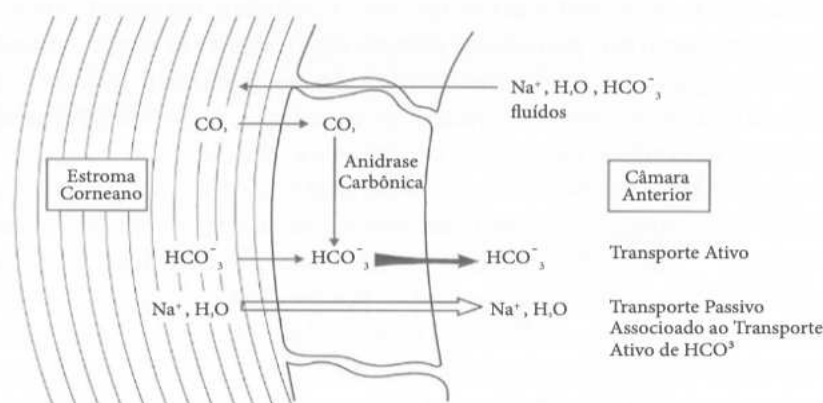
unidas por nexos e zônulas de oclusão, permeáveis à água e pequenas moléculas, permitindo assim a difusão de nutrientes do humor aquoso para o estroma. Para a manutenção da hidratação adequada da córnea, essas células dispõem de bombas sódio-potássio ATPase, cuja função é o transporte de sódio para fora das células e o potássio para o interior (3 íons Na^+ para 2 íons K^+). O permutador de prótons e sódio traz sódio do estroma para o interior da célula endotelial e faz saírem íons H^+ em direção ao estroma. A anidrase carbônica intracelular permite a síntese de íons HCO_3^- a partir de moléculas de água e dióxido de carbono e o cotransportador de bicarbonato de sódio faz saírem das células 2 íons HCO_3^- e 1 íon Na^+ para o humor aquoso, criando um gradiente osmótico entre o estroma e a câmara anterior, formando consequentemente um fluxo de água neste sentido (Dikstein; Maurice, 1972):

Figura 3 – Microscopia eletrônica do endotélio corneano humano



Fonte: KUWABARA, T; BLOOM, W; FAWCETT, DW. A textbook of histology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1968, p. 782.

Figura 4 – Modelo de bomba endotelial



Fonte: HODSON, S; MILLER, F. The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. J Physiol., 263, p. 563-577, 1976.

Para preservar a transparência da córnea, é necessário garantir a avascularidade, um índice de refração uniforme, uma barreira funcional epitelial e endotelial e uma estrutura organizada de fibrilas colágenas estromais (Dantas; Matos; Gracitelli, 2023).

Existem diversas condições que prejudicam a função óptica e de proteção desse tecido, sendo necessário o correto diagnóstico pelo oftalmologista e tratamento na intenção de recuperar sua estrutura e qualidade. Entre elas, podemos citar o ceratocone, edema de córnea após cirurgia de facoemulsificação, distrofia endotelial de Fuchs, rejeição ou falência de transplantes prévios, opacidades corneanas pós-infecção, perfurações corneanas, distrofias estromais, degenerações corneanas, seqüela de trauma químico ou mecânico e opacidades congênitas da córnea (Alves; Lucas; Cresta, 2019).

Para o diagnóstico de condições corneanas, observa-se inicialmente o exame ocular externo e acuidade visual. Dispomos do exame biomicroscópico em lâmpada de fenda como importante aliado, ceratometria, topografia de córnea, paquimetria, microscopia especular e tomografia de córnea.

O tratamento das diferentes afecções corneanas pode ser realizado clinicamente com colírios, pomadas, lentes corretivas e lentes de contato. No entanto, se o tratamento clínico não for capaz de restaurar a integridade e qualidade do tecido, pode ser necessária a abordagem cirúrgica.

1.2 O TRANSPLANTE DE CÓRNEA

O termo “transplante de córnea” refere-se à troca cirúrgica de uma porção da córnea receptora por outra de uma córnea doadora.

O primeiro transplante de córnea bem-sucedido foi realizado com tecido proveniente de um doador vivo, em 1906, por Edward Zirm. No início dos anos 1900, Filatov sugeriu o uso de córneas de cadáver como tecido doador (Armitage; Tullo; Larkin; 2006).

Ao longo dos anos, os resultados dos transplantes de córnea melhoraram muito com o desenvolvimento de novos fios, agulhas, uso do microscópio cirúrgico, conhecimento da função endotelial, preservação da córnea, uso de medicamentos anti-inflamatórios e, mais recentemente, uso do *laser* de femtossegundo.

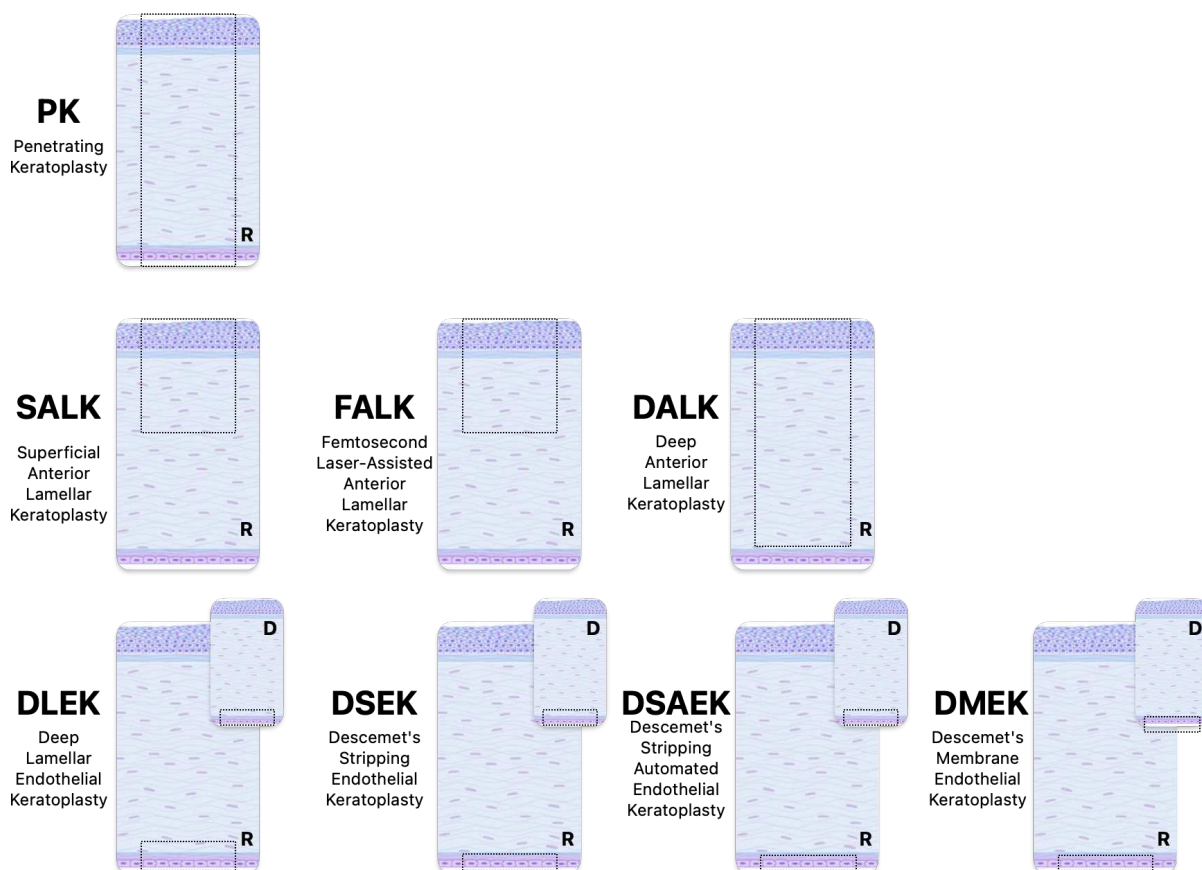
Por muitos anos, o transplante penetrante de córnea permaneceu sendo o tipo de transplante mais realizado, porém nas últimas décadas, o desenvolvimento de técnicas menos invasivas tem mudado o cenário dessa cirurgia corneana. Técnicas cirúrgicas como a DALK (*deep anterior lamellar keratoplasty*) foram criadas para tratar a doença estromal, e a DLEK

(*deep lamellar endothelial keratoplasty*), DSEK (*Descemet's stripping endothelial keratoplasty*) e a DMEK (*Descemet's membrane endothelial keratoplasty*) foram criadas para tratar a doença endotelial.

Estatísticas do Eye Bank Association of America mostram que o transplante endotelial é hoje o procedimento mais comum de transplante de córnea nos Estados Unidos, contemplando cerca de 50% dos pacientes americanos. No Brasil, o transplante penetrante ainda é o mais realizado.

Podemos dividir os transplantes de córnea em penetrante, lamelares anteriores e lamelares posteriores (Hernandez, 2002).

Figura 5 – Desenho esquemático dos tipos de transplante de córnea. D: córnea doadora; R: córnea receptora.



Fonte: a autora.

1.2.1 Transplante Penetrante de Córnea

O transplante penetrante de córnea (PK), ou ceratoplastia penetrante, consiste na substituição de todas as camadas do tecido corneano. É indicado nas doenças corneanas, com

envolvimento tanto do estroma quanto do endotélio, que pioram a acuidade visual por opacificação ou irregularidades que não podem ser corrigidas com óculos, lentes de contato, implante de anel intraestromal, ceratectomia fototerapêutica (PTK) ou transplante lamelar.

As principais indicações incluem: ceratocone avançado, edema de córnea pseudofácico, distrofia endotelial de Fuchs, rejeição ou falência de transplante prévio, opacidades corneanas pós-infecção, perfuração corneana, distrofias estromais, degenerações corneanas, sequela de traumatismo e opacidades congênitas da córnea.

Os transplantes penetrantes podem ser classificados de acordo com sua finalidade em: Ópticos, que visam reabilitação visual; Tectônicos, que restauram a estrutura e integridade da córnea em casos de perfuração ou afinamentos importantes; Terapêuticos, nos casos de infecção ou inflamação corneana resistente ao tratamento clínico; e Cosméticos, que visam melhorar o aspecto estético (Cresta; Lucas; Alves, 2019).

1.2.2 Transplante Lamelar Anterior

O transplante lamelar anterior consiste na substituição das camadas anteriores da córnea. Sua principal indicação é para o ceratocone, em pacientes geralmente jovens, que se beneficiam com a preservação do endotélio e apresentam menores riscos de rejeição do tecido. Ele também é indicado em outras ectasias corneanas, distrofias estromais que poupam o endotélio, ceratites intersticiais, leucomas, queimaduras oculares e anomalias congênitas que poupem o endotélio. O transplante lamelar anterior é dividido em superficial e profundo (Chalita, 2019).

O transplante lamelar anterior superficial (SALK) consiste na substituição da camada superficial da córnea, até cerca de 250 micrometros, por um enxerto transparente de espessura similar. Com o advento do *laser* de femtossegundo, essa técnica se tornou mais reprodutível, recebendo o nome de ceratoplastia lamelar anterior assistida por *laser* de femtossegundo (FALK). Pode ser indicada no tratamento de cicatrizes, irregularidades e distrofias anteriores, no entanto, o tratamento com *excimer laser* (PTK – ceratectomia terapêutica fotorrefrativa) ainda é mais utilizado nesses casos (Ghanem; Lautert; Ghanem, 2019).

O transplante lamelar anterior profundo (DALK) tem como objetivo a remoção total ou subtotal do estroma corneano e sua substituição por uma córnea doadora (Melles et al, 2006). O avanço considerável da técnica cirúrgica na última década tem tornado essa cirurgia mais segura e reprodutível, sendo a principal indicação nos casos de ceratocone sem rotura da membrana de Descemet. A técnica Big-Bubble, descrita por Abu Hassan Anwar, é a mais utilizada nos dias de hoje e consiste na dissecação precisa e controlada das camadas corneanas

com o auxílio de uma bolha de ar para separar a membrana de Descemet do estroma (Anwar et al, 2004). Esta técnica tornou-se ainda mais bem caracterizada com os estudos de Dua et al. em 2013 acerca da recém-descoberta camada corneana pré-Descemet, a qual é geralmente desnudada na DALK (Dua et al, 2013; Ghanem; Lautert; Ghanem, 2019).

A ceratoplastia lamelar apresenta vantagens em relação à penetrante, como menores índices de rejeição, astigmatismo residual, complicações pós-operatórias, tempo de cicatrização mais curto e uso de corticoide por menos tempo. No entanto, a técnica cirúrgica tem maior complexidade e curva de aprendizado.

1.2.3 Transplante Lamelar Posterior ou Endotelial

Introduzido nos anos 2000, o transplante lamelar posterior tem ganhado popularidade no tratamento das disfunções e patologias endoteliais. A substituição do tecido é realizada por pequenas incisões que proporcionam melhor e mais rápida recuperação visual, com menores complicações intraoperatórias e pós-operatórias em comparação aos transplantes penetrantes. No entanto, a técnica cirúrgica mais complexa também requer uma maior curva de aprendizado.

As principais indicações são distrofias endoteliais de Fuchs, polimorfa posterior e congênita hereditária (CHED), ceratopatia bolhosa do pseudofácico/afácico, síndrome iridocorneal (síndrome ICE) e qualquer descompensação endotelial pós-trauma ou cirurgia.

A evolução dos transplantes endoteliais originou diversas modalidades técnicas. Inicialmente, no DLEK havia a dissecação de uma lamela posterior na córnea doadora e receptora, incluindo estroma posterior, Descemet e endotélio. Atualmente, pouco utilizada, a evolução veio com a DSEK, onde se disseca manualmente uma lamela posterior da córnea doadora que incluía estroma posterior, Descemet e endotélio, mas sem a dissecação do estroma posterior da córnea receptora. O uso do microcerátomo possibilitou a confecção mais regular da lamela posterior doadora, evoluindo para DSAEK (Melles et al, 2006). O remanescente de estroma posterior dessas lamelas doadoras poderia limitar os resultados visuais finais, surgindo o DMEK (Price et al, 2006). No DMEK, há uma substituição seletiva apenas da membrana de Descemet e endotélio do doador para o receptor, sem a inclusão de estroma posterior (Ghanem; Lautert; Ghanem, 2019).

1.3 O BANCOS DE OLHOS

O primeiro Banco de Olhos, denominado The Eye Bank for Sight Restoration, foi criado pelo oftalmologista Richard Townly Paton nos Estados Unidos da América em 1944. Pouco tempo após sua criação, surgiram novos Bancos de Olhos e, em 1961, vinte e cinco Bancos de Olhos Americanos se associaram para formar The Eye Bank Association of America (EBAA), associação esta que permanece até os dias de hoje como referência nos assuntos relacionados à atividade dos Bancos de Olhos (Aiken; Mannis, 2012).

Em 1997, diante da lei número 9.434, foi criado no Brasil o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), cuja finalidade é estimular a prática do transplante de órgãos em nosso país. Para o gerenciamento das filas de transplantes, criaram Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) em cada Estado. Os Bancos de Olhos brasileiros, portanto, são regidos por rigorosas portarias, como atualmente a Resolução de Diretoria Colegiada número 55 (RDC 55), de 11 de dezembro de 2015, que determinam seu funcionamento e estabelecem as boas práticas no uso terapêutico dos tecidos humanos. Os Bancos de Olhos devem estar sempre atentos nas determinações desses órgãos para que funcionem dentro da lei, além da fiscalização pelas normas da Vigilância Sanitária (Faria e Sousa; Alves, 2019).

Para o funcionamento de um Banco de Olhos, é necessário que ele esteja associado a um hospital ou centro médico de ensino superior, tenha um diretor médico, um conselho diretivo responsável, um secretário executivo estabelecido em local apropriado e com telefone acessível publicamente, tenha aprovação da associação médica local e empregue procedimentos médicos universalmente aceitos na manipulação de tecidos.

O Banco de Olhos é uma instituição sem fins lucrativos e suas funções básicas são a captação dos globos oculares doados, análise das sorologias e prontuários médicos, avaliação, processamento e armazenamento dos tecidos. Os tecidos corneanos são então disponibilizados a CNCDO para distribuição com o máximo de segurança para o receptor.

1.3.1 Procura por doadores e captação do globo ocular

O primeiro passo para a doação é dar essa oportunidade aos familiares da pessoa falecida, imediatamente após a morte. A captação pode ser indireta, feita por um membro capacitado do hospital, ou direta, por um membro do Banco de Olhos. A entrevista com os familiares para autorização da doação deve ser feita por pessoas treinadas em contato pessoal e

acolhimento no cenário do luto, para dar a oportunidade à família envolvida de concretizar a doação (Barreto, Faria e Sousa, 2019).

Após a autorização da família, realiza-se a captação da córnea. A maioria dos Bancos de Olhos retira o globo ocular íntegro do doador para posterior remoção da córnea em ambiente controlado. A parada de circulação de humor aquoso após a morte, a depleção de oxigênio e nutrientes e o acúmulo de metabólitos tóxicos na câmara anterior danificam as células corneanas, portanto, quanto mais rápido o olho for enucleado e a córnea processada, maiores as chances de manutenção da integridade, qualidade e longevidade do tecido. Idealmente, os olhos devem ser removidos em até 6 horas após o óbito (Bito, Salvador, 1970; Basu, Hasany, 1974; Chou, Laibson, Rapuano, 1994; Bourne, Nelson, Maguire, 2001; Bohringer, Spelberg, Sundmacher, 2002; Kryczka, Szaflik, Midelfart, 2013; Parekh, Salvalaio, Ferrari, 2013).

Uma cautelosa revisão do prontuário médico do doador deve ser realizada pela equipe de captação para obtenção da história médica completa e, principalmente, verificação da existência de contraindicações absolutas à doação. É importante verificar a idade do doador, histórico de doenças ou cirurgias sistêmicas ou oculares prévias, se o doador foi mantido em UTI, intubação, imunossupressão ou uso de anticoagulantes, evidência de infecção, verificação do certificado do óbito com atenção à causa base e horário da morte.

É obrigatória a assinatura do Termo de Consentimento de Doação por um familiar de primeiro grau – pai, mãe, avô, avó, cônjuge, filho ou neto.

Todos os olhos enucleados devem ser acompanhados de uma amostra de 5ml de sangue do doador para exames sorológicos. No Brasil, são exigidos: HBsAg, anti-HBc total, anti-HCV, anti-HIV e anti-HTLV I e II (Faria e Sousa; Barreto; Oliveira; Silva; Pereira, 2019).

1.3.2 Processamento, avaliação e seleção do tecido corneano no Banco de Olhos

O globo ocular, ao chegar ao Banco de Tecidos Oculares, é inicialmente examinado em lâmpada de fenda e, depois, levado a um ambiente estéril (capela de fluxo laminar) para descontaminação, retirada e preservação da córnea – tratamento esse chamado de processamento do tecido ocular (Barreto; Oliveira; Silva; Pereira, 2019).

A preservação da córnea deve ser feita idealmente em até 12 horas após a morte. Caso não seja possível, o máximo intervalo aceito é de 24 horas. Existem preservações de curto prazo que mantêm a vitalidade do tecido até 7 dias (preservação em câmara úmida e no meio de McCaray-Kaufman a 4 graus Celsius); de médio prazo, que mantêm a vitalidade por até 15 dias (Optisol GS e Life4C a 4 graus Celsius); e longo prazo, que mantêm a vitalidade por 30 ou mais

dias (preservação em meio de cultura de órgãos entre 30 e 37 graus Celsius e criopreservação). A preservação da esclera pode ser feita em câmara úmida, glicerina ou álcool (Mccarey, Kaufman, 1974; Aquavella, Van Horn, Haggerty, 1975; Kaufman, Bauerman, Steinemann, Thompason, Varnell, 1991; Pham, Erik Hellier, Vo, 2013).

No Banco de Olhos de Londrina, a preservação é realizada no meio líquido Optisol GS (Chiron Ophthalmics, Irvine, California), composto por um ambiente básico proporcionado pelo TC199, MEM e solução de Earle, solução tampão HEPES, dextrano, sulfato de condroitina, piruvato de sódio, aminoácidos e antibióticos gentamicina e estreptomicina. Esse meio preserva a córnea por até 14 dias a 4°C (Faria e Sousa; Barreto; Alves, 2019).

A seleção da córnea é feita em 4 estágios: inspeção ocular pós-morte, análise da córnea *in situ*, análise da córnea *in vitro* e contagem endotelial (Faria e Sousa; Barreto; Alves, 2019)

Anormalidades são investigadas nesses diferentes estágios de seleção, entre elas sinais de traumas recentes nos olhos e anexos, sinais de traumas antigos, sinais de cirurgias prévias, material externo impregnado na superfície ocular, sinais de enfermidades oculares ou sistêmicas, anormalidades oculares congênitas, alterações oculares pós-morte.

Análise da córnea *in situ* é o exame realizado do globo ocular íntegro dentro da câmara úmida em lâmpada de fenda. Tem por objetivo detectar anormalidades da córnea e estruturas adjacentes que possam interferir na qualidade. Na análise do epitélio, podem ser observadas opacidades causadas pelo excesso ou falta de hidratação, invasões neoplásicas provindas do limbo ou de membranas fibrovasculares como o pannus, cicatrizes e defeitos epiteliais. O estroma da córnea pode apresentar opacidades subepiteliais, infiltrados imunológicos ou infecciosos, cicatrizes, leucomas ou nubéculas, depósitos, edema, afinamentos, arco senil e pterígio. O exame do endotélio geralmente é feito posteriormente (*in vitro*), após a córnea ter sido retirada do olho e preservada em meio líquido.

A análise de córnea *in vitro* é feita dentro do meio de preservação adequado, já separada do globo ocular, em lâmpada de fenda. É utilizado o analisador de Cowden, instrumento que mantém o frasco na vertical e, por meio de um espelho inclinado a 45 graus, projeta seu fundo com o botão corneoescleral. Além da análise e classificação de todas as camadas celulares e suas alterações mencionadas no parágrafo anterior, é feita a análise do endotélio corneano. Nessa análise, o avaliador procura por perdas endoteliais, guttatas e morfologia endotelial em mosaico visualizada no reflexo especular em microscópio. A microscopia especular é um instrumento que projeta a luz na córnea e captura a imagem refletida da interface óptica entre o endotélio e o líquido adjacente, permitindo a contagem celular automatizada da densidade endotelial. Muitos Bancos de Olhos, inclusive o Banco de Olhos de Londrina, fixam a

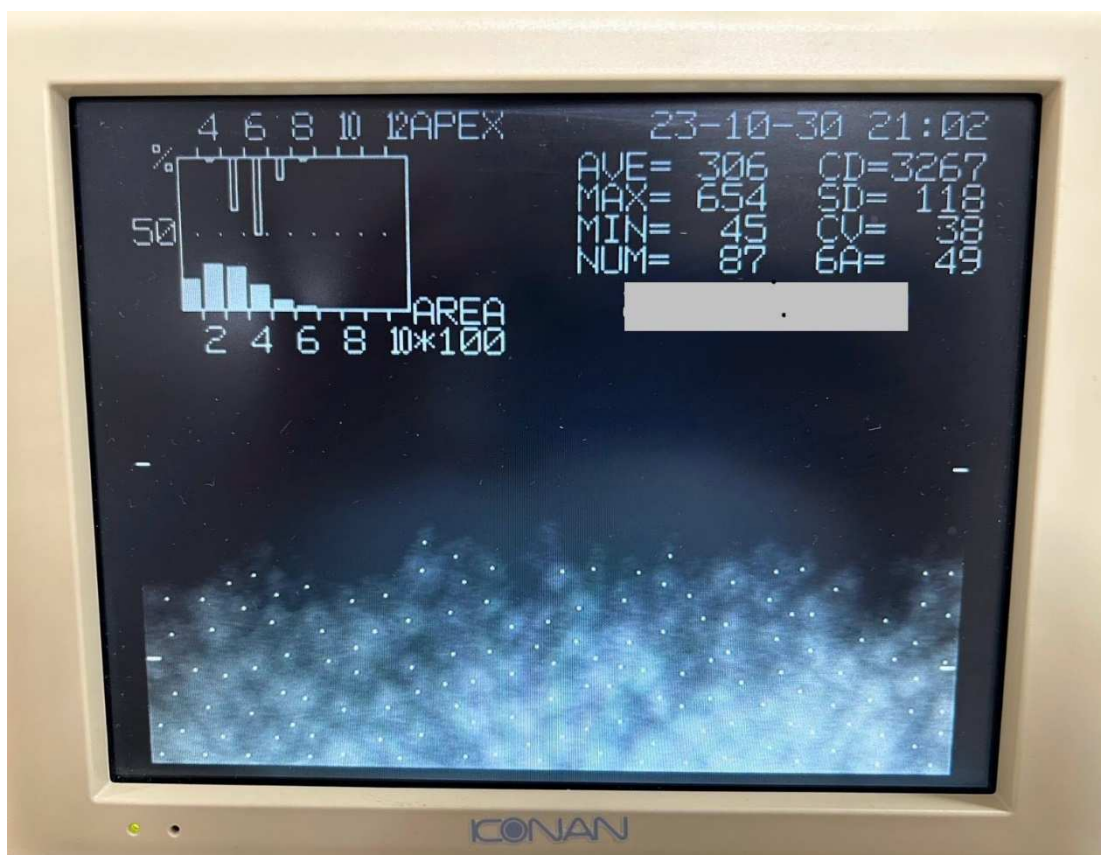
densidade endotelial mínima de 2000 células/mm² para que a córnea seja liberada para transplantes com a finalidade óptica (Borderie; Scheer; Touzeau, 1998).

Figura 6 – Analisador de Cowden



Fonte: a autora.

Figura 7 – Imagem do endotélio corneano adquirido através da Microscopia Especular



Fonte: a autora.

Para a seleção do doador, é realizada a análise do prontuário médico e exames sorológicos do sangue do cadáver para HIV, HTLV, hepatites B e C.

A história médica do doador, atestado de óbito e informações obtidas de familiares são importantes instrumentos para o descarte de doações potencialmente perigosas para o receptor.

A Associação Americana de Banco de Olhos (EBAO), mediante estudos publicados acerca da transmissão de microorganismos pelos transplantes de córnea, desenvolveu uma lista de contraindicações absolutas e relativas ao uso da doação desse tecido. Essas listas são referências aos demais Bancos de Olhos e abordam principalmente os seguintes tópicos: olhos possivelmente expostos a microorganismos hospitalares (pacientes em assistência ventilatória, septicemia, infecção pulmonar e imunossupressão); anormalidades oculares como o glaucoma, uveíte anterior, cirurgias intaoculares que expoliam células endoteliais, cirurgia refrativa e ceratocone que alteram a biomecânica da córnea; enfermidades causadas por vírus com longo período de incubação, como leucoencefalopatia multifocal progressiva, panencefalite esclerosante subaguda relacionada ao vírus do sarampo, panencefalite progressiva da rubéola, AIDS, raiva e doenças causadas por príons; neoplasias; infecções pelo vírus HTLV, HIV, vírus

da hepatite B e C; afecções de causas desconhecidas como síndrome de Reye, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e síndrome de Guillain-Barré.

1.4 MARCADORES DOS VÍRUS DA HEPATITE B, HEPATITE C, HIV E HTLV

Para utilização terapêutica de tecidos oculares, é obrigatória a realização, no doador, dos seguintes testes laboratoriais: HBsAg e Anti-HBc para detecção de hepatite B, anti-HCV para detecção da hepatite C, anti-HIV 1 e 2 para detecção do vírus HIV e anti-HTLV I e II para detecção do anticorpo contra o HTLV I e II. No caso da positividade de qualquer um deles, a córnea torna-se inapropriada para o transplante e é descartada.

Se o teste anti-HBc for reagente e HBsAg for não reagente, fica a critério do Banco de Tecidos a realização do teste anti-HBs para comprovação de imunidade ao vírus da hepatite B. Caso o teste anti-HBs seja reagente, deve ser feita uma avaliação de risco quanto à aceitação ou não deste doador (ANVISA RDC 707/19).

1.4.1 O vírus da Hepatite B

O vírus da hepatite B é um vírus hepatotrópico que pode causar doenças hepáticas graves, incluindo hepatite aguda e crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. Trata-se de uma doença amplamente disseminada, com mais de 2 bilhões de pessoas no mundo expostas ao vírus. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 296 milhões de pessoas estavam cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite B em 2019. Pode ser transmitido por meio de contato sexual, agulhas e materiais contaminados, transfusões de sangue, transplante de órgãos ou transmissão mãe-filho no nascimento, também conhecida como transmissão vertical (Chuang et al, 2022).

A virulência do vírus da hepatite B refere-se à sua capacidade de causar doença hepática e de evadir o sistema imunológico do hospedeiro. Pode ser influenciada por vários fatores, incluindo o genótipo do vírus, a resposta imunológica do hospedeiro, a quantidade de vírus presente e a interação do vírus com as células hepáticas. O vírus é dividido em diferentes genótipos (A a J), sendo o genótipo C associado a formas mais graves de hepatite e com replicação viral mais alta; o genótipo B associado ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, e os genótipos A e D podem estar associados a melhores respostas imunológicas e terapêuticas (Zoulim, Locarnini, 2018).

Para diagnóstico, seguimento e prognóstico da doença, são usados marcadores sorológicos específicos, entre eles: HBsAg (antígenos de superfície) é o primeiro marcador a surgir após a infecção viral, em torno de 30 a 45 dias, podendo permanecer detectável por até 120 dias, e está presente nas infecções agudas e crônicas; Anti-HBc (anticorpos IgG contra o antígeno do núcleo) é um marcador que indica contato prévio com o vírus, permanece detectável por toda a vida nos indivíduos que tiveram a infecção (mesmo naqueles que eliminaram o vírus); Anti-HBc IgM (anticorpos IgM contra o antígeno do núcleo) é um marcador de infecção recente, portanto confirma o diagnóstico de hepatite B aguda, pode persistir por até 6 meses após o início da infecção; Anti-HBs (anticorpos contra o antígeno de superfície) indica imunidade contra o vírus da hepatite B, é detectado geralmente entre 1 a 10 semanas após o desaparecimento do HBsAg, indica bom prognóstico e é encontrado isoladamente em pacientes vacinados; HBeAg (antígeno “e” do vírus) é indicativo de replicação viral e, portanto, alta infectividade, está presente na fase aguda, surge após o aparecimento do HBsAg e pode permanecer por até 10 semanas. Na hepatite crônica, a presença do HBeAg indica replicação viral e atividade da doença (maior probabilidade de evolução para cirrose); Anti-HBe (anticorpo contra o antígeno “e”) é marcador de bom prognóstico na hepatite aguda, a soroconversão HBeAg para anti-HBe indica alta probabilidade de resolução da infecção nos casos agudos, já na hepatite crônica a presença do anti-HBe indica ausência de replicação do vírus e menor atividade da doença (MS, 2007).

Figura 8: Resumo das definições de caso de hepatite viral por vírus B, a partir dos resultados sorológicos.

Condição de caso	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+/-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hepatite B aguda	(+)	(+)	(+)	(+/-)	(+/-)	(-)
Final da fase aguda/ janela imunológica	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
Hepatite B fase crônica	(+)	(+)	(-)	(+/-)	(+/-)	(-)
Hepatite B curada	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)*
Imunizado por vacinação	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

Legenda: (+) positivo (-) negativo

*Em alguns casos de hepatite B curada, o anti-HBs não é detectado por estar em baixos títulos.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatites Virais*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007.

Figura 9: Interpretação do *screening* sorológico para hepatite B.

HBsAg	Anti-HBc	Interpretação/condução
(+)	(-)	Início de fase aguda ou falso positivo/Repetir sorologia após 15 dias
(+)	(+)	Hepatite aguda ou crônica/Solicitar anti-HBc IgM
(-)	(+)	Janela imunológica ou falso-positivo ou cura/ Solicitar anti-HBs
(-)	(-)	Não infectado

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatites Virais*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007.

1.4.2 O vírus da Hepatite C

O vírus da hepatite C afeta cerca de 58 milhões de pessoas globalmente. Embora muitas infecções sejam agudas, assintomáticas e autolimitadas, uma grande proporção de indivíduos desenvolve a doença crônica, podendo evoluir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. O vírus possui um alto grau de variabilidade genética, o que permite rápida mutação de suas proteínas e facilita a evasão da resposta imune, dificultando sua erradicação completa e favorecendo a inflamação crônica. A resistência ao tratamento antiviral e a evolução da doença dependem de uma interação complexa entre os fatores virais e a resposta imunológica do hospedeiro (Manns et al, 2021).

Para o diagnóstico e seguimento da hepatite C, são utilizados: Anti-HCV (anticorpos contra o vírus) é o marcador de triagem para a hepatite C, indica contato prévio com o vírus, mas não define se a infecção é aguda, crônica ou curada; HCV-RNA (RNA do vírus da hepatite C) é o primeiro marcador a aparecer entre uma a duas semanas após a infecção, é utilizado para confirmar a infecção em casos crônicos, monitorar a resposta ao tratamento e confirmar resultados sorológicos indeterminados, em especial em pacientes imunossuprimidos. O diagnóstico de infecção aguda só pode ser feito com a viragem sorológica documentada, isto é, paciente inicialmente anti-HCV negativo que converte, tornando-se anti-HCV positivo e HCV-RNA positivo, detectado por técnica de biologia molecular. A infecção crônica deve ser confirmada pela pesquisa de HCV-RNA (MS, 2007).

1.4.3 O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um retrovírus que afeta principalmente o sistema imunológico humano, atacando células T CD4+ essenciais para a resposta imune. A

infecção pelo HIV pode levar à AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), caracterizada pela perda progressiva da função imunológica e pela vulnerabilidade a infecções oportunistas. A transmissão do HIV ocorre principalmente por via sexual, transfusões sanguíneas ou compartilhamento de agulhas (Piatak et al, 2023). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou ao final de 2022 uma prevalência de 39 milhões de pessoas portadoras do vírus HIV no mundo (World Health Organization, 2024).

A virulência do HIV está associada à sua capacidade de se integrar ao genoma do hospedeiro e de escapar das respostas imunes. O HIV possui um ciclo de replicação complexo, no qual a transcriptase reversa converte seu RNA viral em DNA, que se integra ao DNA do hospedeiro. Essa habilidade de integração e mutação frequente contribui para a sua capacidade de escapar da vigilância imunológica, uma das principais características que tornam o HIV tão virulento. O HIV apresenta uma taxa de mutação extremamente alta, o que leva à constante variação das proteínas virais, dificultando a formação de uma resposta imune eficaz. Além disso, o vírus pode infectar diretamente as células do sistema imune, o que compromete ainda mais a capacidade do organismo de combater o vírus e outras infecções (Piatak et al, 2023).

Os testes para detecção do HIV podem ser: testes rápidos para detecção de anticorpos anti-HIV ou do antígeno p24; ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) para detecção do anticorpo contra o HIV; western blot para detectar anticorpos específicos contra proteínas do HIV e que se trata de um teste confirmatório após resultados positivos de triagem; o teste de carga viral, que detecta o RNA do HIV para monitorar a progressão da infecção e eficácia do tratamento; teste de antígeno p24, que detecta uma proteína do HIV em fase precoce da infecção, geralmente dentro de 2 a 3 semanas; e o PCR, que detecta diretamente o RNA do HIV, muito utilizado para diagnóstico precoce antes mesmo da produção de anticorpos pelo organismo (WHO, 2019).

1.4.4 O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV)

O HTLV-I é um retrovírus oncogênico amplamente associado a doenças hematológicas e neurológicas. A infecção por esse vírus pode ser crônica e assintomática em muitos indivíduos, mas uma pequena fração desenvolve patologias graves. Já o HTLV-II é considerado menos virulento e com associação mais rara a doenças agressivas; está associado a uma evolução clínica mais branda.

O HTLV possui capacidade de evadir a detecção pelo sistema imunológico, através da inibição de células T CD8⁺ e interferindo nas vias de sinalização imune, o que facilita a

persistência viral e a transformação celular. A infecção crônica e a ativação contínua do sistema imunológico podem levar a um estado inflamatório, promovendo o desenvolvimento de doenças hematológicas, oncológicas e neurológicas associadas (Giam et al, 2021).

Para o diagnóstico e seguimento da infecção pelo vírus HTLV, são utilizados: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) para detectar anticorpos IgG contra as proteínas do HTLV; carga viral (PCR) para quantificar o RNA do HTLV; PCR para detecção do DNA proviral do HTLV nas células para confirmação da infecção; marcadores de ativação celular como o CD25 (receptor de interleucina-2) e HLA-DR (marcador de ativação de linfócitos T) (Cavalcanti et al, 2021).

1.5 A PANDEMIA POR CORONAVÍRUS

Em 2019, foi descoberto um novo vírus, variante de um coronavírus preexistente, denominado novo coronavírus (SARS-CoV-2), que causa uma doença com manifestações predominantemente respiratórias (Huang, Wang, Li, 2020; Wang, Wang, Ye, Liu, 2020).

A doença é considerada uma zoonose, infecção naturalmente transmissível entre animais vertebrados e seres humanos, e acredita-se, com base no sequenciamento genético do vírus, que morcegos ou ainda o pangolim – mamífero da espécie *Manis javanica* – sejam a origem mais provável (Lam; Jia; Zhang, 2020).

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, na China. Posteriormente, foi reconhecido o agente etiológico sendo o novo coronavírus. Devido ao aumento do número de casos na China e em outros países, em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou ser uma emergência de saúde pública internacional e, em 11 de março de 2020, foi decretado estado de pandemia com a orientação que todos os países do mundo deveriam fazer planos de contingência (Lam; Jia; Zhang, 2020; Ma, 2020; WHO, 2020).

Em 31 de março de 2020, existiam 760.040 casos e 40.842 mortes, com um aumento após 6 meses, em 27 de setembro, para 32.925.668 casos confirmados e 995.352 mortes (WHO, 2020). A partir da China, a doença espalhou-se rapidamente para a Itália, Espanha e Reino Unido, sequencialmente. Nos meses de abril e maio de 2020, para os Estados Unidos da América e posteriormente para Brasil. No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em fevereiro de 2020. Ao final de setembro de 2020, haviam sido registrados quase 5.000.000 de casos e mais de 142.000 mortes (MS, 2020), além dos casos subdiagnosticados. A região sudeste do

país manteve-se durante a pandemia com o maior número de casos, seguida pela região Nordeste, Norte, Sul e Centro-Oeste.

Dentre as estratégias de prevenção em uma pandemia, há a supressão – que consiste em manter o número de casos no mínimo absoluto, pelo maior tempo possível, através de intervenções de controle eficazes, até o surgimento da vacina ou tratamento – e a mitigação – controle por meio da imunidade adquirida de forma gradual, com o intuito de não sobrecarregar e colapsar o sistema de saúde (James; Hendy; Plank; Steyn, 2020). Estratégias de supressão foram adotadas, como a quarentena, e rastreamento de contatos e de mitigação, como suspensão de aulas, cancelamento de voos, produção de insumos de saúde em regime de guerra, equipamentos de proteção individual (EPI) e respiradores (Ebrahim; Ahmed; Gozzer; Schlagenhauf; Memish, 2020). Diante da ausência inicial de medicações e vacinas, a tentativa inicial para evitar o colapso dos sistemas de saúde consistiu em aliar a política de isolamento social e testagem universal (WHO, 2020).

Os coronavírus são vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, esféricos, encapsulados e cercados por uma camada de proteínas. A proteína S, aspecto de espículas, produz uma aparência de coroa, determinando o tropismo do vírus e fusão com as células do hospedeiro. Pertencem à Ordem Nidovirales, Família Coronaviridae, Subfamília Orthocoronaviridae e classificam-se nos gêneros: alphacoronavírus, betacoronavírus, deltacoronavírus e gammacoronavírus. O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, seu mecanismo de entrada na célula hospedeira é por meio da ligação de suas proteínas S aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) localizados na superfície celular (Wang; Wang; Ye; Liu, 2020).

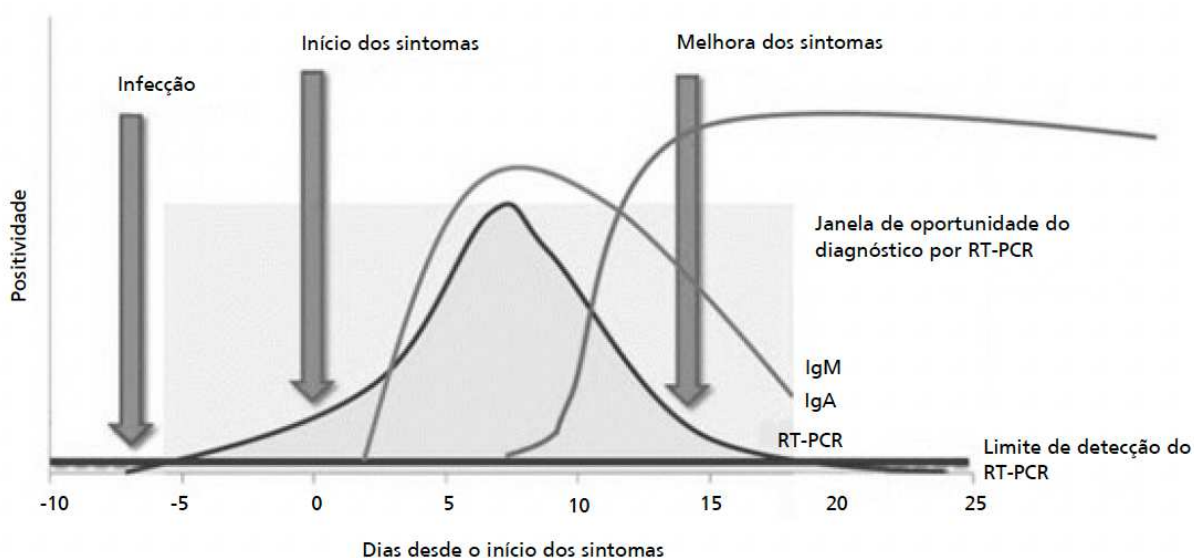
O SARS-CoV-2 é um vírus altamente transmissível. A transmissão principal ocorre através de gotículas (partículas maiores que 5mm, movendo-se mais de 1 metro) que se originam quando a pessoa infectada espirra ou tosse. A transmissão por aerossóis (partículas menores que 5mm, movendo-se mais de 1 metro) ou por contato com superfícies ou fontes contaminadas por gotículas também é possível (Lam; Jia; Zhang, 2020). O período médio de incubação do SARS-CoV-2 é de 5 dias, variando de zero a 14 dias (Wang, Tang, Wei, 2020; Backer, Klinkenberg, Wallinga, 2020).

O quadro clínico dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 é muito variável, desde pacientes assintomáticos, leves até graves. Os sintomas em ordem decrescente de frequência incluem: tosse, febre, dispneia, ageusia/disgeusia, anosmia/hiposmia, mialgia, diarreia, náusea/vômitos, dor de garganta, cefaleia, congestão nasal, dor torácica, calafrios, dor abdominal, sibilância, confusão mental, manifestações oculares e hemoptise (Souza; Amorim;

Melo *et al.*, 2021). Sintomas oculares constatados nos pacientes infectados foram hiperemia conjuntival, sensação de corpo estranho, olho seco, fotofobia, epífora, entre outros (Cunha; Castro E Silva; Ribeiro; Barbosa, 2022). Além disso, o sistema visual também se mostrou como via de contaminação, pois as células corneanas possuem relativa expressão do receptor ECA-2 em sua superfície (Souza, Amorim, Melo *et al* 2021; Wang, Wang, Ye, Liu, 2020).

O diagnóstico molecular é baseado em técnicas de RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) que identificam sequências específicas do genoma do SARS-CoV-2 com amostras adquiridas do trato respiratório como nariz, escarro ou endotraqueal. Existem duas técnicas de testes rápidos, o swab de nasofaringe e/ou orofaringe para detecção do antígeno viral por meio do RT-PCR e detecção de anticorpos IgA, IgM e IgG em amostras de sangue, soro e plasma por meio da técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), quimioluminescência e eletroquimioluminescência (MS, 2020). A cultura celular também pode ser realizada a partir da aspiração nasofaríngea, porém o resultado demanda mais tempo, não sendo útil em situações de pandemia.

Figura 10 – Resultado dos exames laboratoriais para o SARS-CoV-2, segundo o dia da sintomatologia



Fonte: DIAS, VMCH; CARNEIRO, M; LACERDA VIDAL, CF et al. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. J Infect Control. 2020;9(2):56-75.

Diante da principal manifestação da infecção pelo SARS-CoV-2 ser pulmonar, os exames de imagem também foram imprescindíveis no diagnóstico e tratamento dos pacientes. Na radiografia simples de tórax, podem ser identificadas áreas assimétricas de opacidade

alveolar ou intersticial, remendadas ou difusas, sendo o padrão mais prevalente a pneumonia bilateral, com opacidades em vidro fosco subpleural, com margens mal definidas e leve predileção pelo lobo inferior direito (Rodrigues, Hare, Edey *et al.*, 2020). A tomografia computadorizada de tórax é o padrão ouro para avaliação do comprometimento pulmonar, seus achados incluem opacidades em padrão de vidro fosco, consolidações, espessamento de septos interlobulares, broncograma aéreo e espessamento de pleura subjacente com predominância de envolvimento dos lobos inferiores e periféricos, geralmente bilaterais (SHI, HAN, JIANG, *et al.*, 2020).

1.5.1 Classificação Diagnóstica Do Coronavírus Segundo a Organização Mundial da Saúde

A OMS publicou em 20 de março de 2020 os critérios para diagnósticos de caso suspeito, provável e confirmado para COVID-19 (Souza, Amorim, Melo *et al.*, 2021):

1.5.1.1 Caso suspeito

- Paciente com doença respiratória aguda, caracterizada por febre e, pelo menos, um sinal ou sintoma respiratório (por exemplo, tosse e falta de ar) E história de viagem, ou residência, em local com transmissão comunitária da COVID-19 durante 14 dias antes do início dos sintomas; OU
- Paciente com qualquer doença respiratória aguda E tendo estado em contato com caso confirmado ou provável, nos últimos 14 dias antes do início dos sintomas; OU
- Paciente com doença respiratória aguda, necessitando de hospitalização (grave) E ausência de diagnóstico alternativo que explique a apresentação clínica.

1.5.1.2 Caso provável

- Caso suspeito com testes laboratoriais inconclusivos; OU
- Caso suspeito com testes laboratoriais não realizado, por qualquer motivo.

1.5.1.3 Caso confirmado

- Pessoa com confirmação laboratorial, independentemente de sinais e sintomas clínicos.

Contato é definido como pessoa que experimentou qualquer uma das seguintes exposições durante os dois dias anteriores e os 14 dias após o início dos sintomas de caso provável ou confirmado:

- Contato face a face dentro de um metro e por mais de 15 minutos;
- Contato físico direto;
- Atendimento direto ao paciente, sem uso de equipamento de proteção individual (EPI) adequado;
- Outras situações, conforme indicado pelas avaliações de risco locais.
- Caso confirmado assintomático, durante o período indicado e a partir da coleta da amostra que confirmou a COVID-19.

1.5.2 Classificação diagnóstica do coronavírus segundo o Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde do Brasil define casos suspeitos pela seguinte classificação (MS, 2020; Souza, Amorim, Melo *et al.*, 2021):

1.5.2.1 Síndrome Gripal (SG)

Paciente com quadro clínico agudo com a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas:

- Calafrios;
- Febre (mesmo que referida);
- Dor de garganta;
- Cefaleia;
- Tosse;
- Coriza;
- Distúrbios olfativos ou gustativos.

Observações:

- Crianças: deve-se considerar também a obstrução nasal na ausência de outros diagnósticos específicos;
- Idosos: considera-se como critérios específicos de agravamento síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência;

- Sintomas gastrointestinais (diarreia) podem estar presentes.

1.5.2.2 Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)

Paciente com diagnóstico de SG e que evolua pelo menos um dos sinais abaixo:

- Dispneia e/ou desconforto respiratório;
- SatO₂ <95% em ar ambiente;
- Pressão persistente no tórax;
- Coloração azulada dos lábios ou rosto.

Observações:

- Crianças: deve-se considerar também batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência;
- Para os casos de notificação, deve-se considerar os casos de SRAG hospitalizados ou óbitos por SRAG independente de hospitalização.

1.6 O TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TECIDOS FRENTE À PANDEMIA POR CORONAVÍRUS

Diante do cenário de disseminação do coronavírus pelo mundo, em 31 de janeiro de 2020, a Comissão de Infecção em Transplante CNT – Brasil publicou um documento com a finalidade de orientar o profissional de saúde quanto ao manejo do candidato, transplantado e doador sob risco de infecção pelo SARS-CoV-19.

Nesse documento, a Comissão de Infecção em Transplante faz um histórico dos primeiros casos descritos em Whuan e sua até então disseminação. Descreve o tempo de incubação do vírus, variando de 2 a 11 dias, sua transmissibilidade, letalidade de cerca de 3%, sendo o tratamento, até então, de suporte. Informa que em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou Emergência Sanitária Global. Descreve também orientações da OMS sobre a higienização das mãos – com água e sabonete ou álcool 70% – e uso de EPI – capote, luvas, óculos de proteção e máscara N95 – e isolamento respiratório dos casos suspeitos e confirmados em quarto privativo.

Orienta a notificação imediata (até 24 horas) pelo profissional de saúde responsável pelo atendimento dos casos suspeitos e define como “infecção respiratória aguda grave”:

- Febre (nem sempre presente), tosse, dificuldade em respirar e necessidade de admissão no hospital na ausência de outra etiologia que explique completamente a apresentação clínica. Conjuntivite tem sido relatada como sintoma inicial. Os profissionais de saúde também devem estar atentos à possibilidade de apresentações em pacientes imunocomprometidos.

E qualquer um dos seguintes:

- Febre E pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, batimento das asas nasais, entre outros) E histórico de viagem para China nos últimos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas; OU
- Febre E pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, batimento das asas nasais, entre outros) E histórico de contato próximo de caso suspeito para o coronavírus nos últimos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas; OU
- Febre OU pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, batimento das asas nasais, entre outros) E contato próximo de caso confirmado de coronavírus em laboratório, nos últimos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas.
- Nos potenciais doadores, avaliar risco de infecção se viagem ao exterior nos últimos 14 dias E quadro respiratório e/ou conjuntivite.

A recomendação para potenciais doadores de órgãos com síndrome respiratória admite a utilização de órgãos em situações especiais, no entanto, considerando o pouco conhecimento disponível sobre a transmissibilidade e fisiopatogenia do vírus até então, esse documento orientou que potenciais doadores que se adequassem à definição de caso suspeito não deveriam ser aceitos para doação de órgãos e/ou tecidos. Orientou ainda que potenciais doadores e pacientes suspeitos deveriam ter material de secreção respiratória coletada.

Em 16 de Março de 2020, a Comissão de Infecção em Transplantes publicou uma atualização. Trouxe a informação que em 11 de março de 2020 a OMS declarou pandemia da infecção e sobre os primeiros casos no Brasil. Até esse momento, os dados disponíveis em transplantados mantinham-se escassos, porém ao se comparar com a ação de outros vírus respiratórios, podia-se considerar o maior risco de complicações nessa população. Todo doador e receptor assintomáticos deveriam ser considerados de risco e cada equipe deveria analisar a relação risco benefício do transplante e a possibilidade de postergar o procedimento, a depender da doença de base.

O documento publicou os 3 quadros a seguir acerca das recomendações para o uso de órgãos de doadores falecidos, para a utilização de órgãos de doadores vivos e para realização do transplante conforme a situação do receptor.

Figura 11 – Recomendações preliminares para utilização de órgãos de doadores falecidos

Doador	Recomendação
<ul style="list-style-type: none"> • Doador com COVID-19 ativa • Doador com teste para SARS-COV-2 positivo • Doador com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) sem etiologia definida e teste laboratorial não disponível 	Não utilizar
<ul style="list-style-type: none"> • Doador contato de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 • Doador com suspeita epidemiológica ou clínica, porém com teste laboratorial negativo 	Considerar utilizar, conforme urgência do transplante (ao utilizar, considerar colocar o receptor em isolamento respiratório e de contato após o transplante)
<ul style="list-style-type: none"> • Doador sem suspeita clínica ou epidemiológica 	Utilizar
<ul style="list-style-type: none"> • Doador que teve COVID-19, com regressão completa dos sintomas há mais de 28 dias e novo teste laboratorial negativo 	Considerar utilizar

Fonte: RAQUEL STUCCHI; JOSÉ HUYGENS P. GARCIA. **Novo Coronavírus – SARS-COV-2** **Recomendações no Cenário de Transplantes de Órgãos Sólidos**, 16 mar. 2020.

Figura 12 – Recomendações preliminares para utilização de órgãos de doadores vivos

Doador	Recomendação
<ul style="list-style-type: none"> • Doador com COVID-19 ativa 	Não utilizar
<ul style="list-style-type: none"> • Doador com suspeita epidemiológica e clínica 	Utilizar apenas após 28 dias de resolução completa dos sintomas, e teste laboratorial negativo
<ul style="list-style-type: none"> • Doador com suspeita epidemiológica, sem clínica 	Considerar utilizar apenas após 14 dias da exposição. Se disponível, pode-se realizar teste laboratorial o mais próximo do transplante para confirmar negativo.
<p><u>Durante o período de transmissão comunitária, considerar suspender todos os transplantes com doadores vivos eletivos para proteção tanto do receptor quanto do doador.</u></p>	

Fonte: RAQUEL STUCCHI; JOSÉ HUYGENS P. GARCIA. **Novo Coronavírus – SARS-COV-2** **Recomendações no Cenário de Transplantes de Órgãos Sólidos.**, 16 mar. 2020.

Figura 13 – Recomendações preliminares para realização do transplante conforme situação do receptor.

Receptor	Recomendação
<ul style="list-style-type: none"> • Receptor com COVID-19 ativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar apenas transplantes de emergência • Apto após 28 dias
<ul style="list-style-type: none"> • Receptor com suspeita epidemiológica e/ou clínica <ul style="list-style-type: none"> ¹-suspeita epidemiológica assintomático: realizar tx - suspeita clínica: adiar por 28 dias 	Realizar teste laboratorial <ul style="list-style-type: none"> • Teste positivo – realizar apenas transplantes de emergência. Apto após 28 dias. • ¹Teste negativo – considerar urgência do transplante para realização

Candidatos a transplante que residem em áreas com transmissão comunitária e se deslocam para locais sem casos de infecção pelo SARS-CoV-2 ou com transmissão local apenas devem fazer quarentena de 14 dias na região em que irão transplantar.

Fonte: RAQUEL STUCCHI; JOSÉ HUYGENS P. GARCIA. **Novo Coronavírus – SARS-COV-2** **Recomendações no Cenário de Transplantes de Órgãos Sólidos.**, 16 mar. 2020.

Em 19 de Março de 2020, o Sistema Estadual de Transplantes do Paraná emitiu os Ofícios Circulares número 014/2020 e 016/2020 aos responsáveis técnicos dos Bancos de Tecidos Oculares. Nesses ofícios, diante da necessidade de contenção para o enfrentamento do vírus, e levando em consideração o caráter eletivo dos transplantes de córnea – exceto nos casos de urgência –, houve a recomendação de suspensão parcial dos transplantes e da captação de córneas por 30 dias, ou seja, manter a quantidade mínima de captações para atender os casos de urgência. Houve a orientação também que as córneas tectônicas fossem preservadas em glicerina para prolongar o prazo de validade.

Em conformidade com os documentos e orientações publicadas ao longo de 2020, o Banco de Olhos de Londrina permaneceu com suas atividades suspensas por 8 meses. O início da suspensão das captações de globo ocular na área de abrangência do Banco de Olhos de Londrina teve início em 23 de março de 2020 e o findou em 23 de novembro de 2020, o que impactou consideravelmente a fila de transplantes eletivos de córnea no Paraná e em nosso país.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar, através da análise de prontuários, a positividade do RT-PCR para coronavírus em potenciais doadores de córnea na área de abrangência do Banco de Olhos de Londrina, além do perfil sorológico desses pacientes, visando estimar os descartes de tecido corneano e impacto da pandemia na saúde oftalmológica de pacientes com indicação de transplante.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os resultados dos exames RT-PCR dos pacientes de morte encefálica que sejam potenciais doadores de córnea;
- Avaliar os descartes de córnea por sorologias positivas para Hepatite B, Hepatite C, HIV e HTLV;
- Constatar a importância da coleta do RT-PCR e demais sorologias como triagem para processamento e doação do tecido corneano;
- Avaliar o impacto da pandemia por coronavírus na espera por transplante de córnea e, conseqüentemente, morbidade do paciente que o aguarda;
- Disponibilizar dados epidemiológicos acerca do impacto da pandemia por coronavírus no transplante de córnea;
- Avaliar, ao longo dos anos, principalmente no período da pandemia, o número de doações de globos oculares recebidos pelo Banco de Olhos de Londrina e taxa de eficácia dessas doações.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo que envolveu a análise de 776 prontuários médicos, realizada por uma médica oftalmologista especialista em transplante de córnea, de pacientes potenciais doadores de córnea acompanhados pelo Banco de Olhos sediado no Hospital Universitário de Londrina (HU-UEL). Esses pacientes foram testados para COVID-19 através do exame RT-PCR, além de exames para hepatite B (HbsAg, anti-HBc), hepatite C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 e 2) e HTLV (anti-HTLV I e II) no período de maio de 2020 até maio de 2022.

Foram consultados também Relatórios Estatísticos do Banco de Olhos de Londrina e dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa para avaliação do número de doações e aproveitamento de córneas no Banco de Olhos de Londrina.

O estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina em 01 de setembro de 2021 (parecer 4.948.104) e foi conduzido conforme a resolução 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

A seleção dos potenciais doadores de córnea seguiu critérios preestabelecidos de inclusão e exclusão definidos pela Resolução da Diretoria Colegiada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). De acordo com esse documento, a avaliação inicial de risco envolve o exame físico dos doadores e anamnese com familiares. Para utilização dos tecidos posteriormente, é obrigatória a realização, no doador, de exames laboratoriais para exclusão de infecção pelos vírus da imunodeficiência humana (anti-HIV 1 e 2), hepatite B (HbsAg, anti-HBc), hepatite C (anti-HCV) e vírus T-linfotrópico humano (anti-HTLV I e II).

Com o advento da pandemia pelo coronavírus, a partir de 2020, um questionário complementar foi incluído na triagem dos doadores no Paraná. Nesse questionário, foram também excluídos potenciais doadores com infecção confirmada (resultado positivo no teste molecular RT-PCR nasofaríngeo), aqueles com suspeita clínica de infecção e os indivíduos que tiveram contato com pessoas suspeitas. Sendo contato suspeito, segundo o CDC norte-americano, definido como “indivíduo que esteve em contato a menos de 2 metros com uma pessoa infectada por pelo menos 15 minutos, até 2 dias antes do início da doença nessa pessoa (ou, para pacientes assintomáticos, 2 dias antes da coleta da amostra para exame)”.

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As idades foram agrupadas em dois grupos, jovens e idosos, sendo que pessoas até 60 anos foram classificadas como jovens e acima classificadas como idosos. Em seguida, foram construídas tabelas de contingências e realizados testes qui-quadrados para verificar as associações entre as sorologias e os sexos, e entre sorologia e idade. Em seguida, foram calculadas as razões das chances para cada sorologia para identificar as possíveis diferenças. Os cálculos foram realizados por meio do *software* R. Em todos os casos foi utilizado um nível de significância de $\alpha = 5\%$. Os casos não testados não entraram nos cálculos e na análise estatística.

Para o cálculo das razões das chances, foram utilizados como referências o sexo feminino e os idosos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

O presente trabalho foi realizado na Universidade Estadual de Londrina e segue as normas da revista *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. Os resultados parciais estão descritos no artigo intitulado “Viral infectious characteristics of córnea donors from the Londrina Eye Bank: a retrospective study and the impact of the COVID-19 pandemic”.

VIRAL INFECTIOUS CHARACTERISTICS OF CORNEA DONORS FROM THE LONDRINA EYE BANK: A RETROSPECTIVE STUDY AND THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC

Isadora C. José¹, Ana Paula M. T. Oguido¹, Sergio Marques Borghi², Claudia R. Morgado³, Rodolfo C. Feijó¹, Beatriz I. dos Santos¹, Beatriz K.T. Oguido⁴, Pedro Henrique R. Cerqueira⁵ e Antônio Marcelo Barbante Casella^{1*}

¹ Department of Surgical Clinic, Center of Health Sciences, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

² Department of Pathological Sciences, Center of Biological Sciences, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

³ Department of Ophthalmology at University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

⁴ Albert Einstein Israeli Institute of Education and Research, Sao Paulo, Brazil

⁵ Department of Statistics, Center of Exact Sciences, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

*Corresponding author: Prof. Antônio Marcelo Barbante Casella, Associate Professor of the Department of Surgical Clinic, Center of Health Sciences, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil. Av. Robert Koch, 60, Londrina, Paraná, Brazil. ZIP Code 86038-350.

Phone: + 55 43 3371-2001, e-mail: mbcasella@gmail.com or casella@uel.br.

ABSTRACT

Introduction: Corneal transplantation is a crucial treatment for various ocular diseases and requires the donation, processing, and distribution of corneal tissue. For recipient safety, donor analysis includes serologies for Hepatitis B (HBsAg, anti-HBc), Hepatitis C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 and 2), and HTLV (anti-HTLV I and II). Since 2020, during the COVID-19 pandemic, RT-PCR testing for COVID-19 has also been included. **Objective:** To determine, through RT-PCR analysis for COVID-19 and other serologies of cornea donors discarded due to positive test results within the coverage area of the Londrina Eye Bank, the impact of the COVID-19 pandemic and the serological profile of discarded donations. **Methodology:** This is an observational, retrospective study involving 776 donors and their serological and RT-PCR results processed at the Londrina University Hospital from May 2020 to May 2022, as well as an analysis of the number of donations and the utilization of corneal tissue over the years of operation of the Londrina Eye Bank. **Results:** The mean age was 53.14 years; 332 donors (43%) were female and 444 (57%) were male. A total of 15.76% of donors tested positive for anti-HBc antibodies, 0.65% for HBsAg antigen, 1.03% for anti-HCV antibodies, and 0.52% for HIV and HTLV. Positive RT-PCR for SARS-CoV-2 was detected in 2.7% of cases. Older adults were 2.6 times more likely to test positive for SARS-CoV-2 (95% CI 1.06–6.34) and 3 times more likely to test positive for anti-HBc (95% CI 1.95–4.41) compared to younger individuals. A 75.2% reduction in corneal donations was observed in 2020 compared to 2019, accompanied by a 5% increase in tissue utilization, possibly linked to the effectiveness of donor screening during this period. **Conclusion:** The pandemic profoundly impacted the number of corneal transplants worldwide, in Brazil, and at the Londrina Eye Bank, due to the significant drop in donations during this period. Hepatitis B was the main cause of corneal discard due to positive serology observed in this study and in the literature, highlighting the need for prevention programs and improved vaccination coverage. Strict legislation, serological screening, and proper processing of donated tissue are essential to exclude potential sources of infection and ensure the safety of the transplantation process.

Keywords: Eye Bank; cornea; corneal transplant; COVID-19; serology.

1 INTRODUCTION

On February 4, 1997, the Brazilian Federal Government published Law No. 9.434, which regulates the removal of organs, tissues, and parts of the human body for transplant and treatment purposes, thereby establishing the National Transplant System. Corneal transplantation is considered the most frequent type of transplant globally, and due to its avascular nature, it benefits from immune privilege, resulting in low rejection rates. It is crucial for restoring vision in various ocular diseases, and its performance requires the proper donation, processing, and distribution of corneal tissue. The viability analysis of donated tissue includes testing for hepatitis B (HBsAg, anti-HBc), hepatitis C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 and 2), and HTLV (anti-HTLV I and II). In 2020, with the onset of the COVID-19 pandemic in our country, it became necessary to conduct RT-PCR testing for COVID-19 on potential cornea donors, which impacted the number of available donations.

The potential transmission of diseases through organ and tissue transplantation is a well-known fact ⁽¹⁾. Even avascular tissues like the cornea have been shown to be vectors for contamination and pathogen transmission ^(1,2). At the beginning of 2020, the presence of the Coronavirus in corneal tissue was still uncertain. Several studies were conducted and demonstrated the presence of SARS-CoV-2 in the conjunctiva, aqueous humor, and vitreous ^(3,4,5). It was further established that SARS-CoV-2 infects human cells mainly through the interaction of its surface protein with the host receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) and is also mediated by the activity of the host transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2), both of which are expressed in corneal tissue, making it a potential source of infection ^(2,6,7,8,9,10,11). Studies involving conjunctival and nasopharyngeal swab collection from patients with Coronavirus concluded that ocular infection in these donors could not be ruled out ^(12,13).

In light of this, in addition to the previously conducted Medical and Social History of the donor (Notification of Potential Donor) and considering Technical Note No. 80/2020-SNT/MS (September 17, 2020), and No. 60/2020/GSTCO/Anvisa (August 31, 2020), potential donors in Paraná underwent a complementary evaluation (Figure 1).

The objective of this study was to outline the viral infectious characteristics of cornea donors from the Londrina Eye Bank during from March 2020 to March 2022 and evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on corneal transplants during this period.

2 METHODS

A retrospective descriptive study was conducted involving the analysis of 776 medical records, carried out by an ophthalmologist specialized in corneal transplants, of potential cornea donors followed by the Eye Bank at the University Hospital of Londrina (HU-UEL). These patients were tested for COVID-19 through the RT-PCR test, in addition to tests for hepatitis B (HBsAg, anti-HBc), hepatitis C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 and 2), and HTLV (anti-HTLV I and II) between May 2020 and May 2022.

Statistical reports from the Londrina Eye Bank and data from the National Health Surveillance Agency (ANVISA) were also consulted. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the State University of Londrina on 09/01/2021 (opinion 4.948.104) and was conducted in accordance with resolution 466/12 and its supplementary regulations of the National Health Council.

The selection of potential cornea donors followed pre-established inclusion and exclusion criteria defined by the Resolution of the Collegiate Board of the National Health Surveillance Agency (ANVISA). According to this document, the initial risk assessment involves a physical examination of the donors and an interview with their family members. To utilize the tissues later, laboratory tests must be performed on the donor to exclude infection by human immunodeficiency virus (anti-HIV 1 and 2), hepatitis B (HBsAg, anti-HBc), hepatitis C (anti-HCV), and human T-cell lymphotropic virus (anti-HTLV I and II).

With the advent of the COVID-19 pandemic, starting in 2020, a supplementary questionnaire (ANNEX 1) was included in donor screening in Paraná. Potential donors with confirmed infections (positive result in the nasopharyngeal RT-PCR molecular test), those with clinical suspicion of infection, and individuals who had contact with suspected cases were excluded. According to the CDC, a suspected contact is defined as "an individual who was within 2 meters of an infected person for at least 15 minutes, up to 2 days before the onset of illness in that person (or, for asymptomatic patients, 2 days before sample collection)."

Ages were grouped into two categories: young and elderly, with people up to 60 years classified as young, and those above classified as elderly. Contingency tables were then constructed, and chi-square tests were performed to verify associations between serologies and gender, and between serology and age. Odds ratios were then calculated for each serology to identify potential differences. In all cases, a significance level of $\alpha = 5\%$ was used. For the calculations, the R software was used.

For the odds ratio calculations, the female gender and the elderly were used as reference groups.

3 RESULTS

From March 2020 to March 2022, a total of 776 potential cornea donors were registered. The average age observed was 53.14 years.

Out of these, 332 were female and 444 were male, representing 43% and 57% of the total 776 observations, respectively.

When analyzing the serology frequencies (Table 1 and 2), the following results were observed: 122 (15.76%) of the potential donors tested positive for anti-HBc antibody (Hepatitis B), 5 (0.65%) tested positive for HBsAg antigen (Hepatitis B), and 8 (1.03%) tested positive for Hepatitis C (HCV antibody). In addition, 4 (0.52%) tested positive for HIV and HTLV. Positive RT-PCR for SARS-CoV-2 was detected in 21 (2.7%) potential cornea donors.

From Table 3, it can be observed that only the Hepatitis B serology test (anti-HBc) was considered significant in relation to sex, with a p-value of 0.030 and an odds ratio of 0.63, meaning that males had an approximately 59% higher chance of reacting compared to females. No statistically significant difference was found between age groups for COVID-19, HBsAg, Anti-HBs, HIV 1 and 2, and HTLV I and II serologies.

In Table 3, it is shown that for age, the tests for COVID-19 and Hepatitis B (anti-HBc) were considered significant with p-values of 0.031 and <0.001, respectively. For COVID-19, elderly individuals, those over 60 years old, had a 2.6 times higher chance of testing positive compared to younger individuals (95% CI 1.06-6.34).

For Hepatitis B (anti-HBc), elderly individuals were approximately 3 times more likely to test positive (95% CI 1.95-4.41). There was no statistically significant difference between age groups for the HBsAg, Anti-HBs, HIV 1 and 2, and HTLV I and II serologies. Regarding the total number of cornea donations received by the Londrina Eye Bank over the years, the following results were observed: 74 donations were registered in 2011, the year the bank's technical activities began on April 18; 162 donations in 2012; 130 in 2013; 123 in 2014; 212 in 2015; 214 in 2016; 258 in 2017; 241 in 2018; 307 in 2019. There was a significant drop in 2020, with 76 donations, followed by 168 in 2021; 262 in 2022; 273 in 2023; and 107 donations in the first half of 2024 (Figure 2).

When analyzing the use of donated tissues, i.e., those not discarded, high rates were observed during the COVID-19 pandemic. In 2017, the tissue utilization rate was 47.7%, in

2018 51.7%, in 2019 75.3%, in 2020 it increased to 80.3%, in 2021 71%, in 2022 63.4%, and in 2023 64.4%. These data may be associated with the effectiveness of donor screening during this period (Figure 3).

4 DISCUSSION

With the onset of the COVID-19 pandemic, the Ministry of Health restricted cornea donations, limiting them exclusively to cases of brain death and excluding those resulting from cardiorespiratory arrest for nearly six months⁽¹⁴⁾. This measure led to a significant reduction in the number of donations.

It is known that discards due to positive serology represent one of the main causes of cornea discards in Brazil⁽¹⁵⁾. A study involving 37 Eye Banks in Brazil demonstrated an 85% reduction in corneal tissue donations from the first to the third quarter of 2020⁽¹⁴⁾. According to data from the National Transplant System, which includes all Eye Banks in the country, the drop was 87.6%. Analyzing the donations from the Eye Bank of Londrina separately, there was a reduction of 86.11% in the same period.

The total number of donations at the Londrina Eye Bank dropped from 307 in 2019 to 76 in 2020, representing a 75.2% reduction in donations in the first year of the pandemic (FIGURE 1). On the other hand, there was a 5% increase in the utilization of donated tissue during the same period (FIGURE 2), which could be related to the effectiveness of the screening and questionnaires implemented.

Chaurasia et al. conducted a study to evaluate the prevalence of SARS-CoV-2 in 200 ocular tissues, including corneas and conjunctiva, from 100 asymptomatic donors between September 2020 and April 2021. They found a positive RT-PCR result in 1% of the tissues, with positive results coming from conjunctival tissues and none from corneal tissues. This study, given the low positivity rate, questions the necessity of postmortem RT-PCR testing for SARS-CoV-2 in potential donors⁽¹⁶⁾.

Alves et al. evaluated the main reasons for discards within the scope of the Paraíba Eye Bank from 2013 to 2022 and found a SARS-CoV-2 positivity rate of 0.38% among eligible corneas⁽¹⁵⁾. In Brazil, studies on the prevalence of SARS-CoV-2 in potential cornea donors are still very scarce. Our results showed RT-PCR positivity for SARS-CoV-2 in 2.7% of donors from 2020 to 2022; however, no study was conducted on the presence of the virus in ocular tissue. Research conducted in Mexico observed the discard of 3.8% of the total donors due to positive serology for SARS-CoV-2⁽¹⁷⁾.

In the literature, there are no reports of infections by HIV, HTLV, or hepatitis C transmitted through cornea transplantation ⁽¹⁸⁾; however, these remain absolute contraindications to ensure the safety and quality of the process. There is also no proven evidence to date of COVID-19 transmission through cornea transplantation, and it is known that positive RT-PCR results from nasal swabs do not necessarily indicate the presence of the virus in corneal tissue. However, the risk of SARS-CoV-2 transmission through this tissue cannot yet be ruled out. Therefore, our institution's protocol maintains the exclusion of potential donors positive for SARS-CoV-2 to minimize the risk of transmission and ensure the safety of transplants.

The literature discusses the potential future relaxation of this exclusion criterion to better serve patients requiring cornea transplants ^(19,20). There is an increasing use of kidneys, hearts, and livers from donors who are SARS-CoV-2 positive at the time of donation without apparent transmission ^(21,22,23,24). To date, confirmed infections from solid organ donors have mainly involved lung donors ⁽²⁵⁾.

A literature review of the serological profiles from different Brazilian Eye Banks revealed variations in the rate of cornea discard due to positive serologies. Santos et al., analyzing 216 post-preservation corneas intended for optical transplantation, found a discard rate of 1.85% due to hepatitis B serology as the main cause, along with two additional corneal tissues with inconclusive results for hepatitis B. This was followed by 0.93% for HTLV I and II, with inconclusive results for HIV also at 0.93%. No positive serologies for hepatitis C were reported ⁽²⁶⁾. Viegas et al. observed at the São Paulo Hospital Eye Bank (BOHSP) that 10.4% of corneas tested positive for hepatitis B, 19.8% were inconclusive; for hepatitis C, 2.9% were positive and 16.9% inconclusive; and for HIV, 1.0% were positive and 17.7% inconclusive ⁽²⁷⁾. Shiratori et al., at the Cascavel Eye Bank, reported 47.4% positivity for anti-HBc antibodies, 1.5% for HBsAg antigen, and less than 1% for hepatitis C, with 48.2% of donors having negative serologies and no positive results for HIV I and II ⁽²⁸⁾. Lunardelli et al. found a 23% cornea discard rate due to serological inadequacy at the Santa Casa de Porto Alegre, with the anti-HBc marker being the most prevalent, followed by anti-HCV and HIV markers ⁽²⁹⁾. In Minas Gerais, the discard rate due to positive serologies in 2007 was 46% ⁽³⁰⁾.

A previous study conducted at the Londrina Eye Bank from January 2014 to December 2018 by Morgado et al. identified a positivity rate of 36.67% for hepatitis B, 1.11% for hepatitis C, and 0.89% for HIV ⁽³¹⁾.

Our study showed a positivity rate of 16.41% for hepatitis B, 1.03% for hepatitis C, and 0.52% for HIV and HTLV. These findings corroborate the trend observed in other Brazilian Eye Banks, where the main cause of donation discards is positive serology for hepatitis B ⁽³¹⁾.

Since 1998, the National Immunization Program (PNI) of the Ministry of Health has recommended universal vaccination of children against hepatitis B starting at birth, with the first dose administered within the first 12-24 hours of life. Since 2001, the age range has been expanded to include individuals up to 19 years old ⁽³²⁾. However, hepatitis B remains a significant public health issue in Brazil and continues to have a major impact on morbidity and mortality ⁽³¹⁾.

Hepatitis virus is a hepatotropic virus that can cause severe liver diseases, including acute and chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. It is a widely disseminated disease. Updated estimates from the World Health Organization (WHO) indicate that, in 2022, 254 million people were living with hepatitis B and 50 million with hepatitis C. Half of chronic hepatitis B and C infections occur among individuals aged 30 to 54, and 12% among those under 18 years old. Men account for 58% of cases ^(33, 34). Our study corroborates the higher prevalence of hepatitis B among males, approximately 59% ($p < 0.05$).

By the end of 2022, it was estimated that only 13% of individuals living with chronic hepatitis B worldwide had been diagnosed, and 3% had received antiviral therapy. This result falls far below the global WHO targets of treating 80% of chronically infected individuals ^(33, 34).

To reduce infection rates, morbidity, mortality, and, consequently, the discard of corneas due to positive serology for hepatitis B virus, it is recommended to expand access to diagnostic testing, implement equitable treatment, increase vaccination and prevention efforts in primary care, invest in priority regions, engage affected communities, and promote research for better diagnostics and potential cures for hepatitis B ^(33, 34).

The evolution of patients with concomitant hepatitis B and COVID-19 infection has been studied. Yu et al. observed that COVID-19 patients infected with the hepatitis B virus were more likely to develop severe disease and showed worse liver function indices during treatment ⁽³⁵⁾. Guo et al. concluded that hepatitis B infection is significantly linked to an increased risk of severity and mortality in COVID-19 ⁽³⁶⁾. Therefore, it is known that hepatitis B can worsen outcomes in cases of confirmed COVID-19 diagnosis.

Virulence is formally defined as the degree of reduction in the fitness of a host attributed to a pathogen ^(37, 38). In clinical medicine and experimental health sciences, often the synonym pathogenicity is preferred to denote the degree of harm a pathogen causes to a host ⁽³⁸⁾. Data

from literature indicate that hepatitis B virus can cause chronic infection ^(33,34) and is more virulent than SARS-CoV-2, although no direct comparison was conducted. SARS-CoV-2, in turn, is more transmissible and cause an acute disease. This may explain why even during the pandemic, serological positivity for hepatitis B is more pronounced than SARS-CoV-2.

5 CONCLUSION

The pandemic deeply impacted the number of transplants worldwide, in Brazil, and at the Londrina Eye Bank due to the significant decline in cornea donations observed during this period. Given the uncertainties surrounding virus transmission through transplantation, RT-PCR testing for SARS-CoV-2 was added to the serological screening of potential cornea donors in 2020. Today, the flexibility of this screening in transplantation is under discussion. However, further studies are necessary to eliminate this exclusion criterion while ensuring the fundamental safety of the cornea donation process.

Hepatitis B remains a significant factor in tissue discards; therefore, prevention programs and improvements in vaccination efforts should be prioritized. It was the leading cause of cornea discard due to positive serology in our study, aligning with trends reported in the literature. The second most common cause was SARS-CoV-2, followed by hepatitis C. Discards due to HIV and HTLV positivity were less prevalent but also observed. Legislation, serological testing, and meticulous processing of donated corneal tissue are essential to exclude potential sources of infection.

REFERENCES

- (1) Armstrong, A.S.; Gangam, N.; Chipman, M.L.; Rootman, D.S. *The prevalence of positive hepatitis B, hepatitis C, and HIV serology in cornea donors prescreened by medical and social history in Ontario, Canada*. *Cornea*. 1997;16(5):512-6.
- (2) Cunha, C.E.; Castro e Silva, S.T.; Ribeiro, M.V.; Barbosa, F.T. *Impacto da pandemia da COVID-19 sobre transplantados de córnea*. *Rev Bras Oftalmol*. 2022;81:e0009.
- (3) Casagrande, M.; Fitzek, A.; Spitzer, M.S.; Puschel, K.; Glatzel, M.; Krasemann, S.; Norz, D.; Lutgehetmann, M.; Pfefferle, S.; Schultheiss, M. *Presence of SARS-CoV-2 RNA in the cornea of viremic patients with COVID-19*. *JAMA Ophthalmol*. 2021, 139, 383-388.
- (4) Sawant, O.B.; Singh, S.; Wright, R.E.; Jones, K.M.; Titus, M.S.; Dennis, E.; Hicks, E.; Majmudar, P.A.; Kumar, A.; Mian, S.I. *Prevalence of SARS-CoV-2 in human post-mortem ocular tissues*. *Ocul. Surf*. 2021, 19, 322-329.
- (5) Azzolini, C.; Donati, S.; Premi, E.; Baj, A.; Siracusa, C.; Genoni, A.; Grossi, P.A.; Azzi, L.; Sessa, F.; Dentali, F.; et al. *SARS-CoV on Ocular Surfaces on a Cohort of patients with COVID-19 from the Lombardy Region, Italy*. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139, 956-963.
- (6) Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Kruger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.H.; Nitsche, A.; et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. *Cell* 2020, 181, 271-280.e8.
- (7) Roehrich, H.; Yuan, C.; Hou, J.H. *Immunohistochemical Study of SARS-CoV-2 Viral Entry Factors in the Cornea and Ocular Surface*. *Cornea* 2020, 39, 1556-1562.
- (8) Zhou, L.; Xu, Z.; Castiglione, G.M.; Soiberman, U.S.; Eberhart, C.G.; Duh, E.J. *ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection*. *Ocul. Surf*. 2020, 18, 537-544.
- (9) Desautels, J.D.; Moshirfar, M.; Marthaswaran, T.; Shmunis, K.M.; Ronquillo, Y.C. *Risks Posed to Corneal Transplant Recipients by COVID-19-Affected Donors*. *Ophthalmol. Ther*. 2020, 9, 371-379.
- (10) Eissa, M.; Abdelrazek, N.A.; Saady, M. *Covid-19 and its relation to the human eye: transmission, infection, and ocular manifestations*. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022.
- (11) Reinhold, A.; Tzankov, A.; Matter, M.S.; Mihic-Probst, D.; Scholl, H.P.N.; Meyer, P. *Ocular Pathology and Occasionally Detectable Intraocular Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 RNA in Five Fatal Coronavirus Disease-19 Cases*. *Ophthalmic Res*. 2021;64:785-792.
- (12) Fuest, M.; Boor, P.; Knuechel, R.; Walter, P.; Salla, S. *Postmortem conjunctival and nasopharyngeal swabs in SARS-CoV-2 infected and uninfected patients*. *Acta Ophthalmol*. 2021, 99, e615-e617.
- (13) Gasparini, M.S; et al. *Identification of SARS-CoV-2 on the ocular surface in a cohort of COVID-19 patients from Brazil*. *Experimental biology and Medicine*. 2021; 246, 2495-2501.
- (14) Garcia, A.M.G.; Sousa, L.B.; Shiguematsu, A.I. *Impacts of covid 19 pandemic and public policies on corneal transplantations in Brazil*. *Arq Bras Oftalmol*. 2022;85(3):277-85
- (15) Alves ER, Carvalho LF, Diniz CM. Principais motivos de descarte de corneas para transplante na Paraiba: por que o anti-HBc merece aten.o? *Rev Bras Oftalmol*. 2024;83:e0003.
- (16) Chaurasia, Sunita MS et al. *Utilidade clínica do teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real para COVID-19 em tecidos oculares de doadores de córnea não portadores de COVID-19 considerados adequados para recuperação e transplante de córnea*. *Córnea*, 2022. v. 41, n. 2, p. 238-242.

- (17) Pérez Peña NI, Sanchez García LE, García Romero JM, Montoya Vázquez A, Alonso Aguiñiga K, Villegas Amador FO, Tolentino Pérez DE, Ochoa Cisneros LY, Diaz Ugalde JA, García Hernández I. Epidemiological Study and Seropositivity in Viral Panel Testing Among Corneal Tissue Donors. *Cureus*. 2024 Sep 19;16(9):e69728. doi: 10.7759/cureus.69728. PMID: 39429404; PMCID: PMC11490291.
- (18) Dubord PJ, Evans GD, Macsai MS, Mannis MJ, Glasser DB, Strong DM, Noël L, Fehily D. Eye banking and corneal transplantation communicable adverse incidents: current status and project NOTIFY. *Cornea*. 2013 Aug; 32(8):1155-66. doi: 10.1097/ICO.0b013e31828f9d64. PMID: 23676781.
- (19) Tello-Medina RI, Verdiguél-Sotelo K. Consideraciones para la donación y trasplante de tejido ocular en México durante la pandemia de COVID-19. *Rev Mex Traspl*. 2020;9(Suppl: 2):216-221. doi:10.35366/94511.
- (20) Salz, Anna K. et al. *Risco de transmissão do vírus SARS-CoV-2 a partir de tecido corneano de doadores: uma revisão*. Indian Journal of Ophthalmology, v. 69, n. 6, p. 1592-1597, 21 maio 2021. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3249_20.
- (21) Romagnoli R, Gruttadauria S, Tisone G, et al. *Transplante de fígado de doadores ativos de COVID-19: uma oportunidade de salvar vidas que vale a pena aproveitar?* Am J Transplant. 2021; 21 (12): 3919 - 3925. doi: [10.1111/ajt.16823](https://doi.org/10.1111/ajt.16823)
- (22) Bock MJ, Vaughn GR, Chau P, Berumen JA , Nigro JJ , Ingulli EG . *Transplante de órgãos usando doadores falecidos positivos para COVID-19*. Am J Transplant. 2022; 22 (9): 2203 - 2216. doi: [10.1111/ajt.17145](https://doi.org/10.1111/ajt.17145)
- (23) Schold JD, Koval CE, Wee A, Eltemamy M, Poggio ED. *Utilização e resultados de órgãos positivos para SARS-CoV-2 de doadores falecidos para transplante de órgãos sólidos nos Estados Unidos*. Am J Transplant. 2022; 22 (9): 2217 - 2227. doi: [10.1111/ajt.17126](https://doi.org/10.1111/ajt.17126)
- (24) Dhand A, Okumura K, Nabors C, Nishida S. *Transplante de órgãos sólidos de doadores positivos para COVID nos Estados Unidos: Análise do banco de dados da United Network for Organ Sharing*. Transpl Infect Dis. Publicado online em 9 de agosto de 2022. doi: [10.1111/tid.13925](https://doi.org/10.1111/tid.13925)
- (25) Kaul, Daniel R. et al. *Donor to recipient transmission of SARS-CoV-2 by lung transplantation despite negative donor upper respiratory tract testing*. American Journal of Transplantation, v. 21, n. 8, p. 2885-2889, 2021. DOI: 10.1111/ajt.16532.
- (26) Santos, C.G.; Pacini, K.M.; Adán, C.B.D.; Sato, E.H. *Motivos do descarte de córneas captadas pelo banco de olhos do Hospital São Paulo em dois anos*. Revista Brasileira de Oftalmologia.2010; 69(1), 18-22.
- (27) Viegas, M.T.C.; Pessanha, L.C.; Sato, E.H.; Hirai, F.E.; Adán, C.B.D. *Descarte de córneas por sorologia positiva do doador no Banco de Olhos do Hospital São Paulo: dois anos de estudo*. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2009; 72(2), 180-184.
- (28) Shiratori, C.N.; Hirai, F.E.; Sato, E.H. *Características dos doadores de córneas do Banco de Olhos de Cascavel: impacto do exame anti-HBc para hepatite B*. Arq. Bras. Oftalmol. 2011; 74(1) , 17-20.
- (29) Lunardelli, A.; Alvarenga, R.B.; Assmann, M.L.; Brum, D.E.L.; Barison, M.A. *Serological profile of candidates for corneal donation*. Rev. Bras. Oftalmol. 2014; 73(5), 282-6
- (30) Saldanha, B.O.; Oliveira, R.E.; Araújo, P.L.; Pereira, W.A; Simão Filho, C. *Causes of nonuse of corneas donated in 2007 in Minas Gerais*. Transplant Proc. 2009; 41(3), 802-3.
- (31) Morgado, C.R.; José; I.C.; Oguido, A.P.M.T. *Análise do descarte de córneas por sorologias positivas no banco de olhos de Londrina*. 63º Congresso Brasileiro de Oftalmologia, 2019, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://www.cbo2019.com.br/cbo2019/programacao/resumo?trabalho=2219>

- (32) SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. *Rev Saúde Pública. Vacina contra hepatite B*, v. 40(6):1137-40, 2006
- (33) MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). *OMS soa alerta sobre infecções virais por hepatite que ceifam 3.500 vidas por dia*. Boletim da Vigilância Sanitária, 2023. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/oms-soa-alar-me-sobre-infecco-es-virais-por-hepatite-que-ceifam-3-500-vidas-por-dia/#:~:text=As%20estimativas%20atualizadas%20da%20OMS,de%2018%20anos%20de%20idade>. Acesso em: 28 dez. 2024.
- (34) ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Global hepatitis report 2024: Action for access in low- and middle-income countries*. Relatório nº 9789240091672. Genebra, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>. Acesso em: 28 dez. 2024.
- (35) YU, Yang; LI, Xingzhao; WAN, Taihu. **Effects of Hepatitis B Virus Infection on Patients with COVID-19: A Meta-Analysis**. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 68, p. 1615-1631, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07687-2>.
- (36) Guo Y, Zeng X, Li L, Wang L. The impact of HBV infection on clinical outcomes of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2023 Jun 29;151:e135. doi: 10.1017/S0950268823000705. PMID: 37381822; PMCID: PMC10540167.
- (37) Reed, A. F. The evolution of virulence. *Trends Microbiol.* 2, 73–76 (1994).
- (38) MARKOV, Peter V.; GHAFARI, Mahan; BEER, Martin; LYTHGOE, Katrina; SIMMONDS, Peter; STILIANAKIS, Nikolaos I.; KATZOURAKIS, Aris. **The evolution of SARS-CoV-2**. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, p. 361-379, jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>.

FIGURE LEGENDS

Table 1 – Serologies results divided by gender

Result	Covid		Hepatitis C		Hepatitis B (HBsAg)		Hepatitis B (Anti HBc)		Hepatitis B (Anti HBs)		HIV (Tests 1 and 2)		HTLV I/II	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
Detectable/Reactive	9	12	3	5	2	3	41	81	89	112	2	2	2	2
Non-detectable/ Non- reactive	288	396	262	355	263	357	224	280	138	199	264	259	263	359
Untested	34	36	66	82	66	82	66	81	104	131	65	81	66	81

F: female; M: male

Table 2 – Serologies results divided by age

Result	Covid		Hepatitis C		Hepatitis B (HBsAg)		Hepatitis B (Anti HBc)		Hepatitis B (Anti HBs)		HIV (Tests 1 and 2)		HTLV I/II	
	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y	O	Y
Detectable/Reactive	13	8	2	6	2	3	75	47	78	123	0	4	1	3
Non-detectable/ Non- reactive	264	421	250	368	250	371	178	327	143	195	253	371	252	371
Untested	34	36	59	89	59	89	75	47	90	145	58	88	58	89


O: old; Y: young

Table 3 – Odds ratio for gender and age in relation to serologies

Serology	Gender			Age		
	Odds Ratio	95% C.I.	p-value	Odds Ratio	95% C.I.	p-value
Covid	1,03	0,43;2,41	0,945	2,59	1,06;6,34	0,031
Hepatitis C	0,81	0,19; 3,43	1,000	0,49	0,10; 2,45	0,485
Hepatitis B (HBsAg)	0,90	0,15; 5,38	1,000	0,99	0,16; 5,96	1,000
Hepatitis B (Anti HBc)	0,63	0,42;0,96	0,030	2,93	1,95; 4,41	<0,001
Hepatitis B (Anti HBs)	1,15	0,81;1,63	0,449	0,86	0,61; 1,24	0,424
HIV (Tests 1 and 2)	1,36	0,19; 9,72	1,000	-	-	0,152
HTLV I/II	1,37	0,19; 9,75	1,000	0,49	0,05; 4,74	0,651

Statistical tests performed: (1) Chi-square test was used to assess the association between serology and gender, serology and age. Statistical significance was determined with $p < 0,05$. (2) Odds Ratio (OR) was calculated to evaluate the strength of the association, with a 95% confidence interval.

Figure 1 – Complementary checklist for clinical and epidemiological screening of potential eye globe donors in relation to the novel coronavirus (SARS-CoV-2)


Checklist complementar para triagem clínica e epidemiológica de potenciais doadores de globo ocular frente ao novo coronavírus (SARS-CoV-2)
Bancos de Olhos do Paraná

Nome do Doador:	Data:
Nome do Entrevistado:	Fone:
Relação com Doador:	

Face ao cenário atual de pandemia pelo *coronavírus* descoberto mais recentemente (SARS-CoV-2), devem ser **excluídos** os seguintes doadores de tecidos em potencial: **com infecção confirmada** (resultado de teste molecular RT-PCR positivo); os que **apresentem suspeita clínica**; os que **sejam contatos de pessoas suspeitas**. A definição de contato suspeito, segundo O CDC^(*) norte-americano é:

"Indivíduo que esteve em contato a menos de 2 metros com uma pessoa infectada por pelo menos 15 minutos, até 2 dias antes do início da doença nessa pessoa (ou, para pacientes assintomáticos, 2 dias antes da coleta da amostra para exame)."

(*) <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/contact-tracing/contact-tracing-plan/appendix.html#critical>>

Dessa forma, adicionalmente ao já realizado na *História Médica e Social (Notificação de Potencial Doador)*, e considerando a Nota Técnica nº 80/2020-SNT/MS (17/09/2020), e de nº 60/2020/GSTCO/Anvisa (31/08/2020), devemos submeter os potenciais doadores à avaliação complementar a seguir:

Critérios para validação complementar de potenciais doadores de tecidos oculares em PCR/ME:	
Condição	Conduta
<ul style="list-style-type: none"> - Doador diagnosticado com COVID-19 (teste RT-PCR); - Doador com COVID-19 suspeito por avaliação clínico-epidemiológica; - Doador que teve contato com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 há menos de 14 dias; - Doador com suspeita clínica, há menos de 28 dias, porém com resultado de teste molecular negativo. 	- <u>DESCARTADO</u> -
<ul style="list-style-type: none"> - Doador que teve COVID-19, com regressão completa dos sintomas há mais de 28 dias; - Doador sem suspeita clínica e sem contato com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19. 	- <u>VALIDADO</u> -

I) Considerar o histórico epidemiológico:

Nos <u>14 dias</u> anteriores ao óbito o potencial doador:		Marque "x"	Especifique o "sim"
01	Manteve contato com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 (resultado de teste molecular RT-PCR positivo)?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
02	Realizou viagem nacional ou internacional para área de transmissão comunitária elevada?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	

II) Investigar a presença dos seguintes sintomas:

Nos <u>28 dias</u> anteriores ao óbito o potencial doador:		Marque "x"	Especifique o "sim"
01	Apresentou febre acima de 37,8°C e , pelo menos um dos sinais ou sintomas da COVID-19: tosse, febre, coriza, dor de garganta, falta de ar, perda de olfato, alteração do paladar, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), cansaço, diminuição do apetite?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
02	Teve história de internação por falência respiratória ou pneumonia?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	

POTENCIAL DOADOR:	VALIDADO <input type="checkbox"/>	DESCARTADO <input type="checkbox"/>
	(todas as respostas "não")	(ao menos um "sim")

Coletado <i>swab</i> p/ RT-PCR?	
<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim ⇒	Data: _____ Responsável: _____

Responsável pela triagem:	Função:
Assinatura:	Fone:

Versão 01 (02/10/2020) Âmbito de aplicação: BTOCs e Centros Captadores do Paraná.

Figure 2 – Number os eye globes/córneas received by the Eye Bank from 2011 to 2024

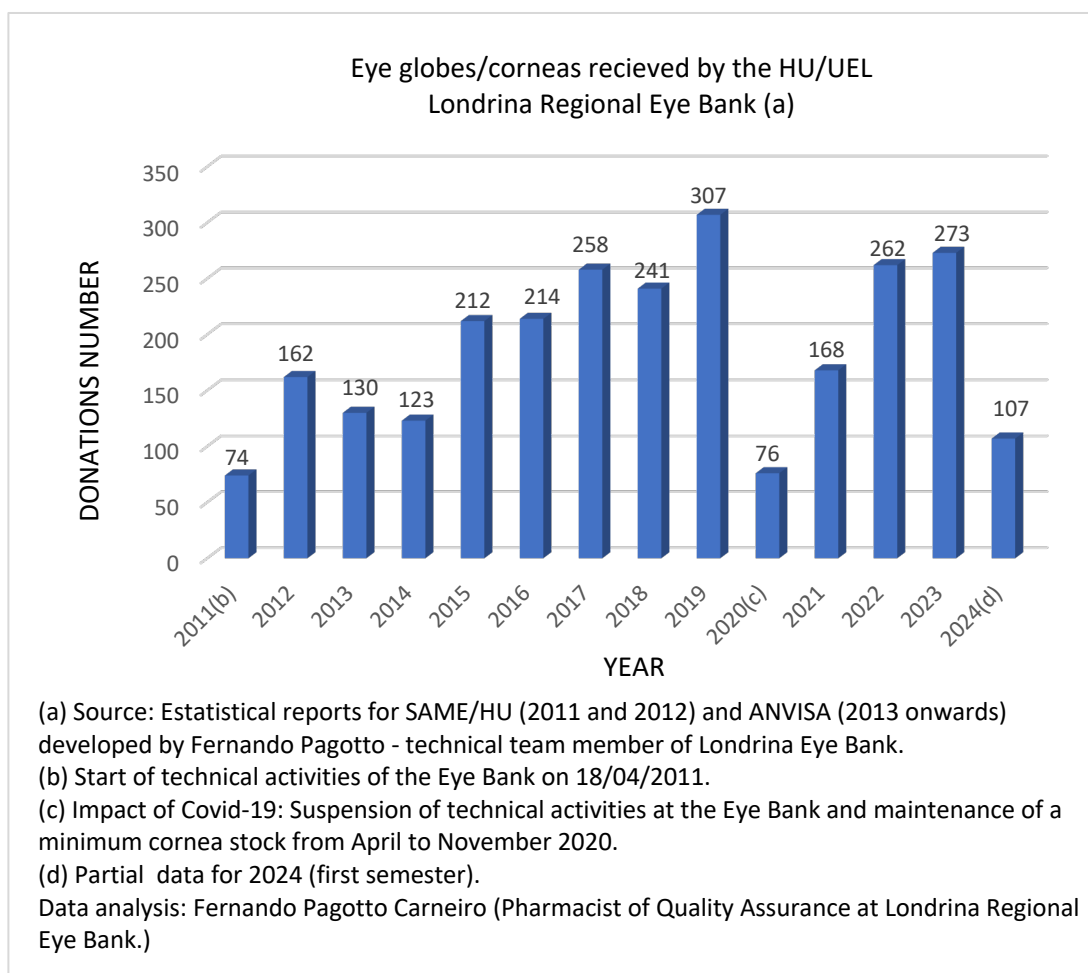
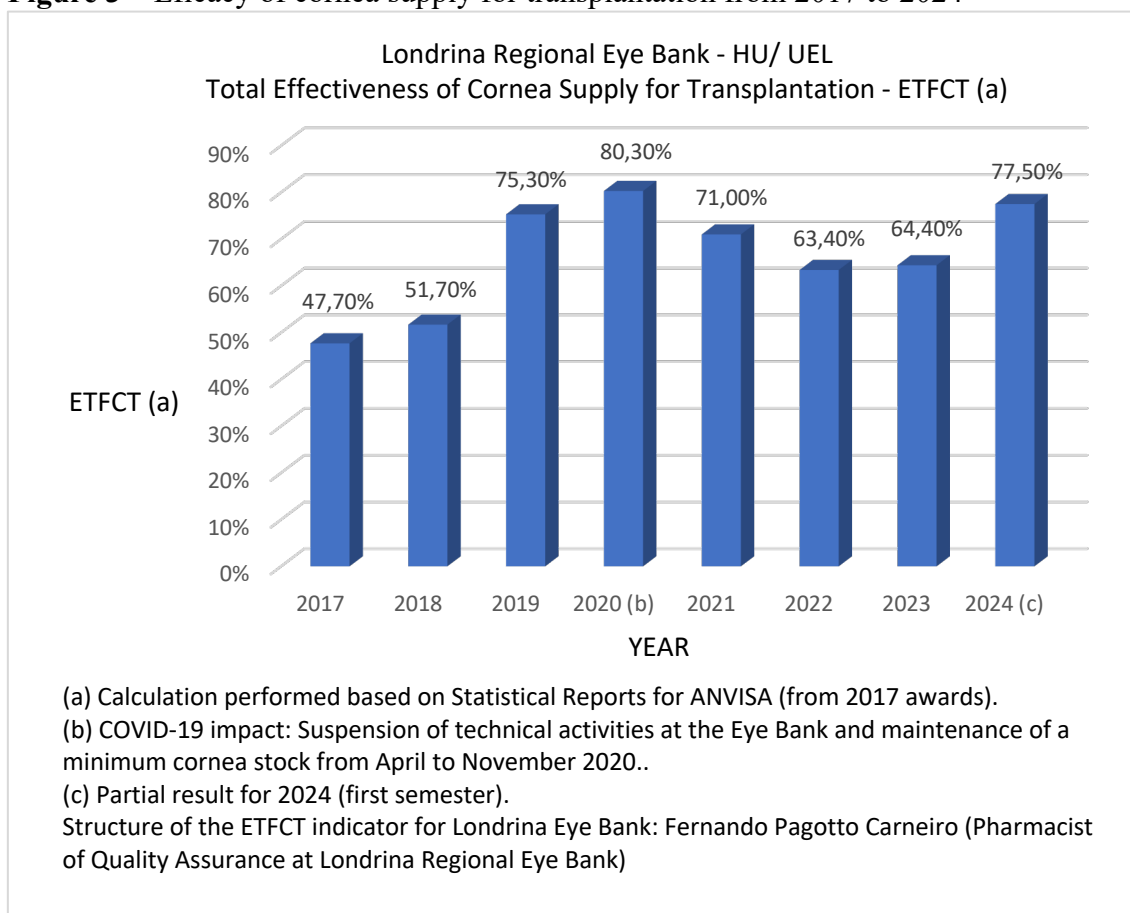


Figure 3 – Efficacy of córnea supply for transplantação from 2017 to 2024



CONCLUSÕES

A pandemia impactou profundamente na espera pelo transplante de córnea e, conseqüentemente, morbidade dos pacientes que o aguardavam em todo o mundo. Em 2020, observou-se uma queda de 72,5% nas doações de córnea na abrangência do Banco de Olhos de Londrina em relação ao ano anterior. Neste mesmo período houve um aumento de 5% do aproveitamento do tecido, o que pode estar associado à eficácia da triagem dos potenciais doadores durante esse período. A positividade do RT-PCR para o coronavírus em potenciais doadores de córnea encontrada neste estudo foi de 2,7%.

Dentre as sorologias testadas rotineiramente, observou-se que a hepatite B ainda tem papel importante nos descartes, portanto programas de prevenção e melhorias das vacinações devem ser consideradas. O descarte de córneas foi de 16,41% por sorologia positiva para Hepatite B; 1,03% Hepatite C; 0,52% HIV e HTLV.

As legislações, a coleta de testes sorológicos, RT-PCR para SARS-CoV-2 e cuidados no processamento do tecido corneano doado demonstraram-se imprescindíveis para a exclusão de potenciais fontes de infecções e manutenção da segurança no processo de doação.

REFERÊNCIAS

- AIKEN-O'NEILL, A; MANNIS, MJ. The evolution of Eye Banking in the United States: Landmarks in the History of the Eye Bank Association of America. **Int J Eye Banking**. 2012; 1(1): 1-8.
- ALVES, Milton Ruiz; LUCAS, Micheline B.; CRESTA, Fernando B. Transplante penetrante de córnea: evolução, indicações e considerações pré-operatórias. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 8. [s.l.], 2019. p. 73–76.
- ANWAR M, Teichmann KD. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK): A New Approach to Keratoconus and Other Anterior Corneal Diseases. **Cornea**. 2004;23(3):203-210.
- AQUAVELLA, JV; VAN HORN, DL; HAGGERTY, CJ. Corneal preservation using M-K medium. **Am J Ophthalmol**. 1975; 80(5): 791-799.
- ARLENE TEREZINHA CAGOL GARCIA BADOCH. **Ofício Circular nº 014/2020 SET-SGS-SESA/PR.**, 19 mar. 2020.
- ARLENE TEREZINHA CAGOL GARCIA BADOCH. **Ofício Circular nº 016/2020 SET-SGS-SESA/PR.**, 19 mar. 2020.
- ARMITAGE, WJ; TULLO, AB; LARKIN, DF. The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. **Br J Ophthalmol**. 2006 Oct;90(10):1222-3. doi: 10.1136/bjo.2006.101527. PMID: 16980643; PMCID: PMC1857444.
- BACKER, JA; KLINKENBERG, D; WALLINGA, J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. **Euro Surveill**. 2020; 25(5):2000062.
- BARRETO, Stella et al. Processamento do tecido. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 4. [s.l.], 2019, p. 23–28.
- BARRETO, Stella; FARIA E SOUSA, Sidney Julio De. Obtenção da doação. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 2. [s.l.], 2019, p. 05–11.
- BASU, PK; HASANY, SM. Autoanalysis of the cornea of stored human donor eyes. **Can J Ophthalmol**. 1974; 9(2): 229-235.
- BITO, L.Z.; SALVADOR, E.V.. Intraocular fluid dynamics II. Postmortem changes in solute concentration. **Exp Eye Res**. 1970; 10 (2): 273-287.
- BLOOM, W; FAWCETT, DW. **A textbook of histology**. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1968, p. 780.

BOHRINGER, D.; REINARD, T.; SPELBERG, H.; SUNDMACHER, R. Influencing factor on chronic endothelial cell loss characterized in a homogeneous group of patients. **Br J Ophthalmol.** 2002; 86 (1): 35-38.

BORDERIE, V.M.; SCHEER, S.; TOUZEAU, O. et al. Donor organ cultures corneal tissue selection before penetrating keratoplasty. **Br J Ophthalmol.** 1998; 82 (2): 382-388.

BOURNE, W.M.; NELSON, L.R.; MAGUIRE, L.J. et al. Comparison of Chen medium and Optisol-GS for human corneal preservation at 4° C. Results of transplantation. **Cornea.** 2001; 20 (7): 683-686.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatites Virais.** Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0044_M2.pdf. Acesso em: 27 dez. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 707, de 12 de março de 2019. Aprova o regulamento técnico sobre as boas práticas para o transplante de córnea. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 mar. 2019. Seção 1, p. 39-41.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavirus Brasil. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde.** Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em 20 de ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Definição de Caso e Notificação.** Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>>. Acesso em 1 de out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19,** Brasília, DF, 2020. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096254/diretriz-covid19-v4-07-0520h05m.pdf>>.

BUSACCA, A. The basal membrane of the corneal epithelium. **Bull. Soc. Franç. Ophthalm.**, 62, 133, 1949.

CAVALCANTI, M. F. de O. et al. Human T-cell leukemia virus (HTLV): a review of the markers and molecular mechanisms of infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 137, p. 104790, 2021. DOI: 10.1016/j.jcv.2021.104790.

CHALITA, Maria Regina. Transplante lamelar anterior: indicações e avaliação pré operatória. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 19. [s.l.], 2019. p. 147-149.

CHAO, C-CW; BUTALA, SM; HERP, A. Studies on the isolation and composition of human ocular mucin. **Exp. Eye Res.**, 47: 185-196, 1988.

CHOU, L; COHEN, E.J.; LAIBSON, P.R.; RAPUANO, C.J. Factors associated with epithelial defects after penetrating keratoplasty. **Ophthalmic Surg.** 1994; 25 (10): 700-703.

CHUANG, Yu-Chuang; TSAI, Kuen-Nan; OU, Jing-Hsiung James. Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus. **Virulence.** 2022. 13(1), 258–296.

CRESTA, Fernando B.; LUCAS, Micheline B.; ALVES, Milton Ruiz. Transplante penetrante de córnea – técnica cirúrgica. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 9. [s.l.], 2019. p. 77–84.

CLEMENTE, Wanessa T; STUCCHI, Raquel S.B.; PIERROTTI, Lígia C. **Coronavírus e Transplantes**: orientação da Comissão de Infecção em Transplante CNT-Brasil, 31 jan. 2020.

CUNHA, C.E., CASTRO E SILVA S.T.; RIBEIRO, M.V.; BARBOSA, F.T. Impacto da pandemia da COVID-19 sobre transplantes de córnea. **Rev Bras Oftalmol**. 2022; 81:e0009.

DANTAS, A.M.; MATOS, A.G.; GRACITELLI, C.P.B. Anatomofisiologia da túnica fibrosa. In: NETO, J.B.; AVILA, M.; ALVES, M.R.; MELLO, P.A.A. (Eds.). **Anatomia, fisiologia e farmacologia ocular**. Goiania-GO: Conexão Propaganda e Editora. Capítulo 2. [s.l.], 2023. p. 99–130.

DIAS, V.M.C.H.; CARNEIRO, M.; LACERDA, Vidal C.F. et al. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. **J Infect Control**. 2020; 9(2):56-75.

DIKSTEIN, S.; MAURICE, D. M. The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. **The Journal of Physiology**, v. 221, n. 1, p. 1-16, 1972.

DUA HS, Matuska S, Bouchard C, et al. The Big Bubble Technique for Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: A Systematic Review and Technique. **Cornea**. 2013;32(1):16-27.

EBRAHIM, S.H.; AHMED, Q.A.; GOZZER, E.; SCHLAGENHAUF, P.; MEMISH, Z.A.; Covid-19 and community mitigation strategies in a pandemic. **BMJ**. 2020; 368:m1066.

EYE BANK ASSOCIATION OF AMERICA. Disponível em: <<http://restoresight.org/what-we-do/publications/medical-standards-procedures-manual/>>. Acesso em: 20 ago. de 2020.

FARIA E SOUSA, Sidney Julio de et al. A colheita do tecido doado. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 3. [s.l.], 2019, p. 13–22.

FARIA E SOUSA, Sidney Julio; ALVES, Milton Ruiz. Banco de olhos. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 1. [s.l.], 2019, p. 03–04.

FARIA E SOUSA, Sidney Julio; BARRETO, Stella. Inocuidade do enxerto. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 6. [s.l.], 2019, p. 53–62.

FARIA E SOUSA, Sidney Julio; BARRETO, Stella; ALVES, Milton Ruiz. Seleção de córneas para transplantes. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 5. [s.l.], 2019, p. 29–52.

FARIA E SOUSA, Sidney Julio; BARRETO, Stella; ALVES, Milton Ruiz. Preservativos de córneas. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 7. [s.l.], 2019, p. 63–70.

GHANEM, Ramon Coral; LAUTERT, Jeferson; GHANEM, Vinicius Coral. Transplante lamelar anterior: técnicas cirúrgicas. In: FARIA E SOUSA, Sidney Julio; CRESTA, Fernando B. (Eds.). **Banco de olhos, transplante de córnea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 20. [s.l.], 2019. p. 151–160.

GIAM, D. M.; TEIXEIRA, M. A. H.; CASTRO, M. P. A. de. Human T-cell leukemia virus types 1 and 2: molecular mechanisms and pathogenesis of HTLV-1-associated diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, art. 1054, 2021. DOI: 10.3390/ijms22031054.

HERNANDEZ, G. Deep Lamellar Keratoplasty: Surgical Technique and Preliminary Results. **Cornea**. 2002;21(1):1-8.

HODSON, S; MILLER, F. The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. **J Physio.**, 263, p. 563-577, 1976.

HOGAN, MJ; ALVARADO, JÁ; WEDDEL, JE. Histology of the Human Eye. **An Atlas and Textbook**. Filadélfia: W.B. Saunders, 1971, p.61.

HOLLY, F; LEMP, MA. Tear physiology and dry eyes. Surv. **Ophthalmology**, 22: 69-87, 1977.

HUANG, C; WANG, Y; LI, X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. 2020; 395 (10223): 497-506.

JAMES A.; HENDY, S.C.; PLANK, M.J.; STEYN, N. Suppression and Mitigation Strategies for Control of COVID-19 in New Zealand. **MedRxiv**. 2020; (March):2020.03.26.20044677.

KAUFMAN, H.E; BAUERMAN, R.W; STEINEMANN, T.L; THOMPSON, H.W; VARNELL, E.D. Optisol corneal storage medium. **Arch Ophthalmol**. 1991; 109 (6): 864-868.

KRYCZKA, T; SZAFLIK, J.P; MIDELFART, A. Influence of donor age, post-mortem and cold storage on metabolic profile of human cornea. **Acta Ophthalmol**. 2013; 91 (1): 83-87.

KUWABARA, T; BLOOM, W; FAWCETT, DW. **A textbook of histology**. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1968, p. 782.

LAM, T.T-Y; JIA, N.; ZHANG, Y-W, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**. 2020; 583 (7815): 282-285.

MA J. South China Morning Post. **Coronavirus**: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17. Published March 13, 2020. Disponível em: <<https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-firstconfirmed-covid-19-case-traced-back>>. Acesso em: 20 ago. de 2020.

- MANNS, M. P., WEDEMEYER, H., & CORNBERG, M. Treating hepatitis C: The era of direct-acting antivirals. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. 2021. *18*(8), 529-543.
- MCCAREY, B.E; KAUFMAN, H.E. Improved corneal storage. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 1974; 13 (3): 165-173.
- MILDER, B. The lacrimal apparatus. In: MOSES, RE; HEART, WM (eds). **Adler's physiology of the eye**. St Louis: CV Mosby, 1897.
- MELLES GR, Tervo T, et al. Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK) for Endothelial Corneal Diseases. **Arch Ophthalmol**. 2006;124(1):43-48.
- MELLES GR, Ong TS, Ververs B, et al. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: A Novel Approach to the Treatment of Keratoconus and Other Anterior Corneal Diseases. **Arch Ophthalmol**. 2006;124(5):679-686.
- NICOLAIDES, N. Recent findings on the chemical composition of the lipids of steer and human meibomian glands. In: HOLLY, FJ (ed). **The precorneal tear film in health, disease, and contact lens wear**. Lubbock, TX: Dry Eye Institute, 1986.
- OYSTER, CW. The human eye. **Structure and function**. Massachussetts: Sunderland, 1999. 766 p.
- PAREKH, M.; SALVALAIO, G.; FERRARI, S. et al. Effect of post-mortem interval on the graft endothelium during preservation and after transplantation for keratoconus. **Cornea**. 2013; 32 (6): 842-846.
- PHAM, C.; HELLIER, Erik, E; VO, M. et al. Endothelial specular image quality in Optisol GS and Life4°C. **Int Eye Banking**. 2013; 1 (2): 1-8.
- PIATAK, M., Jr., & KIM, B. Pathogenesis of HIV-1 infection: Insights into viral replication, immune evasion, and disease progression. **Annual Review of Virology**, 2023.*10*, 1–22.
- PRICE FW, Price MO. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) for Treatment of Endothelial Dysfunction: A Preliminary Report. **Cornea**. 2006;25(8):913-919.
- REVEL, JP; KARNOVSKY, Y. Hexagonal array of subunits in intracellular junction of the mouse heart and liver. **J. Cell. Biol.**, 33: C7, 1967.
- RODRIGUES, J.C.L.; HARE, S.S.; EDEY, A. et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. **Clin Radiol**. 2020;75(5):323-5.
- SHI H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet Infect Dis**. 2020; 20(4):425-34.
- STUCCHI, RAQUEL; GARCIA, JOSÉ HUYGENS P.; **Novo Coronavírus – SARS-COV-2 Recomendações no Cenário de Transplantes de Órgãos Sólidos**, 16 mar. 2020.

SOBRINHO, Marcelo V de Andrade; COSTA, Dacio Carvalho; OLIVEIRA, Denise Fornazari de. Anatomia e fisiologia da córnea e sua relação com o uso de lente de contato. In: BENIZ NETO, José; AVILA, Marcos; ALVES, Milton Ruiz; MELLO, Paulo Augusto de Arruda. **Lentes de contato**. Goiânia: Conexão e Propaganda Editora. Capítulo 2. [s.l.], 2023. v. 10p. 28–39.

SOUZA, Alex Sandro Rolland; AMORIM, Melania Maria Ramos; MELO, Adriana Suely de Oliveira et al. Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 21, supl. 1, p. S47-S64, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-930420210000004>. Acesso em: 20 ago. 2024

THE EYE BANK FOR SIGHT RESTORATION, Inc.: Mission&History. Disponível em: <http://eyedonation.org/mission-and-history.html>. Acesso em: 20 ago. de 2024.

TIFFANY, JM. Tears and conjunctiva. In: HARDING, JJ (ed). **Biochemistry of the eye**. London: Chapman and Hall, 1997.

WANG, W.; TANG J.; WEI, F.; Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. **J Med Virol**. 2020; 92(4):441-447.

WANG, L.; WANG, Y.; YE, D.; LIU, Q. et al. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. **Int J Antimicrob Agents**. 2020; 55: 105948.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on HIV testing services** (WHO/CDS/HIV/19.7). World Health Organization (WHO); 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550565>. Acesso em: 27 dez. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Novel coronavirus (2019-Ncov) Situation Report 1 – 21 January 2020**. World Health Organization (WHO); 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Rational Use of Personal Protective Equipment for Coronavirus Disease (COVID-19) and Considerations during Severe Shortages -Interim Guidance**. World Health Organization (WHO); 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)**. Disponível em: [https://www.who.int/newsroom/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergencycommittee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/newsroom/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergencycommittee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))>. Acesso em: 20 ago. de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 20 ago. de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2024: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals**. World Health Organization (WHO); 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240072649>>. Acesso em: 27 dez. 2024.

ZOULIM, M., & LOCARNINI, T. Genotypic variations of hepatitis B virus and their impact on clinical outcomes. **Journal of Hepatology**, 2018. 69(3), 533-548.