

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MARINA LABARRÈRE DE ALBUQUERQUE

**Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina
acima dos nevos de coroide localizados no polo posterior do
fundo do olho *versus* o limiar da retina saudável adjacente**

**RIBEIRÃO PRETO
2022**

MARINA LABARRÈRE DE ALBUQUERQUE

**Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina
acima dos nevos de coroide localizados no polo posterior do
fundo do olho *versus* o limiar da retina saudável adjacente**

Versão corrigida

Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-
graduação

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos
Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-
Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge

RIBEIRÃO PRETO

2022

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Albuquerque, Marina Labarrère

Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina acima dos nevos de coroide localizados no polo posterior do fundo do olho *versus* o limiar da retina saudável adjacente. / Marina Labarrère de Albuquerque; Orientador, Rodrigo Jorge. Ribeirão Preto. - 2022.

90p.: 22il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

1. Coroide. 2. Microperimetria. 3. Eletrorretinograma multifocal. 4. Nevo. 5. Tumor. 6. Úvea.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Marina Labarrère de Albuquerque

Título: Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina acima dos nevos de coroide localizados no polo posterior do fundo do olho *versus* o limiar da retina saudável adjacente

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Prof. Dr.

Instituição:

Assinatura: _____

Dedicatória

À minha mãe, Ana Maria Cristina Barbosa Labarrère, pelo amor infinito, pela dedicação diária e pelo investimento constante nos meus estudos. Por ter me dado todas as ferramentas para que eu alcançasse os meus sonhos, mesmo abdicando dos seus.

À memória do meu querido pai, Hálcio Luiz Costa de Albuquerque, pelas bênçãos que meu deu em toda a minha trajetória. À minha avó Neusa Barbosa Labarrère, pelo amor e exemplo de doação, caridade e perseverança.

Aos meus irmãos, Adriana e Sérgio, pela compreensão e paciência.

Ao meu marido, Henrique Matias Santarosa, pelo amor, companheirismo e apoio incondicional. Por estar sempre presente e ser meu porto seguro.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge, meu orientador, por ter acreditado e confiado em mim desde o início; pela oportunidade de realizar este estudo e pelo exemplo de competência e dedicação.

Ao Prof. Dr. André Márcio Vieira Messias, coorientador do projeto, pela disponibilidade, análise estatística e criatividade no desenvolvimento do estudo.

À Profa. Zélia Maria Correa, por compartilhar generosamente o seu conhecimento e pelas correções e contribuições valiosas durante a realização do estudo.

Aos médicos contratados da Divisão de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, pelo aprendizado. Em especial aos do Setor de Retina: Dr. José Afonso Ramos Filho, Dr. Felipe Piacentini Paes Almeida, Dr. Marco Sérgio Alves Folgosa, Dra. Maria Letícia Paccola, Dr. Marcelo Menegatti Esperandio e Dra. Francyne Veiga Reis Cyrino, pelo ensino, paciência e dedicação.

À grande amiga Dra. Natacha B. Junqueira Ferraz, pelo apoio, companheirismo e incentivo constantes. Sempre atenciosa e presente em todas as situações. Pelo carinho e amizade até nos dias atuais.

Aos amigos e colegas de *fellow* Dr. Danilo Jorge, Dr. Pedro F. Dalgalarrrondo e Leandro J. Chaves pela parceria e histórias compartilhadas.

Ao amigo Dr. Túlio Frade Reis, por dividir o conhecimento desde o início da minha jornada na Oftalmologia e por ser um dos grandes incentivadores da minha trajetória acadêmica.

A todos os colegas residentes, *fellows* e pós-graduandos, pela ajuda.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela dedicação. Em especial às tecnólogas Lucélia Albiéri, Andreia G. Baptista e Alessandra Moraes, pelo carinho e sempre dispostas a ajudar.

À Maria Cecília Onofre, secretária do Programa de Pós-graduação em Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela acessibilidade e pelo suporte durante todas as etapas do projeto.

Aos pacientes do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que participaram deste estudo, meu agradecimento. Sem eles nada disso seria possível!

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo.

Apoio Financeiro

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior (**CAPES**).

Resumo

Albuquerque ML. **Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina acima dos nevos de coroide localizados no polo posterior do fundo do olho versus o limiar da retina saudável adjacente.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2022.

Objetivo: Comparar os achados de função retiniana no nevo de coroide. **Casuística e Métodos:** Estudo clínico observacional transversal com pacientes (n=7) apresentando uma lesão melanocítica em um olho, compatível com nevo de coroide, e sem outra doença ocular. A avaliação incluiu a melhor acuidade visual corrigida (MAVC), imagens de fundo de olho colorido e próximo ao infravermelho e tomografia de coerência óptica de domínio espectral (OCT espectral) (Heidelberg). A função retiniana foi testada com microperimetria (MAIA; CenterVUE, Padova), usando uma grade padrão (μ P1) e uma grade linear (μ P2) que distribuem pontos de teste em áreas retinianas que se sobrepõem à lesão coroidal, bem como áreas livres de lesão equidistantes à fóvea em três linhas paralelas. O eletrorretinograma multifocal (mfERG) foi realizado seguindo a recomendação da *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV), aplicando o protocolo de 61 hexágonos. **Resultados:** A MAVC foi de 20/25 (0,1 logMAR) ou melhor em todos os pacientes. A microperimetria mostrou fixação central estável em todos os olhos, com limiar de sensibilidade médio \pm SE (erro padrão) significativamente diminuído nas áreas retinianas sobrepostas às lesões (μ P1): $21,8 \pm 0,6$ dB versus $25,2 \pm 0,9$ dB nas áreas retinianas não afetadas ($p < 0,001$). A sensibilidade também foi diminuída em μ P2: $23,7 \pm 0,2$ dB para áreas sobrejacentes aos nevos e $25,7 \pm 0,3$ dB para a retina não afetada ($p < 0,001$). As respostas do mfERG não mostraram amplitude focal ou alterações de tempo implícito na retina, na região topográfica correspondente ao nevo para todos os pacientes. **Conclusões:** Os resultados indicam que os nevos coroidais podem causar comprometimento significativo da sensibilidade retiniana, conforme demonstrado pela microperimetria, mas a resposta do mfERG preservada indica que a função retiniana pode estar apenas parcialmente prejudicada.

Palavras-chave: Coroide. Microperimetria. Eletrorretinograma multifocal. Nevo. Tumor. Úvea.

Abstract

Albuquerque ML. **Comparative study of retinal sensitivity above choroidal nevi at the posterior pole versus the sensitivity threshold of healthy retina.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2022.

Purpose: To compare retinal function findings on the choroidal nevus. **Casuistic and Methods:** Cross-sectional observational clinical study in patients (n=7) presenting a melanocytic lesion in one eye, consistent with choroidal nevus, and no other ocular disease. Baseline evaluation included measurement of best-corrected visual acuity (BCVA), color and near-infrared fundus pictures, and spectral-domain OCT (Heidelberg Engineering). Retinal function was tested with microperimetry (MAIA; CenterVUE, Padova) using a standard grid (μ P1) and a linear grid μ P2) that distribute test points on retinal areas that overlaid the choroidal lesion as well as lesion-free areas equidistantly to the fovea in 3 parallel lines. mfERG was performed following the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) recommendation using a 61-hexyagon protocol. **Results:** BCVA was 20/25 (0.1 logMAR) or better in all 7 eyes. Microperimetry showed central stable fixation on all eyes, with mean \pm SE sensitivity threshold significantly decreased on retinal areas overlaying the lesions (μ P1): 21.8 ± 0.6 dB versus 25.2 ± 0.9 dB on nonaffected retinal areas ($p < 0.001$). Sensitivity was also decreased on μ P2: 23.7 ± 0.2 dB for areas overlying the nevi and 25.7 ± 0.3 dB for the nonaffected retina ($p < 0.001$). mfERG responses showed no focal amplitude or implicit-time changes on the retina in the topographical region corresponding to the nevus for all patients. **Conclusions:** The results indicate that choroidal nevi may cause significant retinal sensitivity impairment, as shown by microperimetry, but preserved mfERG response indicates that the retinal function may be only partially impaired.

Keywords: Choroid. Microperimetry. Multifocal electroretinogram. Nevus. Tumor. Uvea.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Nevo de coroide	23
Figura 2 -	Anatomia da retina I.....	25
Figura 3 -	Anatomia da retina II.....	26
Figura 4 -	Ilustração do corte histológico da retina	28
Figura 5 -	Camadas retinianas visualizadas no OCT de mácula.	29
Figura 6 -	Fotografia do fundo de olho evidenciando nevo de coroide (seta preta). Secção do nevo de coroide no olho, obtido na autópsia sete horas após a morte. O nevo ocupa toda a espessura da coroide (seta azul) e a coriocapilar aparece focalmente estreitada, mas não obliterada	30
Figura 7 -	(A) Células poliédricas grandes, tipo celular mais comum nos nevos de coroide. (B) Células fusiformes delgadas, segundo tipo celular mais comum. (C) Células fusiformes grandes e dendríticas grandes. É possível visualizar projeções dendríticas de citoplasma pigmentado e núcleo largo (seta preta). (D) Células balão (BC)	32
Figura 8 -	Histopatologia da arquitetura da microcirculação no nevo de coroide e melanoma. (A) Nevo com suas células em torno de um vaso sanguíneo normal (N). (B) Nevo melanocítico. Membrana basal vascular fina e homogênea (seta). (C) Achados histopatológicos da arquitetura da microcirculação no melanoma maligno. Alças vasculares fechadas (L). (D) Melanoma. Membrana basal vascular espessa, fragmentada e multilaminar (setas). L= lipofucsina; M= célula do melanoma.....	33
Figura 9 -	(A e B) Retinografia colorida do fundo de olho de duas pacientes do estudo evidenciando o nevo de coroide na região macular com drusas em sua superfície (A) e nevo de coroide sem drusas (B) . (C) Retinografia colorida evidenciando nevo de coroide com pigmento laranja na superfície e margem do disco $\leq 3\text{mm}$	40
Figura 10 -	(A) autofluorescência evidenciando nevo de coroide hipoautofluorescente com pontos de hiperfluorescência em sua superfície, compatível com drusas (seta branca). (B) Ecografia ocular evidenciado nevo de coroide (seta branca)	41
Figura 11 -	(A) Angiofluoresceinografia evidenciando pontos de vazamento na superfície do tumor. (B) Ecografia ocular: onda A demonstrando ângulo kappa: ecogenicidade mais intensa na parede da lesão com decréscimo da mesma no interior do tumor (vazio acústico)	42

- Figura 12 -** (A) OCT-EDI de uma paciente do estudo demonstrando o nevo de corioide (seta) com hiperplasia do EPR, drusa e fotorreceptores desorganizados sobrejacentes. (B) OCT-EDI mostrando nevo de corioide (seta) drusas, fluido subretiniano, afinamento do EPR e da coriocapilar sobrejacente ao nevo 43
- Figura 13 -** Estímulos típicos do mfERG mostrando quadros hexagonais contendo: (A) 61 elementos ou (B) 103 elementos 47
- Figura 14 -** Exemplo de gravação do mfERG obtida em uma matriz de estímulos contendo 103 elementos. (A) Traçados de excentricidades diferentes dispostos de maneira equidistante para clara visualização e comparação; (B) Gráfico da densidade de resposta em 3D; (C) Traçados dos hexágonos concêntricos do mfERG foram calculados em média dentro de seis diferentes faixas de excentricidade e dispostos verticalmente a partir do centro para a periferia. Definições de pico do mfERG (N1, P1 e N2) e P1-amplitude (vale ao pico, seta vertical) e P1-pico (as medidas de tempo, seta horizontal) são indicadas para a resposta foveal..... 48
- Figura 15 -** (A) Imagem do fundo do olho próximo ao infravermelho com SLO; (B) Mapa de sensibilidade padrão; (C) Análise de fixação e área de elipse de contorno bivariada (BCEA)..... 51
- Figura 16 -** Histograma de frequência de limiares, escala em decibéis e estabilidade de fixação 52
- Figura 17 -** (A) sensibilidade pontual (PS) e (B) sensibilidade média (MS) 53
- Figura 18 -** (A) Fotografia colorida de fundo de olho mostrando nevo coroidal localizado inferonasal à fóvea. (B) A imagem em infravermelho do nevo de corioide mostrando sua superfície hiperrefletiva. (C) A tomografia de coerência óptica de domínio espectral com imagem de profundidade aprimorada exhibe hiporrefletividade sutil das camadas elipsoide, fotorreceptores e camadas do EPR; e hiperrefletividade do tumor melanocítico com sombra posterior projetando-se na corioide (pontas de seta) 59
- Figura 19 -** Microperimetria mostrando redução da sensibilidade da retina sobrejacente ao nevo de corioide. (A e D) Exemplos de dois olhos registrados com estratégia da grade de 37 pontos 4-2 (μ P1) testando áreas não afetadas. (B e E) estratégia μ P1 nas lesões. (C e F) Exemplos da estratégia μ P2: sensibilidade retiniana em pontos equidistantes em relação à fóvea e em três linhas paralelas no nevo e em uma área correspondente não envolvida pelo nevo 64

- Figura 20 -** Gráfico de *Bland & Altman* (diferença intraindividual plotada em relação à média), mostrando a comparação entre as sensibilidades retinianas medidas em áreas não afetadas e a área retiniana sobrejacente aos nevos, evidenciando que em todos os olhos a sensibilidade nas lesões foi menor do que na retina não afetada, com diferença média intraindividual de 3,5 dB 65
- Figura 21 -** Gráfico mostrando as médias dos limiares de sensibilidade microperimétrica que se sobrepõem a uma imagem de fundo de olho infravermelha: círculos brancos com linhas pretas para áreas retinianas não afetadas e linhas vermelhas para sensibilidades medidas nas lesões. As barras de erro representam o limite de confiança de 95% e a linha tracejada vermelha é o limite médio para medições nos nevos, enquanto a linha tracejada preta é para a área retiniana não afetada..... 66
- Figura 22 -** **(A)** Respostas de um mfERG mostrando os estímulos dos hexágonos sobrepostos à imagem infravermelha do fundo do olho. Os hexágonos vermelhos destacam as respostas consideradas nos nevos, enquanto os hexágonos verdes foram os “vizinhos” utilizados para comparação. **(B)** Gráfico mostrando a distribuição das amplitudes de mfERG induzidas por hexágonos em áreas retinianas não afetadas e hexágonos nos nevos em todos os casos estudados..... 67

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Prevalência de nevo de coróide de um estudo de base populacional (NHANES 2005-2008), realizado nos Estados Unidos, agrupado por idade, sexo e raça	37
Tabela 2 - Características clínicas e dimensões dos tumores estudados.....	63

Lista de Símbolos e Abreviaturas

± SD-	Desvio padrão (do inglês standard deviation)
± SE-	Erro padrão (do inglês standard error)
Anti-VEGF-	Injeção intravítrea de antiangiogênico
asb-	<i>Apostilb</i>
AZOR-	Retinopatia externa oculta aguda
BCEA-	Área de elipse de contorno bivariada
BES-	<i>Beijing Eye Study</i>
BMES-	<i>Blue Mountains Eye Study</i>
CIEMS-	<i>Central India Eye and Medical Study</i>
COMS-	Estudo colaborativo do melanoma ocular
CRT-	Tubo de raios catódicos
dB-	Decibéis
EPR-	Epitélio pigmentado da retina
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IC-	Intervalo de confiança
IMC-	Índice de massa corporal
Infra-red-	Infravermelho
ISCEV-	<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
LCDs-	Telas de cristal
MAIA-	<i>Macular Integrity Assesment</i>
MAVC-	Melhor acuidade visual corrigida
MESA-	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
mfERG-	Eletrorretinograma multifocal
MP-1-	Microperímetro-1

MP-3-	Microperímetro-3
MS-	Sensibilidade média
NHANES-	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> (2005 e 2008)
OCT-EDI-	Tomografia de coerência óptica com ênfase na profundidade
OCT espectral-	Tomografia de coerência óptica de domínio espectral
OCT macular-	Tomografia de coerência óptica macular
OLED-	Telas de diodo orgânico emissor de luz
PDT-	Terapia fotodinâmica com verteporfirina
PIO-	Pressão intraocular
PRL-	<i>Locus</i> Retiniano Preferido
PS-	Sensibilidade pontual
SLO-	Oftalmoscópio com varredura a laser
TCLE-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TTT-	Terapia térmica transpupilar
ZAF-	Zona avascular da fóvea

SUMÁRIO

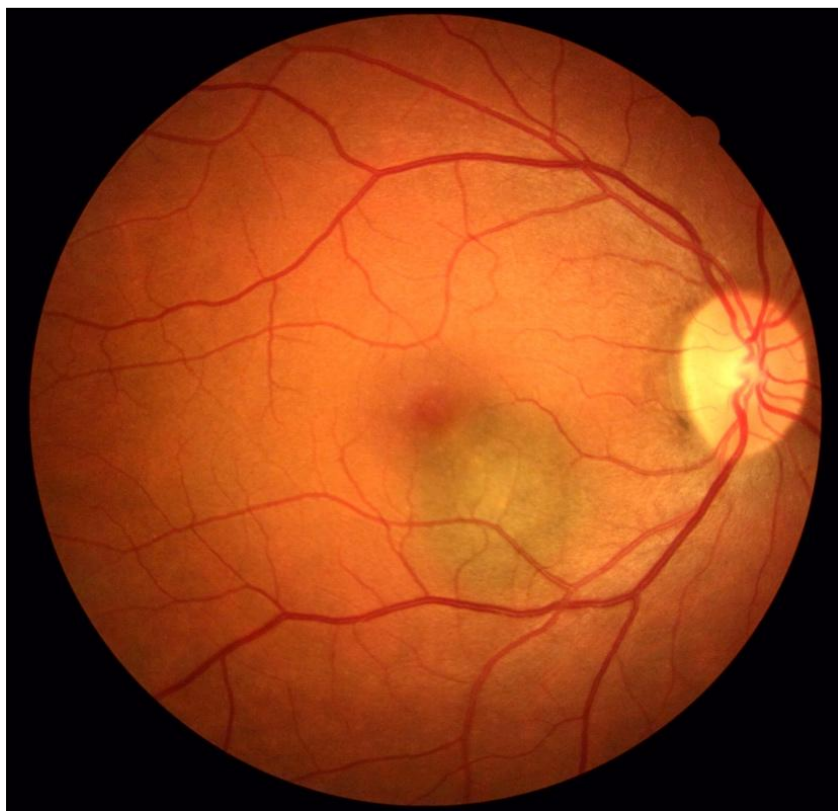
1. INTRODUÇÃO	22
1.1. Definição	23
1.2. Anatomia da retina e coroide.....	24
1.3. Coroide	29
1.4. Histopatologia da retina e da coroide relacionadas ao nevo de coroide	30
1.5. Epidemiologia	33
1.6. Características clínicas	38
1.7. Diagnóstico por imagens.....	39
1.8. Diagnóstico clínico	43
1.9. Tratamento.....	44
1.10. Alterações funcionais da retina secundária e do nevo de coroide	45
1.11. Eletroretinograma multifocal (mfERG).....	46
1.12. Microperimetria	49
2. OBJETIVOS.....	54
2.1. Objetivo geral	55
2.2. Objetivos específicos.....	55
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	56
3.1. Desenho do estudo e considerações éticas	57
3.2. Pacientes e grupos.....	57
3.3. Critérios de inclusão	57
3.4. Critérios de exclusão	57
3.5. Métodos de avaliação.....	58
3.6. Avaliação basal e visitas	61
3.7. Análise estatística	61
4. RESULTADOS.....	62
4.1. Alterações anatômicas	63
4.2. Sensibilidade da retina avaliada pela “Microperimetria”	64
4.3. Amplitude da despolarização das células retinianas - “eletroretinograma multifocal”	66
5. DISCUSSÃO	68
6. CONCLUSÕES.....	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
8. ANEXO.....	80
9. APÊNDICE.....	86

1- Introdução

1.1 Definição

O nevo de coroide é um tumor melanocítico benigno encontrado ao acaso no fundo do olho durante os exames oftalmológicos de rotina. Normalmente, apresenta-se como uma lesão cinza - amarronzada, podendo ser amelanótica, usualmente plana ou levemente elevada, localizada no polo posterior do fundo do olho (Figura 1). Apresenta diâmetro basal médio de 5 mm e espessura menor do que 2 mm e é localizado, usualmente, na região pós-equatorial do fundo de olho, e quando comparado com sua localização em relação à fóvea, é extrafoveal, em sua maioria (Shields et al., 2008).

Figura 1 - Nevo de coroide



Fonte: Arquivo da autora.

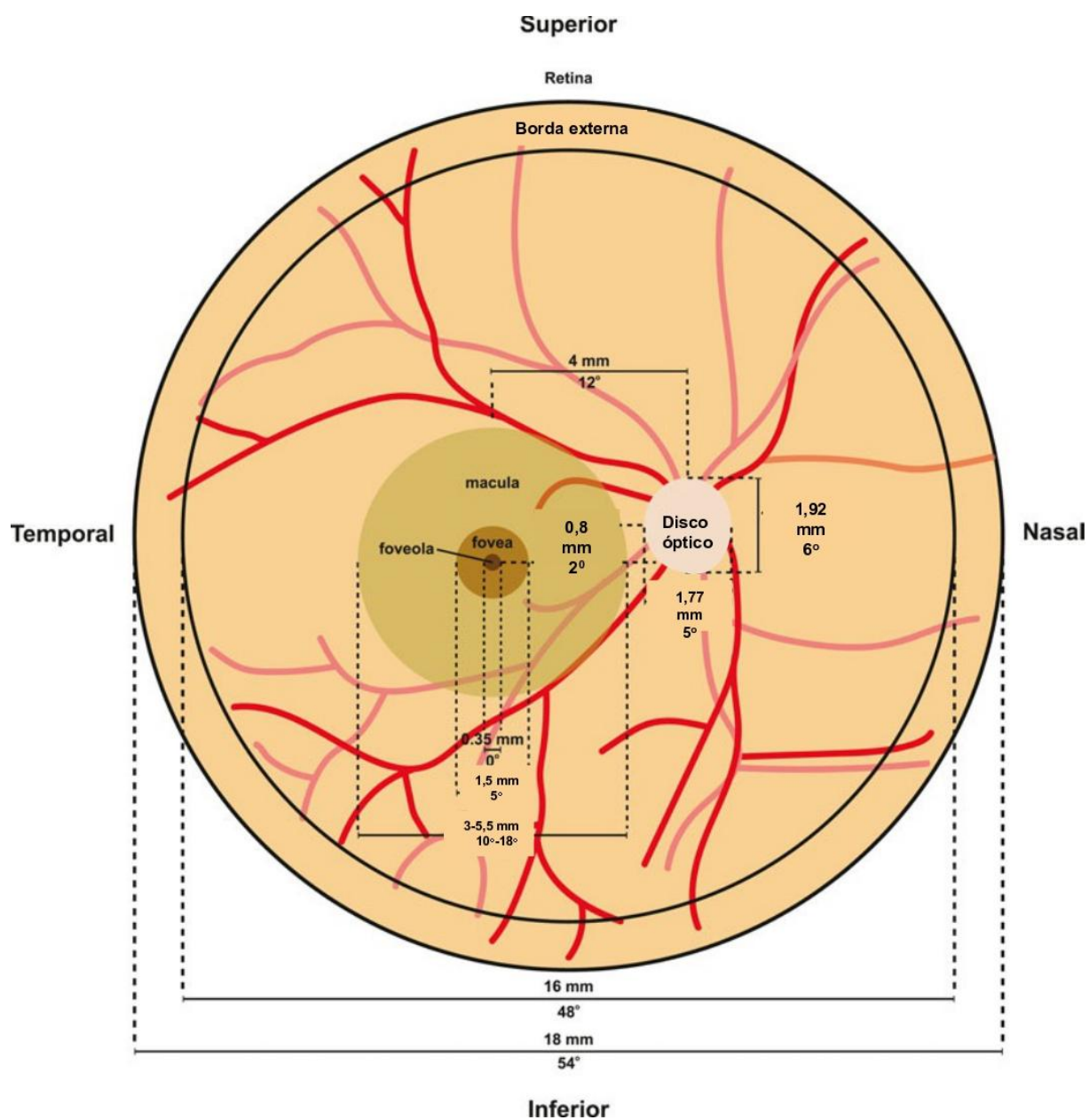
Apesar de ser um tumor benigno, apresenta potencial de acometimento visual e pode se transformar em um melanoma maligno de coroide. Embora o potencial de transformação maligna seja pequeno, menos de 1% (Chien et al., 2017), ou um em 8845 casos (Singh; Kalyani; Topham, 2005), a vulnerabilidade das estruturas oculares, somada aos riscos dos procedimentos intraoculares, torna-se importante para a documentação adequada dos nevos de coroide e definição de suas características clínicas.

A seguir será descrita a anatomia da retina e da coroide normal e, posteriormente, as alterações anatômicas e teciduais decorrentes do nevo de coroide.

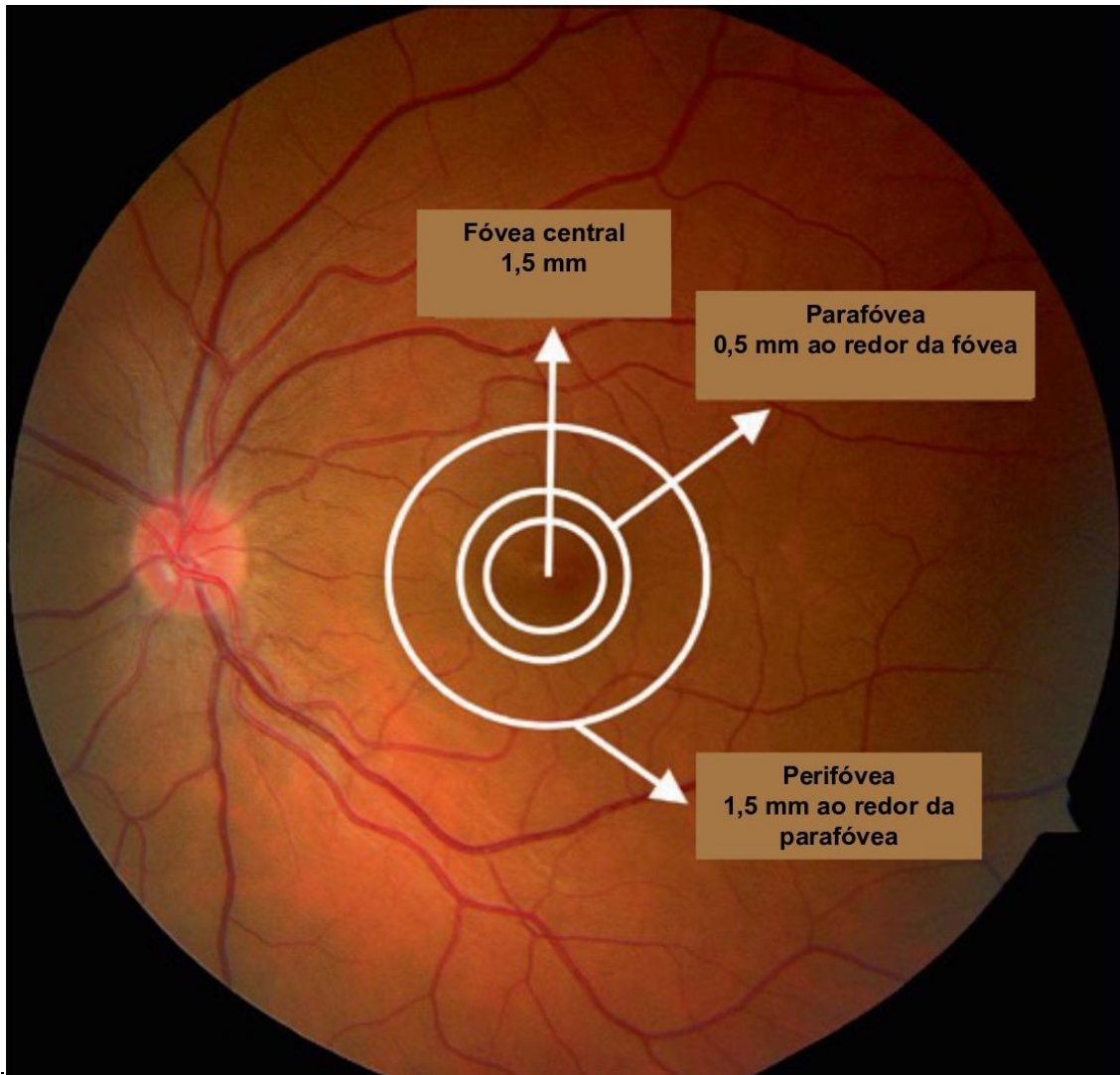
1.2 Anatomia da retina e coroide

A retina é um tecido nervoso que recobre a superfície interna do olho e é responsável pela transformação do estímulo luminoso em informação elétrica que culmina na percepção visual no córtex visual (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Anatomia da retina I



Fonte: Adaptada de Hussey; Hadyniak e Johnston Jr. (2022).

Figura 3 - Anatomia da retina II

Fonte: Adaptada de Tsang e Sharma (2018).

Topograficamente, a retina possui as regiões central e periférica. A região central é conhecida como mácula, corresponde à área de melhor acuidade visual, tem aproximadamente 5,5 mm de diâmetro e é limitada superiormente e inferiormente pelas arcadas temporais. É composta por perifóvea, parafóvea, fóvea, fovéola e umbo (Figuras 2 e 3). A perifóvea circunda a parafóvea em um anel de 1,5 mm de largura e a parafóvea é um anel de 0,5 mm de largura que circunda a fóvea. A fóvea é a região central da mácula, mede 1,5 mm de diâmetro, é avascular (ZAF - zona avascular da fóvea) e ricamente densa em fotorreceptores - 200.000

cones por mm^2 (Hussey; Hadyniak; Johnston Jr, 2022), o que permite melhor acuidade visual, com visualização dos detalhes e das cores. A fovéola é a região elíptica central da fóvea, mede 0,35 mm e é demarcada pelo reflexo anelar característico visível ao exame de fundo de olho; apresenta a sua área mais central chamada de umbo, região com 150 - 200 micras de diâmetro. A retina periférica é a retina demarcada além das arcadas vasculares temporais. Há a média periferia ou retina equatorial e a extrema periferia, que corresponde à *ora serrata* e *pars plana*. Para além da mácula, em direção à periferia, ocorre diminuição da densidade dos cones e aumento da densidade dos bastonetes, o que permite melhor visão em baixa luminosidade e detecção de movimento (Hussey; Hadyniak; Johnston Jr, 2022).

Clinicamente, a região central da retina também é definida como polo posterior; termo que se refere à área que inclui o disco óptico, a mácula e sua região temporal, delimitada pelas arcadas temporais (Figura 2).

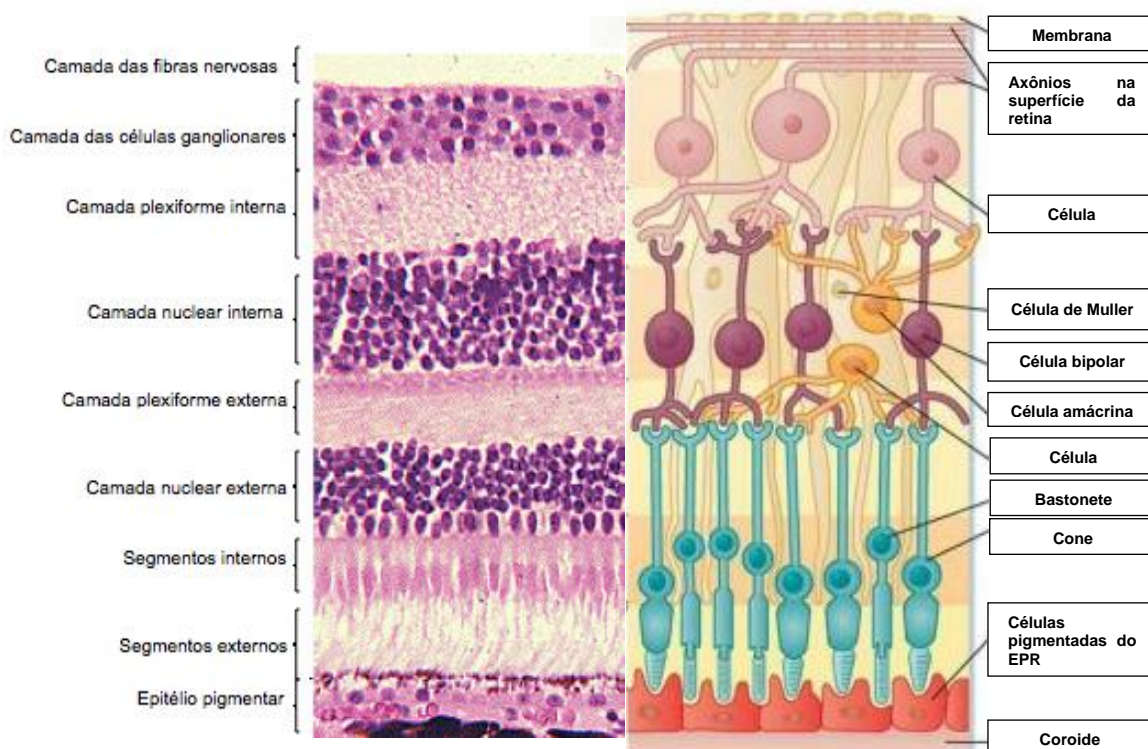
Histologicamente, a retina é organizada em camadas, que apresentam diferenças celulares entre si. A retina neurosensorial divide-se em retina externa (camadas dos fotorreceptores, membrana limitante externa, camada nuclear externa e o 1/3 externo da camada plexiforme externa) e retina interna (camada plexiforme externa, 1/3 médio e interno, camada nuclear interna, plexiforme interna, de células ganglionares, de fibras nervosas e membrana limitante interna) (Figura 4).

A camada de fotorreceptores é composta pelos fotorreceptores, compostos pelos segmentos internos (mioide), segmentos externos (elipsoide), corpos celulares e terminações sinápticas. A membrana limitante externa é um conjunto de células de Muller e segmentos internos dos fotorreceptores. A camada nuclear externa é composta pelos corpos celulares dos fotorreceptores. A camada plexiforme é constituída pelos axônios dos fotorreceptores, células bipolares e horizontais que fazem a conexão da camada nuclear externa com a camada nuclear interna. Esta, por sua vez, contém os núcleos das células horizontais, bipolares, Muller e amácrinas. A camada plexiforme interna é composta por axônios das células bipolares e amácrinas. A camada de células ganglionares contém as células ganglionares. A camada de fibras nervosas possui os axônios das células

ganglionares, e suas fibras convergem em direção ao nervo óptico. A membrana limitante interna é composta por processos internos das células de Muller.

Externamente à camada de fotorreceptores, há o epitélio pigmentado da retina (EPR) e a membrana de Bruch. O EPR é uma monocamada de células que funciona como um epitélio secretor metabolicamente ativo. Na sua porção mais apical está em íntima relação com os segmentos externos dos fotorreceptores por meio de microvilosidades e sua porção basal com a coroide. Atua no transporte ativo de substâncias entre a retina externa e a coroide, promove a barreira hematorretiniana externa e mantém o espaço subretiniano sem líquidos; exerce efeito protetor absorvendo o excesso de luz e sintetiza inúmeras substâncias como os fatores de crescimento. É uma camada importante no suporte e na manutenção dos fotorreceptores. A membrana de Bruch é uma camada composta por proteínas de adesão e colágeno que serve como barreira e ligação entre o EPR e a coroide, exercendo papel de filtro seletivo entre essas camadas e, conseqüentemente, aos fotorreceptores.

Figura 4 - Ilustração do corte histológico da retina



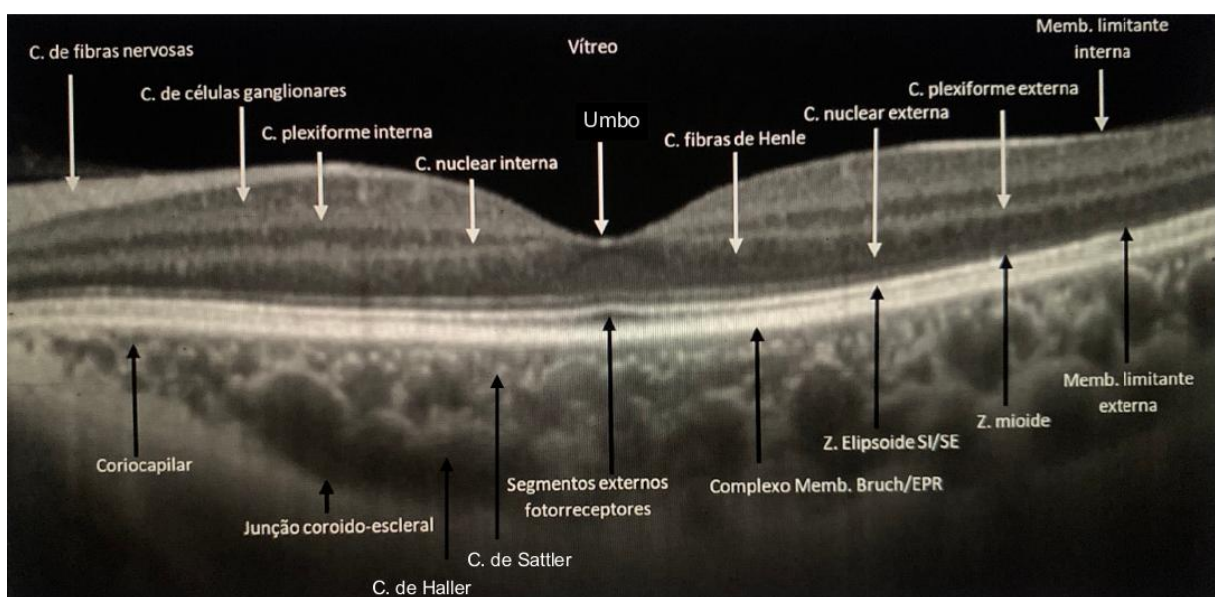
Fonte: Adaptada de Koepfen e Stanton (2009).

1.3 Coroide

A coróide é uma camada vascular localizada abaixo do EPR que possui uma das maiores taxas de fluxo sanguíneo do corpo humano. É composta por uma camada mais interna, a coriocapilar, uma camada contínua de grandes capilares fenestrados logo abaixo da membrana de Bruch, uma camada intermediária de vasos de tamanho médio, não fenestrados, chamada de camada de Sattler, e uma camada de grandes vasos não fenestrados, a camada de Haller (Figura 5). É na camada de Haller que há a maior concentração de melanócitos, que se originam embrionariamente da crista neural (Dantés, 2011), e onde se encontram os nevos de coróide. A coróide tem como função principal a nutrição do EPR e da retina externa, fornecendo os nutrientes essenciais ao funcionamento dos fotorreceptores.

Toda essa organização é possível ser visualizada pela tomografia de coerência óptica macular (OCT de mácula). As imagens são de alta resolução, sendo possível visualizar as camadas da retina como um corte histológico (Figura 5), permitindo estudo mais detalhado das suas alterações e a relação dos nevos de coróide com as camadas vizinhas.

Figura 5 - Camadas retinianas visualizadas na OCT de mácula.

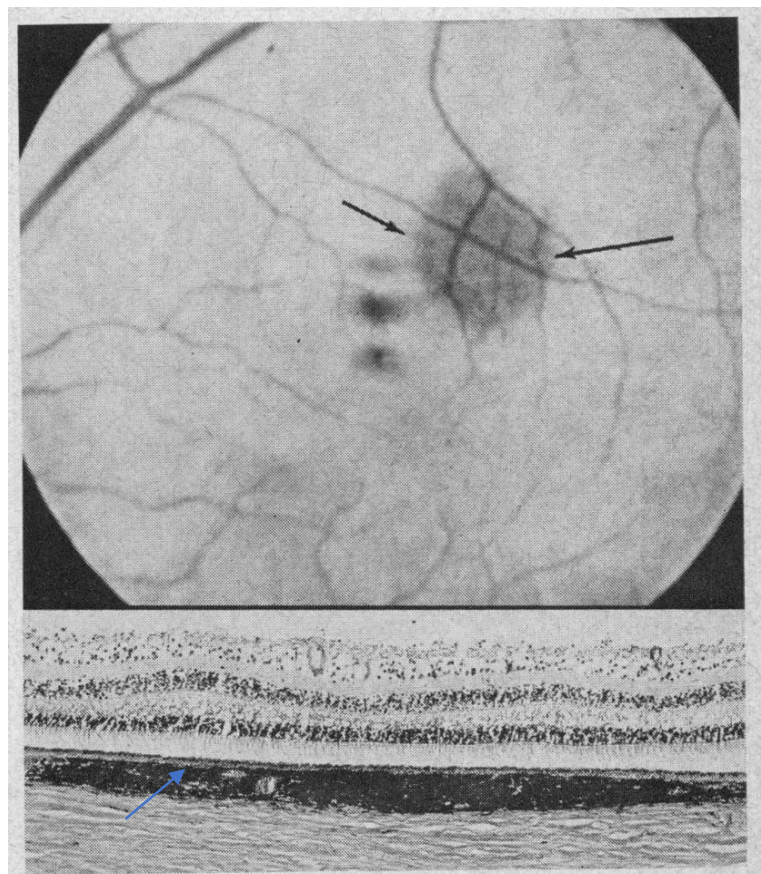


Fonte: Adaptada de Quintão, Proença e Duarte (2020).

1.4 Histopatologia da retina e da coroide relacionadas ao nevo de coroide

Durante a embriogênese, a maioria das células pigmentares (melanócitos) surge da crista neural e migra para pele, meninges, coroide e outros tecidos (Nordlund, 1986), e é na coroide que os nevos de coroide se originam. Os melanócitos normais são células estreladas, compostos por grânulos de melanina encontrados, normalmente, na camada externa do estroma da coroide em volta dos vasos sanguíneos. As células dos nevos já são maiores, com morfologia diferente dos melanócitos normais (Albers, 1940) e, geralmente, ocupam a espessura total da coroide, exceto as coriocapilares (Greer, 1967) (Figura 6).

Figura 6 - Fotografia do fundo de olho evidenciando nevo de coroide (seta preta). Secção do nevo de coroide no olho, obtido na autópsia sete horas após a morte. O nevo ocupa toda a espessura da coroide (seta azul) e a coriocapilar aparece focalmente estreitada, mas não obliterada

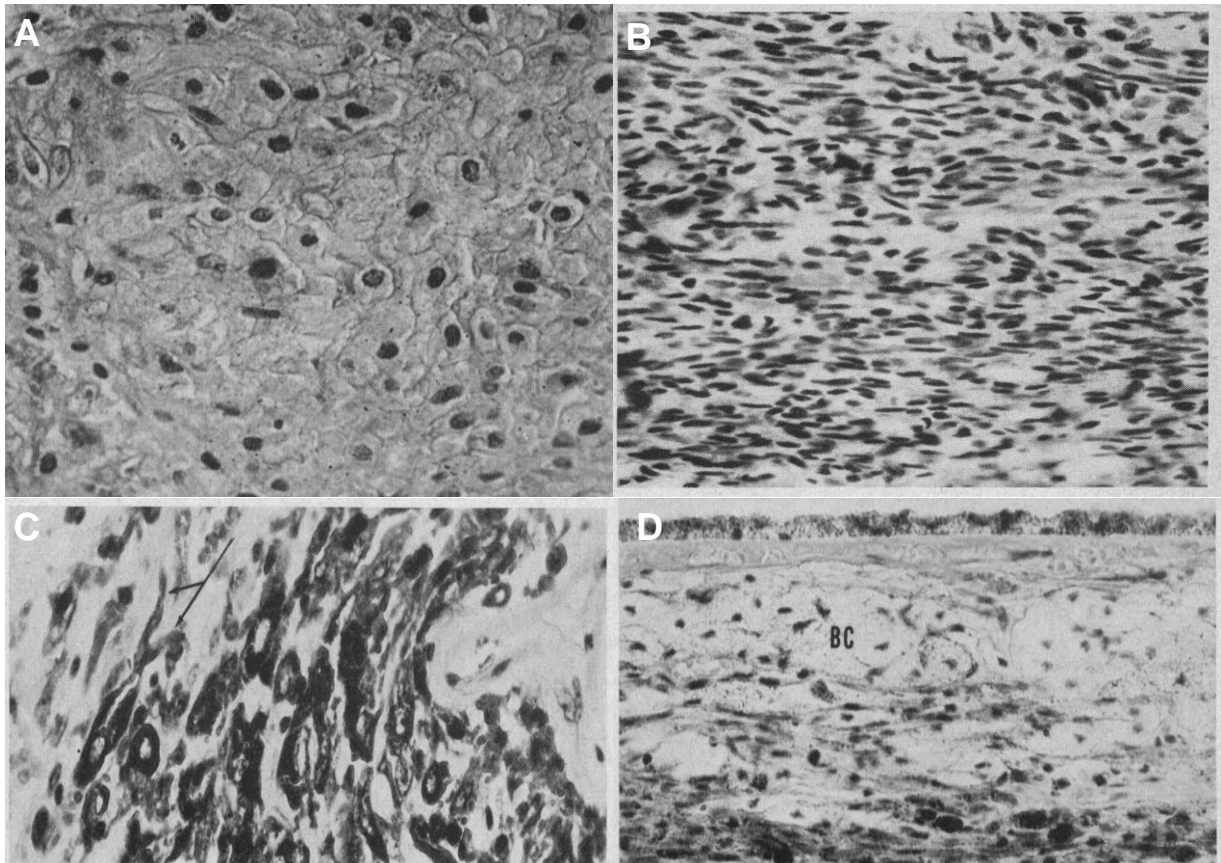


Fonte: Adaptada de Naumann; Yanoff e Zimmerman (1966).

Abaixo, estão descritos alguns tipos celulares dos nevos de coroide:

1. Células poliédricas grandes (Plump Polyhedral Nevus Cells): é o tipo celular mais comum nos nevos de coroide, correspondendo a 2/3. Apresentam núcleo pequeno, redondo, uniformemente basofílico, sem nucléolo proeminente e citoplasma volumoso (Figura 7A).
2. Células fusiformes delgadas (Slender Spindle Nevus Cells): são células pequenas em formato de fuso com núcleo delgado e intensamente basofílico. Correspondem ao segundo tipo celular mais comum nos nevos de coroide (Figura 7B).
3. Células intermediárias (Intermediate Nevus Cells): são células com núcleos maiores, mostrando um padrão de cromatina menos acentuado que as células poliédricas e o citoplasma é mais abundante que as células fusiformes. Dessa forma, podem ser classificadas como fusiformes grandes ou dendríticas grandes, a depender do formato citoplasmático (Figura 7C).
4. Células balão (Balloon Cells): são células largas, grandes, não pigmentadas e com citoplasma abundante. É o tipo menos frequente nos nevos de coroide. (Figura 7D).

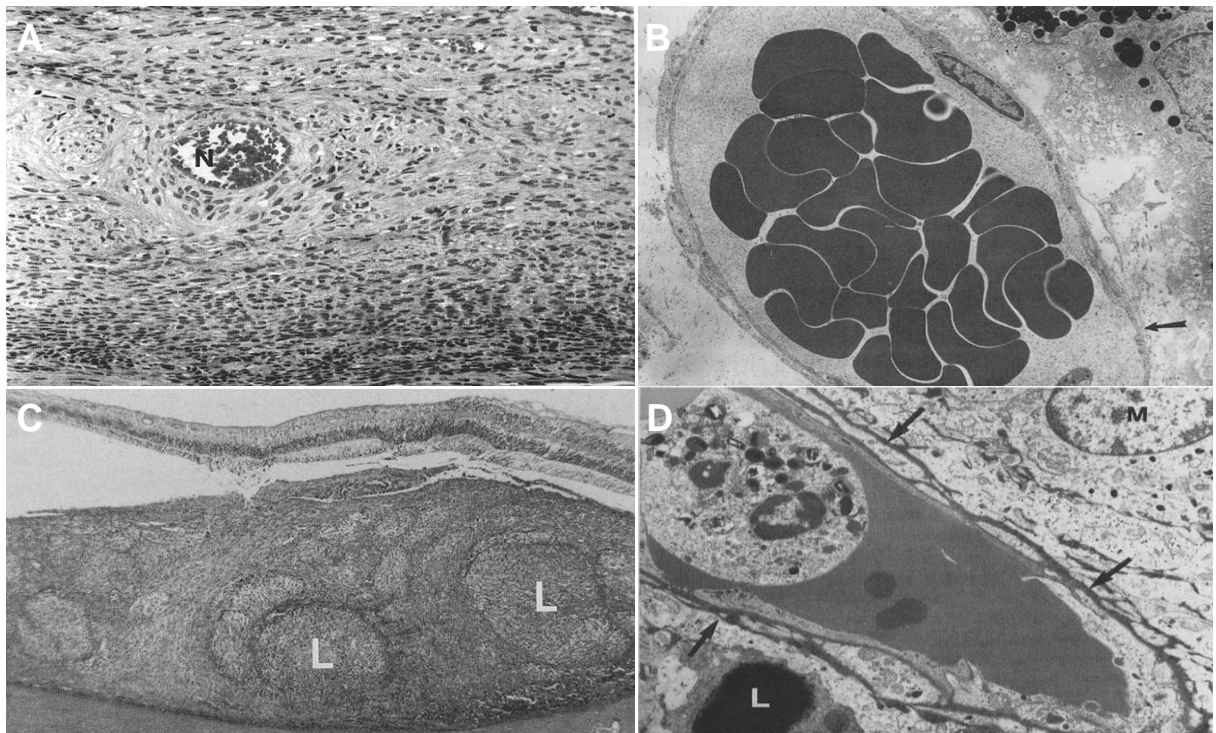
Figura 7 - (A) Células poliédricas grandes, tipo celular mais comum nos nevos de corioide. **(B)** Células fusiformes delgadas, segundo tipo celular mais comum. **(C)** Células fusiformes grandes e dendríticas grandes. É possível visualizar projeções dendríticas de citoplasma pigmentado e núcleo largo (seta preta). **(D)** Células balão (BC)



Fonte: Adaptada de Naumann; Yanoff e Zimmerman (1966).

Além dessas características, a presença de vasos estreitos e paralelos, ausência de alças vasculares fechadas e presença de zonas avasculares corroboram com o diagnóstico histológico de nevo de corioide. Os nevos de corioide crescem em volta de vasos sanguíneos normais e possuem junções de células endoteliais intactas, igualmente à corioide normal (Figura 8). Apesar de os melanomas também poderem crescer em volta de vasos sanguíneos normais, normalmente se apresentam com tramas vasculares mais complexas, com alças vasculares fechadas, membrana basal espessa, multilaminar e fragmentada, e as junções das células endoteliais podem ser perdidas (Figura 8). Essas alterações estruturais também estão associadas à angiogênese tumoral (Rummelt et al., 1994).

Figura 8 - Histopatologia da arquitetura da microcirculação no nevo de coroide e melanoma. **(A)** Nevo com suas células em torno de um vaso sanguíneo normal (N). **(B)** Nevo melanocítico. Membrana basal vascular fina e homogênea (seta). **(C)** Achados histopatológicos da arquitetura da microcirculação no melanoma maligno. Alças vasculares fechadas (L). **(D)** Melanoma. Membrana basal vascular espessa, fragmentada e multilaminar (setas). L= lipofucsina; M= célula do melanoma



Fonte: Adaptada de Rummelt et al. (1994).

1.5 Epidemiologia

Há poucos estudos populacionais relatando a prevalência dos nevos de coroide na população adulta (BMES, MESA, CIEMS, BES, NHANES) e as taxas de prevalência descritas variam, principalmente, no que se refere à prevalência nos grupos étnicos. Essa variação, provavelmente, se deve às diferenças nas populações estudadas, nos diferentes métodos de avaliação e na diferença de pigmentação do fundo de olho entre as etnias, que pode influenciar na detecção oftalmoscópica dos nevos de coroide.

No estudo *Blue Mountains Eye Study* (BMES) foram avaliados 3654 pacientes entre 1992 e 1994 e detectados 232 pacientes com nevo de coroide (6,5%), não havendo diferença estatística entre homens e mulheres. As drusas estavam

presentes em 42% dos nevos, o diâmetro médio foi de 1,25 mm, 87% apresentavam coloração acinzentada e 6% eram amelanóticos. Não houve diferença na prevalência de acordo com a cor da íris e pele, assim como não houve relação com a exposição solar e com outras doenças oculares, como catarata e glaucoma (Sumich; Mitchell; Wang, 1998).

O MESA (*Prevalence and Characteristics of Choroidal Nevi: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) foi um estudo longitudinal de 10 anos apoiado pelo *National Heart, Lung and Blood Institute*, com o objetivo de identificar fatores de risco para aterosclerose subclínica. O estudo incluiu 6814 pacientes de 44 a 84 anos de idade, sem doença cardiovascular clínica, recrutados em seis centros de estudo nos Estados Unidos. Dos pacientes selecionados, 70% eram brancos, 61% negros, 59% hispânicos e 48% chineses. A análise do fundo de olho fez parte da segunda avaliação do estudo, envolvendo 6176 pessoas sem doença cardiovascular clínica no exame de base e teve como objetivo descrever a prevalência dos nevos de coroide em quatro grupos étnicos (brancos, negros, hispânicos e chineses) nos Estados Unidos. A prevalência geral dos nevos coroidais foi de 2,1%, com prevalência maior em brancos (4,1%) do que em negros (0,7%), hispânicos (1,2%) e chineses (0,4%); e estatisticamente significativa para quaisquer diferenças entre grupos. As características dos nevos (tamanho, forma, localização, cor, drusas na superfície) não diferiram entre os grupos. As lesões não foram associadas a outros fatores de risco como gênero, tabagismo, consumo de álcool, níveis lipídicos, fatores de coagulação ou doença renal (Greenstein et al., 2011).

No estudo *Choroidal nevi in adult Indians: The Central India Eye and Medical Study* (CIEMS), de 8944 olhos avaliados, os nevos de coroide foram detectados em 14 olhos, não houve relação com redução da acuidade visual, não diferiu significativamente entre homens e mulheres e não houve relação com a idade dos pacientes estudados. A prevalência dos nevos de coroide em indianos foi menor do que nos chineses 2,9% (Jonas et al., 2008) e que, por sua vez, a prevalência foi menor do que nas populações caucasianas (6,5%) (Sumich; Mitchell; Wang, 1998).

No estudo *Beijing Eye Study* (BES), a prevalência dos nevos de coroide foi de 126 em 4277 olhos avaliados (2,9%), significativamente maior em homens do que

em mulheres, e não houve diferença significativa em relação à idade (Jonas; Xu; Wang, 2009).

Qiu e Shields (2015a); realizaram um grande estudo transversal com 5575 participantes com 40 anos de idade ou mais do 2005-2008 *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), que foram submetidos ao exame de imagem de retina com o objetivo de caracterizar a prevalência e os fatores associados à presença do nevo de coroide em uma amostra representativa da população adulta dos EUA. Esse estudo teve três objetivos principais: primeiramente estimar a prevalência do nevo coroide nos Estados Unidos e comparar a prevalência entre diferentes raças, sexo e idade; segundo, comparar esses resultados com os de outros estudos populacionais, como os descritos acima (MESA, BMES, BES), entre outros; e terceiro, investigar se havia alguma alteração oftalmológica, dermatológica, fatores sistêmicos, socioeconômicos ou ocupacionais associados ao nevo de coroide. No geral, foram encontrados 228 indivíduos e 237 olhos com nevo de coroide. A idade média da população do estudo foi de 56,4 anos, 47,2% eram homens e 52,7% mulheres, 77,3% eram brancos, 9,5% hispânicos, 8,5% africanos americanos. A chance de ter nevo de coroide foi 10 vezes maior em brancos do que em negros, cinco vezes maior em hispânicos do que em negros, quatro vezes maior em outros do que em negros, 2,6 vezes maior em pacientes brancos do que em outros e duas vezes maior em pacientes brancos do que em hispânicos. A chance de nevo coroidal foi 2,3 vezes maior em pacientes acima de 80 anos. Apesar de não ser estatisticamente significativo, os homens tiveram 15% mais chances de apresentarem nevo coroide do que as mulheres. Noventa e cinco por cento, ou mais, dos olhos com nevo de coroide apresentavam boa acuidade visual (20/40 ou melhor) e não houve associação com sintomas visuais e retinopatias. Dermatologicamente, não houve associação entre nevo de coroide e melanoma cutâneo, ou com outro câncer não melanoma de pele, ou hábitos de proteção solar. Não houve relação dos nevos de coroide com câncer sistêmico ou qualquer outra alteração sistêmica.

A prevalência geral de nevo de coroide foi de 4,7%. Estratificada por raça, essa prevalência foi 5,6% em brancos, 0,6% em negros, 2,7% (Intervalo de confiança - IC95%, 2,6 e 4,3) em hispânicos e 2,1% em outros. Estratificada por sexo, a prevalência foi 5,0% em homens e 4,4% em mulheres. Estratificada por

idade, a prevalência foi de 4,7% em indivíduos com idade entre 40 e 49 anos, 3,1% naqueles com idade entre 50 e 59 anos, 6,6% em indivíduos com idade entre 60 e 69 anos e 7,5% em sujeitos com 80 anos (Qiu, Shields, 2015a) (Tabela 1).

Em avaliação subsequente do banco de dados NHANES, foi analisada a prevalência do nevo de coroide na população feminina e sua relação com a obesidade. Observou-se associação do nevo de coroide com o início e término precoce da gravidez em mulheres na pré-menopausa e obesidade em mulheres na pós-menopausa. As mulheres na pós-menopausa com sobrepeso e obesidade apresentaram chance duas vezes maior de ter o nevo de coroide do que aquelas na pós-menopausa, com índice de massa corporal (IMC) normal. Essa relação é sugerida tendo em vista que o alto nível de estrogênio está associado ao desenvolvimento de câncer de mama, ovário e endométrio; e a exposição prolongada ao estrogênio sem oposição ao longo da vida pode ser favorável ao desenvolvimento do nevo de coroide (Qiu; Shields, 2015b). Além disso, a relação do nevo com a obesidade também foi associada ao IMC alto na população geral (odds ratio - OR 1,35), incluindo homens e mulheres (homens: OR 1,43, mulheres: OR 1,72 e mulheres na pós-menopausa: OR 1,94) (Sieburth; Qiu; Shields, 2015). Os autores especulam que a obesidade está relacionada ao estrogênio sem oposição, já que uma das vias de metabolismo do estrogênio encontra-se no tecido adiposo; podendo, assim, a obesidade desempenhar alguma influência no nevo de coroide (Sieburth; Qiu; Shields, 2015).

Em resumo, esses estudos podem representar a prevalência dos nevos de coroide na população geral, entretanto há algumas divergências de dados que os limitam, como a faixa etária da população avaliada, já que as pesquisas foram realizadas com pacientes de 40 anos de idade, ou mais, utilizando o método de avaliação do fundo de olho que não atinge toda a superfície retiniana, podendo subestimar os dados encontrados; assim como não há predomínio evidente entre os sexos. Apesar dessas ponderações, o que se tem mais bem estabelecido e estatisticamente significativo, baseado nos estudos populacionais disponíveis, é que o nevo de coroide é significativamente mais comum em caucasianos. Entretanto, mais estudos populacionais que utilizem uma análise padronizada serão necessários para caracterizar melhor a epidemiologia dos nevos de coroide.

Tabela 1 - Prevalência de nevo de coróide de um estudo de base populacional (NHANES 2005-2008), realizado nos Estados Unidos, agrupado por idade, sexo e raça

	Sexo			Raça				P Valor ^b	Total	
	Número de pacientes	Homem (n=2785)	Mulher (n=2790)	P Valor ^b	Caucasianos (n = 3012)	Afrodescendentes (n = 1133)	Hispânicos (n = 1249)			Outros (n=181)
Idade										
40-50	1483	5,0%	4,4%	0,7	5,8%	0,7%	1,3%	4,4%	0,005	4,7%
50-60	1322	3,3%	2,9%	0,7	3,7%	0,3%	2,9%	0,0%	0,04	3,1%
60-70	1384	6,5%	4,4%	0,2	6,3%	0,9%	4,1%	0,8%	0,002	5,4%
70-80	915	6,8%	6,5%	0,9	7,3%	0,0%	5,6%	1,6%	0,2	6,6%
≥80	471	7,5%	7,5%	0,9	7,7%	0,1%	8,5%	11,6%	0,6	7,5%
P Valor^b		0,07	0,1	n/a	0,08	0,6	0,07	0,08	n/a	n/a
Raça										
Caucasianos	3012	6,2%	5,2%	0,4	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	5,6%
Afrodescendentes	1133	1,0%	0,2%	0,07	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0,6%
Hispânicos	1249	2,8%	2,5%	0,8	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2,7%
Outros	181	0,5%	3,5%	0,02	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	2,1%
P Valor^b		<0,0001	0,0001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Total	5575	5,0%	4,4%	n/a	5,6%	0,6	2,7%	2,1%	n/a	4,7%

n/a= não disponível, **Outros=** asiáticos, indianos asiáticos e indivíduos multirraciais não hispânicos.

Fonte: Adaptada de Qiu e Shields (2015a).

1.6 Características clínicas

Gass (1977), no seu *XXXIII Edward Jackson Memorial Lecture*, foi o primeiro a descrever as características clínicas dos tumores melanocíticos de coroide e, dentre elas, os fatores preditivos de crescimento tumoral e possível transformação maligna. Esses fatores incluem sintomas visuais como, visão borrada, ftopias, metamorfopsia e escotoma, aumento da espessura e do diâmetro da lesão, presença de pigmento laranja (Figura 9C), descolamento seroso de retina, pontos de vazamento na angiografia (Figura 11A), vasos tumorais intrínsecos, ausência de fatores indicativos de alterações crônicas como drusas (Figuras 9 A e B), atrofia e fibrose do EPR e cistos intrarretinianos sobrejacentes à lesão. Todas essas características são usadas até hoje como fatores de risco preditivos de malignidade e amplamente difundidas entre os oncologistas oculares.

Desde a primeira descrição feita por Gass (1977), apenas em 1994 surgiu outra característica importante na análise dos tumores melanocíticos de coroide; o vazio acústico evidenciado na ecografia ocular (Figura 11B). Butler et al. (1994) avaliaram 293 pacientes com tumores de coroide, com o objetivo de delinear a história natural das lesões coroidais pigmentadas e identificar os parâmetros que se correlacionam com o aumento da lesão. Os autores observaram que 98 desses tumores apresentaram crescimento em 18 meses, e em cinco anos essa taxa de crescimento foi de 36%. Esses pacientes tendiam a ser sintomáticos visuais, apresentar pigmento laranja visível, líquido subretiniano, maior proximidade com o nervo óptico e fóvea, pontos de vazamento na angiofluoresceinografia e ausência de drusas sobrejacentes à lesão. E na ecografia ocular evidenciaram, pela primeira vez na literatura, que a presença de escavação de coroide, o vazio acústico interno no B-scan, a refletividade interna mais baixa e o aumento da espessura no A-scan também foram fatores associados ao crescimento tumoral.

Posteriormente, muitos estudos foram realizados, corroborando os achados de Gass (1977) e Butler et al. (1994), e descrevendo mais uma característica, o halo perilesional. Shields et al. (2009) analisaram 2514 nevos de coroide e o crescimento em melanoma ocorreu em 2%, 9% e 13% dos olhos em um, cinco e dez anos, respectivamente. Os fatores preditivos de crescimento foram espessura do tumor

maior que 2 mm, fluido subretiniano, sintomas visuais, pigmento laranja, margem tumoral dentro de 3 mm do disco óptico, vazio ultrassonográfico e ausência de halo. O vazio ultrassonográfico, fator descrito apenas em 1994, foi enfatizado nessa análise; dos 408 nevos com vazio ecográfico, 25% mostraram crescimento em melanoma comparado com crescimento de 4% naqueles que não apresentavam o vazio ecográfico. O halo no nevo de coróide é uma faixa circular de despigmentação ao redor da lesão pigmentada que consiste na ausência ou diminuição de melanina e que até então não havia sido descrita. Dos 2395 nevos estudados que não apresentavam halo, 7% apresentaram crescimento para um melanoma de coróide em comparação com 2% dos 119 que apresentavam o halo de despigmentação. Dessa forma, o vazio ecográfico e a ausência do halo se tornaram parte das características a serem consideradas como um fator favorável ao crescimento do tumor, e Shields et al. (2009) apresentaram um dispositivo mnemônico para facilitar a memorização dos fatores de risco do melanoma ocular “**To find small ocular melanoma using helpful hints daily**”- (**thickness**: espessura >2 mm; **fluid**: fluido subretiniano; **symptoms**: sintomas; **orange pigment**: pigmento laranja; **margin**: margem do disco ≤3 mm; **ultrasound hollowness**: vazio ecográfico; **hints**: ausência de halo e **daily**: ausência de drusas. Cada fator tem um impacto no crescimento tumoral, e Shields et al. (2009) descreveram o risco relativo na combinação desses fatores. O risco relativo com um a dois fatores foi de três; três a quatro fatores foi de cinco; cinco a seis fatores foi de nove; e para todos os fatores associados, o risco relativo de crescimento em melanoma foi de 21. Apesar desses fatores serem preditivos e o crescimento da lesão ser forte indicativo de malignidade, pequenos tumores melanocíticos podem se desenvolver e ainda serem benignos, e essas características clínicas associadas à malignidade nem sempre indicam um melanoma de coróide (Augsburger et al., 2002).

1.7 Diagnóstico por imagens

No que se refere aos tumores oculares, a documentação é um importante recurso na análise das características e no seguimento clínico. Há diversos exames de imagens disponíveis que auxiliam no diagnóstico e seguimento das lesões

intraoculares. A retinografia é uma fotodocumentação que permite analisar a imagem do fundo do olho e, principalmente, documentar para seguimento e comparação com alterações que possam ocorrer em longo prazo. É uma imagem colorida com as cores reais encontradas no fundo de olho (Figuras 1 e 9).

Figura 9 - (A e B) Retinografia colorida do fundo de olho de duas pacientes do estudo evidenciando o nevo de coroide na região macular com drusas em sua superfície (A) e nevo de coroide sem drusas (B). (C) Retinografia colorida evidenciando nevo de coroide com pigmento laranja na superfície e margem do disco ≤ 3 mm



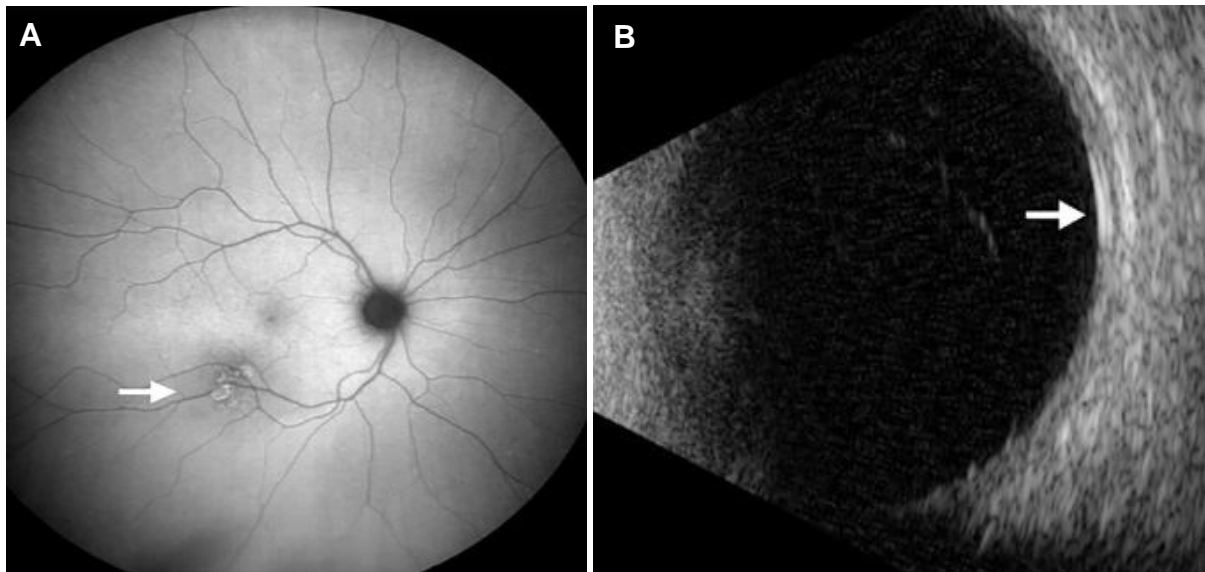
Fonte: Arquivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

A autofluorescência é outro importante exame na análise dos nevos de coroide (Figura 10A). Consiste também em uma fotografia do fundo de olho, porém utiliza um filtro especial que permite avaliar a viabilidade do EPR. As lesões podem se apresentar levemente hiperautofluorescentes ou isoautofluorescentes, porém, em sua maioria, como consequência das alterações crônicas (atrofia, metaplasia ou fibrose) do EPR sobrejacente, se apresentam hipoautofluorescentes. As características hiperautofluorescentes são decorrentes de fluido subretiniano, drusas ou pigmento laranja (Shields et al., 2007).

A ecografia ocular auxilia na documentação das dimensões e refletividade interna das lesões, principalmente no que se refere ao diagnóstico diferencial de melanoma de coroide (Figura 11B). Os nevos de coroide se apresentam com refletividade interna alta, porém as medidas das suas dimensões ficam prejudicadas

e, muitas vezes, hiperestimadas, pois são lesões planas e de difícil detecção na ecografia ocular (Figura 10B).

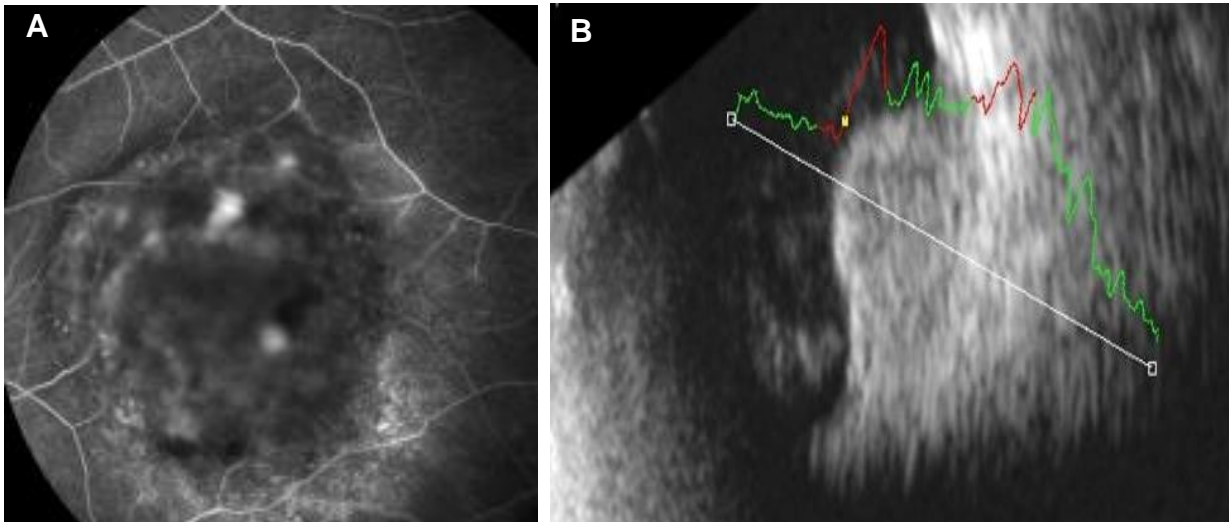
Figura 10 - (A) autofluorescência evidenciando nevo de coroide hipoautofluorescente com pontos de hiperfluorescência em sua superfície, compatível com drusas (seta branca). **(B)** Ecografia ocular evidenciado nevo de coroide (seta branca)



Fonte: Adaptada de Shields et al. (2021).

A angiofluoresceinografia é um exame de imagem contrastado que auxilia na detecção de membranas neovasculares associadas aos nevos de coroide e de vasos intrínsecos ao tumor na diferenciação em melanoma de coroide (Figura 11A).

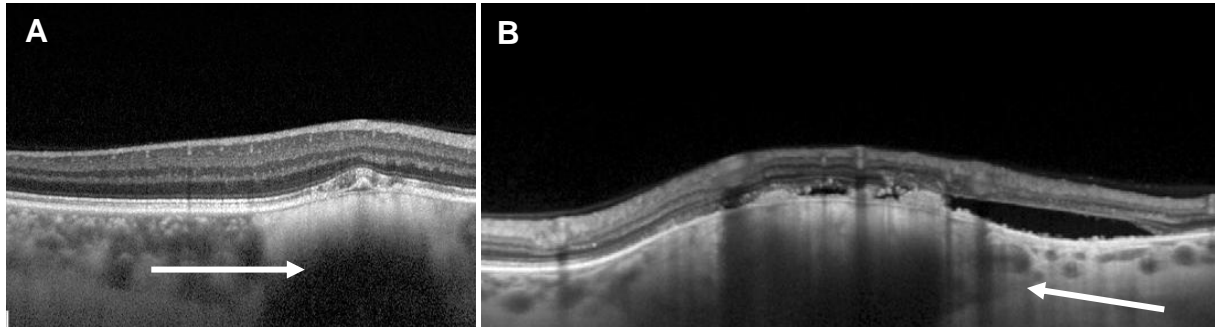
Figura 11 - (A) Angiofluoresceinografia evidenciando pontos de vazamento na superfície do tumor. **(B)** Ecografia ocular: onda A demonstrando ângulo kappa: ecogenicidade mais intensa na parede da lesão com decréscimo da mesma no interior do tumor (vazio acústico)



Fonte: Arquivo próprio da autora.

A tomografia de coerência óptica com ênfase na profundidade (OCT-EDI) é uma importante ferramenta diagnóstica, pois detecta pequenos nevos de coroide indetectáveis na ecografia ocular e permite observar com detalhes as alterações nos tecidos subjacentes, como drusas, fluido subretiniano, edema retiniano e atenuação dos fotorreceptores que podem ser negligenciados no exame clínico. (Figura 12). A OCT-EDI se mostrou mais fidedigna em mensurar as dimensões dos nevos de coroide, especialmente a espessura, em comparação à ecografia ocular. A ecografia pode superestimar a espessura em aproximadamente 2 mm, comparada com estudos histopatológicos, em 10% dos casos (*Collaborative Ocular Melanoma Study Group, 2003*). E mais recentemente, foi incorporada a angiografia por OCT (OCT-A), que permite a visualização da microvasculatura retiniana com segmentação dos plexos capilares retinianos, podendo fornecer informações mais detalhadas da relação dos nevos de coroide com os tecidos adjacentes e identificação precoce das membranas neovasculares secundárias aos nevos de coroide.

Figura 12 - (A) OCT-EDI de uma paciente do estudo demonstrando o nevo de coroide (seta) com hiperplasia do EPR, drusa e fotorreceptores desorganizados subjacentes. **(B)** OCT-EDI mostrando nevo de coroide (seta) drusas, fluido subretiniano, afinamento do EPR e da coriocapilar subjacente ao nevo



Fonte: **(A)**: Arquivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto. **(B)**: Adaptada de Shah et al. (2012).

1.8. Diagnóstico clínico

O diagnóstico do nevo de coroide é clínico, baseado nas suas características clínicas e alterações nos exames de imagem. Há alguns anos, quando a dúvida sobre o diagnóstico prevalecia, os olhos eram enucleados diante da possibilidade de malignidade dessas lesões. No que se refere aos tumores médios e grandes, a acurácia do diagnóstico clínico é alta, porém não se pode inferir o mesmo para tumores pequenos. Comumente, as características clínicas se sobrepõem tornando difícil a diferenciação clínica entre nevo e melanoma de coroide. No estudo colaborativo do melanoma ocular (COMS), o exame histopatológico de 413 olhos com diagnóstico clínico de melanoma de coroide mostrou taxa de erro diagnóstico de 0,48% (Collaborative Ocular Melanoma Study Group, 1990). Elnér, Flint e Vine (2004) descrevem o caso de um tumor melanocítico de coroide com comprovado crescimento tumoral, presença de fluido subretiniano e pigmento laranja, que após o estudo histopatológico do globo ocular evidenciou se tratar de um nevo de coroide. Augsburger et al. (2002) relataram uma série de casos de 34 pacientes com um pequeno tumor melanocítico de coroide (máximo diâmetro ≤ 10 mm; espessura $\geq 1,5$ mm, mas ≤ 3 mm), sugerindo que entre um quarto e um terço das lesões são realmente nevos benignos e não melanomas malignos de coroide.

Assim, o risco do tratamento inadequado para os pacientes com melanoma verdadeiro e o risco de um tratamento excessivo para os pacientes com nevo benigno são questionados. E em situações em que a dúvida prevalece, o intuito de se diagnosticar e tratar prontamente um melanoma de coroide ou evitar um tratamento destrutivo com possíveis sequelas visuais em um nevo de coroide, foi introduzida a biópsia de aspiração com agulha fina com excelentes resultados. Além de ser uma forma de coletar material tumoral para análise histopatológica, o que antes só era possível após enucleação do globo ocular, a biópsia de aspiração por agulha fina se tornou importante para análise genética dessas lesões (Augsburger et al., 2002; Harbour et al., 2019).

1.9 Tratamento

Na maioria dos nevos de coroide, a conduta é expectante, com documentação seriada por meio dos exames de imagem. Entretanto, diante das alterações crônicas ao longo dos anos, pode ser necessário o tratamento para reduzir alterações visuais e preservação da função visual, principalmente nas lesões localizadas na região macular. Normalmente, os nevos de coroide elegíveis para tratamento são aqueles que evoluem com sintomas visuais como redução da acuidade visual, focias e alteração no campo visual. Esses sintomas, usualmente, estão associados à presença de fluido subretiniano ou edema macular. Os tratamentos para os nevos sintomáticos incluem fotocoagulação a laser, terapia fotodinâmica com verteporfirina (PDT), terapia térmica transpupilar (TTT) e injeção intravítrea de antiangiogênico (Anti-VEGF).

A fotocoagulação a laser está indicada em casos de neovascularização macular, realizada a uma distância segura do centro da fóvea, causando a obliteração do complexo vascular subretiniano e consequente absorção do fluido. As consequências podem ser fibrose, hemorragia subretiniana e laser inadvertido na região foveal (Mines et al., 1985). O TTT utiliza um laser de diodo próximo ao infravermelho (infra-red) (810 nm) para produzir hipertermia local a temperaturas superiores a 45°C. Apresenta maior penetração com necrose do tecido tumoral em até 3,9 mm comparado a até 1 mm da fotocoagulação a laser, assim como menos

complicações. O PDT consiste na técnica em que é administrado um contraste endovenoso fotossensibilizador (verteporfirina) que é ativado pela luz do laser emitido no fundo de olho. Sua função é a liberação de radicais livres reativos que agem do tumor causando citotoxicidade, oclusão vascular e ativação da resposta imune. É indicado, principalmente, para casos de neovascularização macular, fluido submacular e edema macular secundário ao nevo de coroide. E suas principais complicações incluem atrofia do EPR, hemorragia vítrea e ou subretiniana, isquemia coroidal ou dano ao disco óptico (Pointdujour-Lim et al., 2017). O antiangiogênico, como o Bevacizumabe, é um anticorpo monoclonal contra a isoforma A do fator de crescimento endotelial injetado pela via intravítrea, que se mostrou efetivo e com melhor resultado anatômico e funcional comparado ao tratamento com PDT nas membranas neovasculares, secundárias aos nevos de coroide, localizadas nas regiões subfoveal e justafoveal (Chiang et al., 2012).

Atualmente, a maioria dos estudos disponíveis na literatura avalia os nevos de coroide e suas características clínicas, que auxiliam na possível transformação em melanoma de coroide. Há pouco sobre a análise funcional das células retinianas subjacentes aos nevos. Este estudo tem o intuito de fornecer informações clínicas adicionais sobre as alterações geradas pelos nevos de coroide na função visual e os possíveis métodos de análise funcional complementar que podem ser utilizados.

1.10 Alterações funcionais da retina secundária e do nevo de coroide

Além do potencial de se transformarem em melanoma de coroide, a presença crônica dos nevos pode causar alterações em longo prazo nos tecidos adjacentes com potencial de impacto visual. O acometimento visual ocorre, principalmente, nos nevos de coroide localizados na mácula, especialmente na região foveal.

As características preditivas de cronicidade são alterações na retina e no EPR subjacente às lesões. Metaplasia, atrofia e fibrose do EPR, drusas, desorganização e afinamento retiniano, fluido subretiniano, edema intrarretiniano e neovascularização macular causam alteração na morfologia dos fotorreceptores que, por sua vez, impactam na acuidade visual (Figura 12). O fluido subretiniano separa os fotorreceptores das células do EPR, células estas que auxiliam no metabolismo e

na preservação da função dos fotorreceptores. Com a cronicidade do fluido subretiniano, os fotorreceptores se tornam desorganizados, depois retraídos até desaparecerem da região sobrejacente à lesão e ao fluido (Yaghy et al., 2020). A documentação de alterações no campo visual em pacientes com nevo de coroide data de 1959, quando Tamler e Maumenee (1959) observaram defeitos visuais em 38% de 42 olhos com nevos de coroide. Assim como há outros estudos descrevendo esses achados (Flindall; Drance, 1969; Naumann; Hellner, 1971 [apud Shields et al., 2008]; Gonder et al., 1982). Um estudo mais recente avaliou a acuidade visual de 3422 pacientes com nevos de coroide e os autores observaram que a perda visual em 15 anos ocorreu em 2% dos olhos com nevo extrafoveal e em 26% dos olhos com nevo subfoveal, particularmente nos casos que apresentavam descolamento do EPR sobrejacente e edema foveal (Shields et al., 2007).

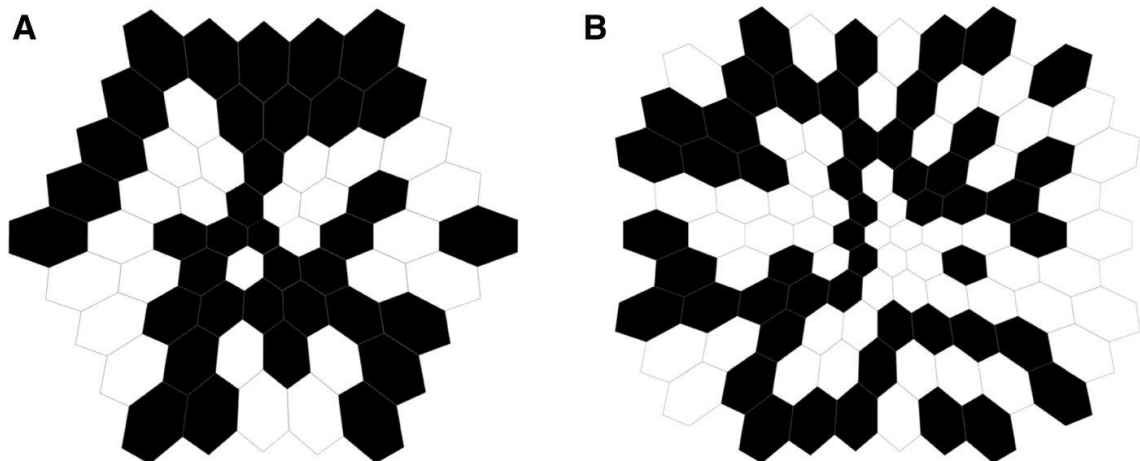
Os estudos, mesmo com grande intervalo temporal entre eles, apresentam semelhanças em seus achados: as alterações retinianas sobrejacentes aos nevos de coroide e a correlação com a alteração visual observada. Assim, mesmo não evidenciando características de malignidade, os nevos de coroide revelam potencial alteração na função visual em longo prazo.

1.11 Eletroretinograma multifocal (mfERG)

O mfERG é um teste eletrofisiológico que permite o registro da atividade elétrica retiniana do polo posterior e da região macular, fornecendo uma medida topográfica e localizada da atividade retiniana. Clinicamente, é aplicado para avaliar alterações em discretas regiões da retina externa e detectar doenças que afetam os fotorreceptores e as células bipolares, como maculopatia por hidroxicloroquina, retinopatia externa oculta aguda (AZOOR) e o envolvimento do polo posterior na retinose pigmentar, dentre outras.

O estímulo à retina pode ser uma série de 61 ou 103 hexágonos e cada hexágono pode receber o claro ou escuro, ou seja, ligado e desligado, a depender de uma sequência binária (sequência - m). E a sequência de estímulos gravados para cada hexágono específico permite a extração do mfERG correspondente (Figura 13) (Hoffmann et al., 2021).

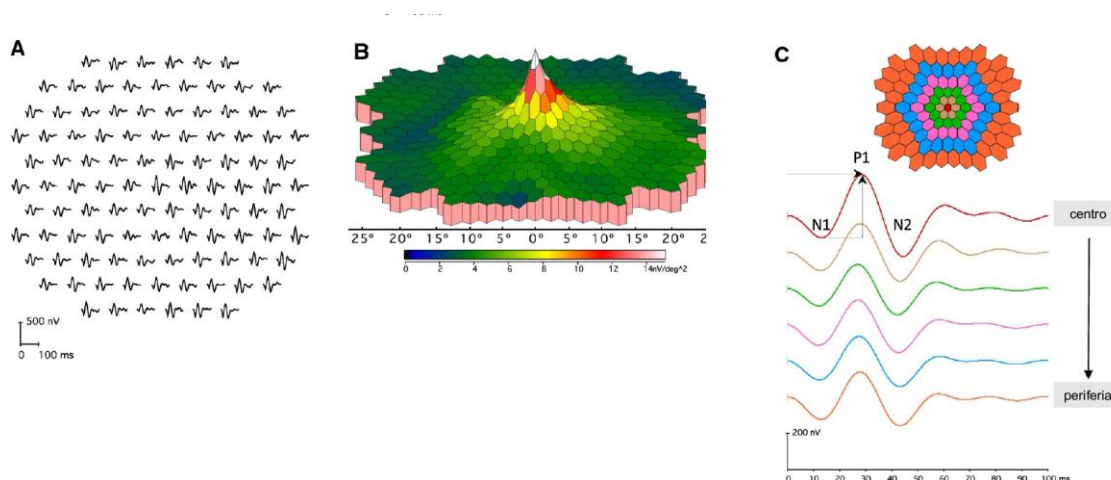
Figura 13 - Estímulos típicos do mfERG mostrando quadros hexagonais contendo: **(A)** 61 elementos ou **(B)** 103 elementos



Fonte: Adaptada de Hoffmann et al. (2021).

A forma de onda típica do mfERG padrão compreende uma onda bifásica, com uma onda negativa inicial seguida por uma onda positiva e outra negativa, denominadas N1, P1 e N2, respectivamente (Figura 14C). Essas ondas podem ser interpretadas como sobreposição de cone ligado e célula bipolar desligada combinada com estímulos menores de cones. A projeção padrão do mfERG está demonstrada na Figura 14A. Ela descreve os mfERGs originais projetados para sua localização correspondente no campo visual ou na retina. O gráfico de densidade da resposta topográfica em 3D (Figura 14B) é outra forma de projeção. Ele pode ser usado para dar uma visão topográfica da força do sinal por unidade de área da retina. Outra maneira de projeção são os traçados de hexágonos concêntricos (Figura 14C), em que as repostas dos traçados são calculadas, em média, para anéis sucessivos do centro para a periferia e comparadas entre olhos, ou com dados de referência. Para se obter a resposta média por hexágono, as respostas dos hexágonos em cada anel são somadas e, posteriormente, divididas pelo número de hexágonos no anel. A interpretação do exame se concentra em detectar onde os sinais estão alterados em relação a outros locais retinianos, ou em relação aos valores de referência.

Figura 14 - Exemplo de gravação do mfERG obtida em uma matriz de estímulos contendo 103 elementos. **(A)** Traçados de excentricidades diferentes dispostos de maneira equidistante para clara visualização e comparação; **(B)** Gráfico da densidade de resposta em 3D; **(C)** Traçados dos hexágonos concêntricos do mfERG foram calculados em média dentro de seis diferentes faixas de excentricidade e dispostos verticalmente a partir do centro para a periferia. Definições de pico do mfERG (N1, P1 e N2) e P1-amplitude (vale ao pico, seta vertical) e P1-pico (as medidas de tempo, seta horizontal) são indicadas para a resposta foveal



Fonte: Adaptada de Hoffmann et al. (2021).

A técnica utilizada no exame consiste em colocar eletrodos de gravação que entrem em contato com a córnea ou conjuntiva bulbar. Os elétrodos podem ser de fibra, papel alumínio ou lentes de contato e devem permitir boa qualidade de imagem da retina e refração ideal. A aplicação adequada é essencial para gravações confiáveis do mfERG. O dispositivo utilizado para emitir os estímulos mfERG eram comumente exibidos em um tubo de raios catódicos (CRT) e, atualmente, podem ser gerados em líquido tipo transistor de filme fino (TFT), telas de cristal (LCDs) ou telas de diodo orgânico emissor de luz (OLED). A taxas das ondas de estímulo utilizadas são, usualmente, entre 60 e 75 Hz. O tempo recomendado de gravação é de pelo menos quatro minutos para 61 hexágonos e oito minutos para 103 hexágonos. O paciente deve estar com correção visual ideal, pupilas dilatadas e ficar em iluminação normal da sala antes do teste. As luzes da sala devem ficar acesas com intensidade moderada, ou fraca, e devem, idealmente, produzir uma iluminação próxima à da tela de estímulo.

1.12 Microperimetria

A microperimetria é uma ferramenta importante para detectar e acompanhar as maculopatias, pois correlaciona simultaneamente a morfologia retiniana com a função visual, associando dois sistemas, o sistema de imagem do fundo de olho e a perimetria computadorizada. Há dois dispositivos disponíveis de microperímetros, o que utiliza um oftalmoscópio com varredura a laser (SLO) próximo ao infra red e microperímetro-1 (MP-1). O SLO utiliza um feixe de laser de hélio-neon de intensidade variável e projeta estímulos na retina durante a oftalmoscopia realizada com laser de diodo infra red a 780 nm (Schneider et al., 1993; Rohrschneider et al., 1998). O MP-1 utiliza uma câmara de fundo infravermelha e realiza a microperimetria com um dispositivo de cristal líquido. Ambos os dispositivos apresentam resultados comparáveis e fornecem dados sobre a sensibilidade do campo visual central e o comportamento da fixação durante o exame (Rohrschneider et al., 2005). Recentemente, com o avanço da tecnologia, já é possível uma análise multimodal da morfologia retiniana com a OCT e função visual com o microperímetro-3 (MP-3) e a análise e correlação microscópica da morfologia e função visual com o *Adaptive Optics*.

O MAIA (*Macular Integrity Assesment*) é um exemplo de microperímetro com SLO, amplamente utilizado, que combina a imagem do fundo de olho (Figura 15A) com a análise da sensibilidade retiniana (Figura 15B) e a capacidade de fixação (Figura 15C). A imagem retiniana é obtida por meio do SLO, que fornece uma imagem de alta resolução. A sensibilidade retiniana é medida com a mínima intensidade de luz que estimulam áreas específicas da retina. Há formas variáveis de análises, que podem variar em número de estímulos e abrangência de campo visual.

O modelo perimétrico padrão é o 4-2 com 37 pontos de análise distribuídos em padrão radial, mostrando localizações retinianas em 0° e 1°, 2° e 3° de excentricidade da fóvea (Figura 15B). O padrão 4-2 significa que a intensidade da luz muda a cada quatro decibéis (dB) até que o paciente perceba ou deixe de perceber o estímulo luminoso. Após isso, a intensidade muda a cada 2 dB até o estímulo não ser visto novamente. O tamanho dos estímulos é o Goldmann III da

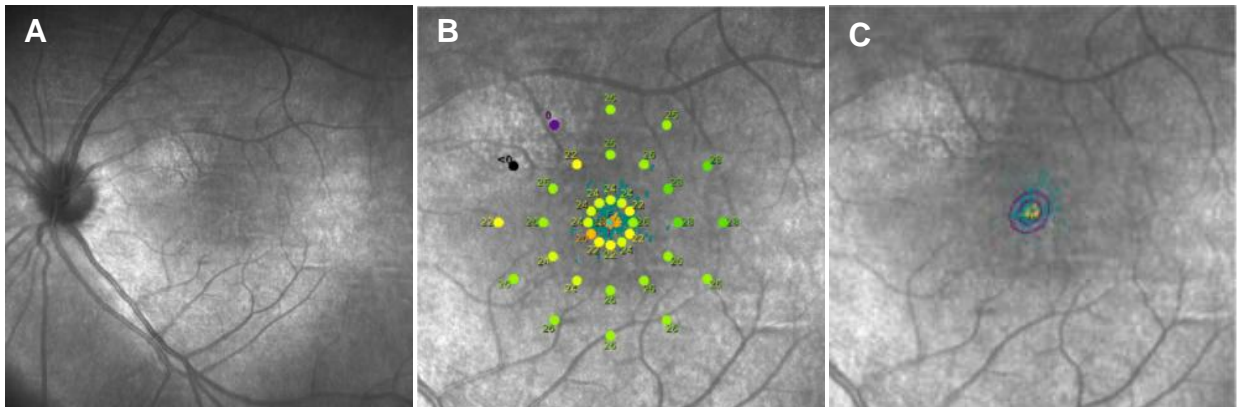
perimetria convencional, a luminância de fundo é de quatro asb (*apostilb*) e a luminância máxima é de 1000 asb, com faixa dinâmica de 36 dB. A luminância do estímulo é medida em asb, um asb é uma unidade absoluta de luminância e é igual a 0,3183 candela/m². A escala de dB é uma escala logarítmica invertida que depende da intensidade máxima que a perimetria pode emitir, em que zero dB é o estímulo mais brilhante (Figura 16).

A capacidade de fixação é um parâmetro fundamental para descrever a função retiniana, pois fornece informações prognósticas da sensibilidade retiniana, assim como a acuidade visual. Em indivíduos normais, a fóvea é a área usada para fixação, e caso haja alguma patologia na retina central, ocorre a fixação excêntrica, ou seja, os pacientes procuram fixar em regiões extrafoveais. E essa área da retina usada para tentar a fixação é conhecida como o *Locus Retiniano Preferido* (PRL). A estabilidade de fixação (Figura 16) significa a extensão da fixação, ou seja, a capacidade do olho em manter a fixação estável no local da retina de preferência do paciente. É medida calculando-se a porcentagem dos pontos de fixação localizados à distância de 1º (P1) e 2º (P2) da fóvea. Se mais de 75% dos pontos de fixação estiverem localizados em P1, a fixação é classificada como “estável”. Se menos de 75% dos pontos de fixação estiverem localizados em P1, e mais de 75% dos pontos de fixação estiverem localizados em P2, a fixação é classificada como “relativamente instável”. E se menos de 75% estiverem localizados em P2, a fixação é classificada como “instável”. A área com os pontos de fixação é calculada em uma área de elipse que engloba todos os pontos, chamada de área de elipse de contorno bivariada (BCEA) (Figura 15C). A BCEA é uma estratégia utilizada para avaliar a fixação do paciente durante o exame; composta por duas elipses do mesmo ângulo (84,8º), mas com áreas diferentes. A menor elipse tem 0,30 x 0,70 com 0,70² de área e a segunda elipse de 1,00 x 2,00 com 6,30² de área. Os pontos de fixação devem permanecer 63% dentro da área da menor elipse e 95% dentro da maior elipse para serem considerados estáveis.

Clinicamente, a interpretação do resultado do exame mostra a sensibilidade retiniana medida em cada ponto de teste - sensibilidade pontual (PS) (Figura 17A) e a sensibilidade média (MS) (Figura 17B) em todos os pontos de teste. A análise também apresenta um “histograma de frequências de limiares” (Figura 16), que

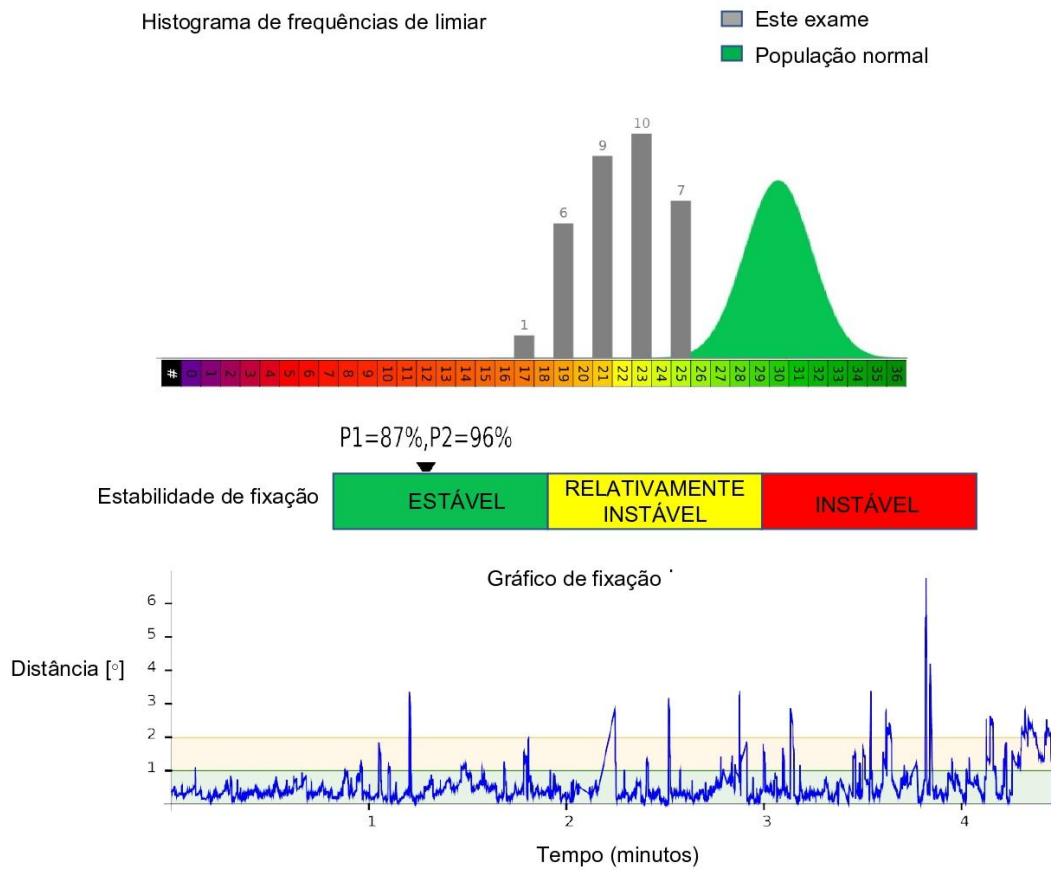
mostra a distribuição das sensibilidades retinianas do paciente sobreposto a uma distribuição gaussiana de uma “referência normal” derivada de olhos saudáveis entre 20 e 80 anos de idade (MAIA, 2015). Um PS abaixo de 25 dB é considerado anormal, independente da localização na retina.

Figura 15 - (A) Imagem do fundo do olho próximo ao infravermelho com SLO; **(B)** Mapa de sensibilidade padrão; **(C)** Análise de fixação e área de elipse de contorno bivariada (BCEA)



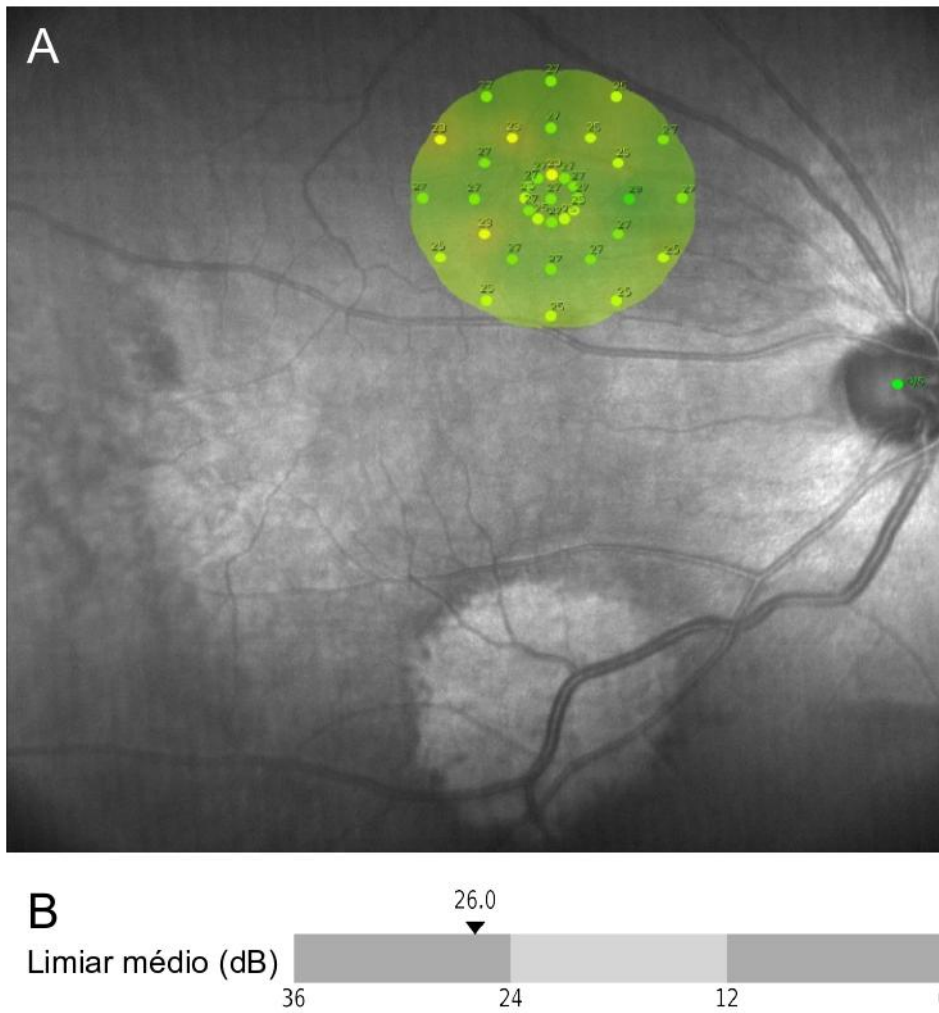
Fonte: Adaptada do Manual do Microperímetro MAIA (2015).

Figura 16 - Histograma de frequência de limiares, escala em decibéis e estabilidade de fixação



Fonte: Adaptada do Manual do Microperímetro MAIA (2015).

Figura 17 - (A) sensibilidade pontual (PS) e **(B)** sensibilidade média (MS)



Fonte: Arquivo próprio da Autora.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar, comparativamente, a sensibilidade da retina localizada acima dos nevos de coroide de polo posterior em relação a retina normal adjacente a esses nevos.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar se há diminuição da sensibilidade retiniana na topografia dos nevos de coroide.
- Observar se há diferença significativa entre a sensibilidade da retina acima dos nevos de coroide com a sensibilidade da retina adjacente a esses nevos.
- Verificar se há diferença para detecção de sensibilidade da retina sobre o nevo de coroide entre os exames de microperimetria e eletrorretinograma multifocal.

3. Casuística e Métodos

3.1 Desenho do estudo e considerações éticas

Foi realizado estudo clínico observacional transversal. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Processo nº 5.354.57 e CAAE 86434618.2.0000.5440 (Anexo); assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice).

Os pacientes foram informados sobre a pesquisa, os métodos de avaliação e objetivos do estudo; e todos que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE, que foi registrado na ficha clínica de cada paciente.

3.2 Pacientes e grupos

Foram incluídos pacientes atendidos no Serviço de Retina e Vítreo do HCFMRP-USP, que apresentavam nevo de coroide no polo posterior do fundo de olho e que preencheram os critérios de inclusão, respeitando os critérios de exclusão.

3.3 Critérios de inclusão

- Pacientes com 18 anos de idade ou mais;
- Nevos de coroide no polo posterior (área envolvendo o disco óptico, a mácula e sua região temporal, delimitada pelas arcadas temporais);
- Melhor acuidade visual corrigida (MAVC) igual ou melhor a 20/200;
- TCLE devidamente explicado e assinado.

3.4 Critérios de exclusão

- Afacia;
- Nevo de coroide localizado fora do polo posterior;
- Melanocitose coroidea circunscrita (aglomerados melanocíticos de coroide);
- Degeneração ou distrofia macular;

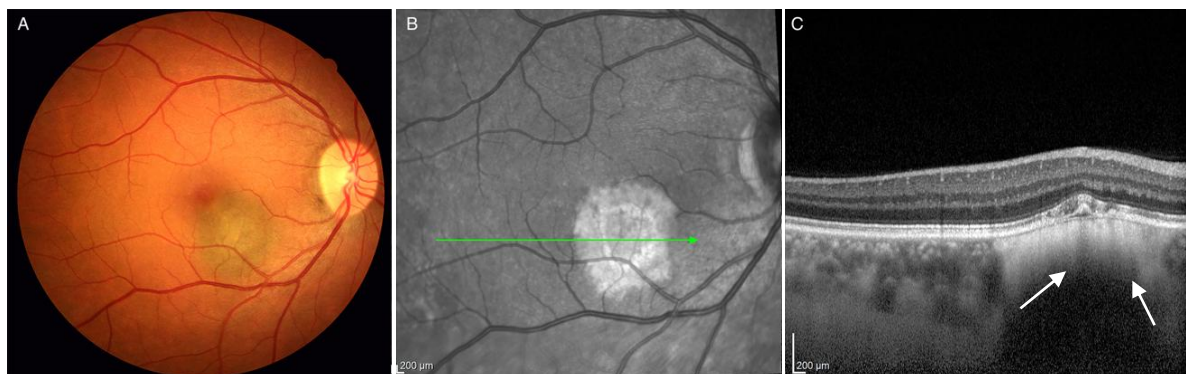
- Tração vítreo-macular ou alteração da interface vitreoretiniana que estivesse alterando a arquitetura macular;
- Cirurgia intraocular prévia, exceto catarata;
- Qualquer retinopatia e/ou maculopatia que pudesse interferir na avaliação da sensibilidade retiniana.
- Qualquer condição clínica que prejudicasse a documentação do fundo de olho;
- Glaucoma ou hipertensão ocular;
- Eventos tromboembólicos prévios (como acidente vascular cerebral);
- Condições médicas ou psicológicas que impedissem o paciente de concluir o estudo ou assinar o TCLE;
- Necessidade de procedimento ou tratamento não permitidos pelo protocolo como cirurgias vitreoretinianas, antiglaucomatosa ou qualquer intervenção cirúrgica ocular que comprometesse a avaliação da sensibilidade retiniana.

3.5 Métodos de avaliação

- **MAVC:** foi realizada com tabela logarítmica com a melhor correção segundo padronização recomendada pelo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS, 1985).
- **Pressão intraocular (PIO):** foi aferida com tonômetro de aplanção de Goldmann (AT 900 mod T, Haag-Streit Diagnostics, Switzerland).
- **Biomicroscopia estereoscópica:** realizada na lâmpada de fenda (Topcon, Tóquio, Japão) com a lente de 78 Dioptrias (Volk).
- **Mapeamento de retina:** realizado com o oftalmoscópio indireto (OBI - Eyetec, São Carlos, SP, Brasil), com auxílio da lente de 20 Dioptrias (Volk) para mapear a topografia da lesão.
- **Retinografia colorida:** Foram obtidas fotografias coloridas por meio do retinógrafo digital (CR-1 Mark II, Canon, Tokyo, Japan) visando documentar os nevos de coroide no fundo de olho (Figura 18A).

- **Infra-red:** Foram obtidas fotografias com filtro próximo ao infra-red com o Tomógrafo Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Germany), visando documentar os nevos de coroide no fundo de olho. (Figura 18B)
- **OCT-EDI:** A avaliação da região macular, onde os nevos de coroide estavam localizados, foi realizada pelo Tomógrafo Spectralis® HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Germany) com o protocolo de rastreamento padrão 20° x 15°, consistindo em 19 seções horizontais (cada uma a partir de 25 quadros) com distância de 240 µm entre cada *scan*, cobrindo o quadrilátero de 20 x 15 graus na retina, centrado na fóvea. Foram realizados os *scans* na área do nevo para documentar a imagem próximo ao infra-red e avaliar a espessura das lesões e a integridade da retina e do EPR sobrejacente aos nevos de coroide. A OCT-EDI também foi utilizada para avaliar a presença de fluido subretiniano (Figura 18C).

Figura 18 - (A) Fotografia colorida de fundo de olho mostrando nevo coroidal localizado inferonasal à fóvea. **(B)** A imagem em infravermelho do nevo de coroide mostrando sua superfície hiperrefletiva. **(C)** A tomografia de coerência óptica de domínio espectral com imagem de profundidade aprimorada exibe hiporrefletividade sutil das camadas elipsoide, fotorreceptores e camadas do EPR; e hiperrefletividade do tumor melanocítico com sombra posterior projetando-se na coroide (pontas de seta)



- **Microperimetria (MAIA - Macular Integrity Assessment; CenterVue SpA, Padova, Itália).** O MAIA é um dispositivo que utiliza um SLO próximo ao infra-red, em conjunto com um rastreador ocular (*eye-tracker*) e um

perímetro de fundo automatizado para avaliar o limiar de sensibilidade das células retinianas e a estabilidade da fixação.

A sensibilidade retiniana foi medida em cada ponto do teste (PS), bem como a MS (*average threshold*) de todos os pontos de teste. Sensibilidades abaixo de 25 dB foram consideradas anormais, independentes da localização na retina. Esta análise foi baseada na distribuição das sensibilidades retinianas do paciente para o teste, sobreposto à distribuição gaussiana de uma “referência normal” derivada de olhos saudáveis, conforme o manual do microperímetro.

Como parte do estudo, a microperimetria foi realizada para avaliar a sensibilidade retiniana na região do nevo coróide e outra área não envolvida (saudável) da retina do mesmo olho, usando duas estratégias (Figura 19):

- 1) A primeira (μ P1) utilizou uma grade de 37 pontos em uma estratégia 4-2 no nevo coróide e na área da retina saudável. Os parâmetros utilizados para selecionar a área de retina saudável a ser avaliada foram a distância igual do disco na hemirretina superior ou inferior homônima, ou ainda mais distante do disco na mesma região da hemirretina (Figura 19 A, B, D, E).
 - 2) A segunda estratégia (μ P2) mediu a sensibilidade retiniana em pontos equidistantes em relação à fóvea e em três linhas paralelas no nevo e em uma área correspondente não envolvida pelo nevo (Figura 19 C e F).
- **mfERG:** Os pacientes também foram submetidos ao mfERG, utilizando-se o aparelho Diagnosys LLC, Cambridge, UK, seguindo a recomendação da *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV). Os pacientes tiveram suas pupilas dilatadas e foram posicionados três eletrodos cutâneos para registro: um na frente para servir como referencial elétrico e os outros dois (polos negativos) nas têmporas direita e esquerda. Os eletrodos oculares (polos positivos) foram de fibra de nylon (DTL) e colocados em contato com a córnea e conjuntiva. Os pacientes permaneceram na luz normal da sala por 15 minutos e as luzes

permaneceram acesas durante o exame. Foi utilizado o protocolo de 61 hexágonos com luminância *on* de 422 cd/m² e luminância *off* de 0 cd/m².

Como parte do estudo, as amplitudes de mfERG (P1) induzidas por hexágonos nas áreas da retina sobrejacentes aos nevos foram comparadas com as respostas dos hexágonos vizinhos (Figura 22).

3.6 Avaliação basal e visitas

Os participantes do estudo compareceram a quatro visitas. Na primeira visita foi realizada triagem para avaliar os critérios de inclusão e exclusão, informar sobre a metodologia da pesquisa e coletar a assinatura do TCLE. Na segunda foi realizado o exame oftalmológico (MAVC, biomicroscopia de segmento anterior e de fundo de olho, PIO e mapeamento de retina) e os exames complementares de retinografia colorida e OCT de mácula. A microperimetria e o mfERG foram realizados em outras duas visitas distintas devido à complexidade dos exames e a necessidade de um exame teste prévio.

3.7 Análise estatística

A análise estatística foi realizada comparando as medidas de sensibilidade retiniana aferidas na retina não afetada *versus* as áreas sobrejacentes aos nevos de coroide. Esses valores foram comparados aplicando-se o teste t pareado, sendo o nível de significância de 0,05.

4. Resultados

De 2017 a 2019 foram pré-selecionados 11 pacientes com lesão melanocítica no fundo de olho. Desses, apenas sete foram incluídos no estudo. Três pacientes tiveram a lesão melanocítica considerada como melanocitose coroídea circunscrita (aglomerado melanocítico de coroíde) e um paciente se recusou a fazer três estudos eletrofisiológicos. Todos os pacientes avaliados eram mulheres. A idade média das mesmas foi de 66,4 anos (54-74 anos). Todos os sete olhos mostraram a MAVC de 20/25 ou melhor e o segmento anterior normal no olho estudado. Uma lesão melanocítica da coroíde foi detectada em um olho de cada paciente por oftalmoscopia indireta. Todas as lesões estavam localizadas no polo posterior, envolvendo a mácula.

4.1 Alterações anatômicas

As lesões coroidais, de acordo com as medidas obtidas pela OCT, apresentavam espessura média (\pm SD - desvio padrão) de $0,43 \pm 0,16$ mm e diâmetro basal médio (\pm SD) de $2,5 \pm 0,7$ mm \times $2,13 \pm 0,76$ mm. A distância que a lesão se encontrava do disco óptico e da fóvea (\pm SD) foi de $3,21 \pm 2,01$ mm e $1,40 \pm 0,96$ mm, respectivamente. Alterações retinianas como drusas e metaplasia do EPR na superfície da lesão foram observadas em quatro (57%) de sete pacientes e em três (42%) de sete pacientes, respectivamente. Nenhuma das pacientes apresentou líquido subretiniano associado ao tumor melanocítico, e apenas uma paciente apresentava pigmento laranja na superfície do nevo de coroíde. As características clínicas de todos os casos estudados estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características clínicas e dimensões dos tumores estudados

Casos	Drusas	Metaplasia EPR	Fluido subretiniano	Pigmento laranja	Diâmetro basal (mm)	Distância disco óptico (mm)	Distância fóvea (mm)	Espessura (mm)
1	Não	Não	Não	Não	1,2 x 1,0	0,0	1,8	0,3
2	Não	Sim	Não	Sim	3,0 x 2,5	4,5	1,5	0,6
3	Sim	Sim	Não	Não	3,0 x 2,8	3,0	0,5	0,5
4	Sim	Não	Não	Não	3,0 x 3,0	6,0	3,0	0,2
5	Não	Não	Não	Não	3,0 x 2,5	3,0	1,5	0,5
6	Sim	Não	Não	Não	2,8 x 1,6	4,5	1,5	0,3
7	Sim	Sim	Não	Não	1,8 x 1,5	1,5	0,0	0,6

EPR= Epitélio pigmentado da retina.

4.2 Sensibilidade da retina avaliada pela “Microperimetria”

A sensibilidade retiniana microperimétrica média (\pm SD) limiar sobrejacente ao tumor melanocítico da coroide (nevo), na primeira estratégia de grade de 37 pontos 4-2 (μ P1), foi $21,8 \pm 0,6$ dB, e diferiu significativamente da sensibilidade retiniana nas áreas saudáveis $25,2 \pm 0,9$ dB ($p < 0,001$; teste t) (Figura 19). Os mapas de sensibilidade da microperimetria em todos os pacientes apresentaram sensibilidade reduzida na região do nevo na primeira estratégia (Figura 19 A, B, D, E). A Figura 20 mostra um gráfico de *Bland & Altman* para a comparação entre a sensibilidade da retina medida nas áreas não afetadas e a área da retina sobrejacente aos nevos, mostrando que essa sensibilidade sobre as lesões foi menor do que na retina não afetada em todos os olhos estudados, com diferença média de 3,5 dB.

Figura 19 - Microperimetria mostrando redução da sensibilidade da retina sobrejacente ao nevo de coroide. **(A e D)** Exemplos de dois olhos registrados com estratégia da grade de 37 pontos 4-2 (μ P1) testando áreas não afetadas. **(B e E)** estratégia μ P1 nas lesões. **(C e F)** Exemplos da estratégia μ P2: sensibilidade retiniana em pontos equidistantes em relação à fóvea e em três linhas paralelas no nevo e em uma área correspondente não envolvida pelo nevo

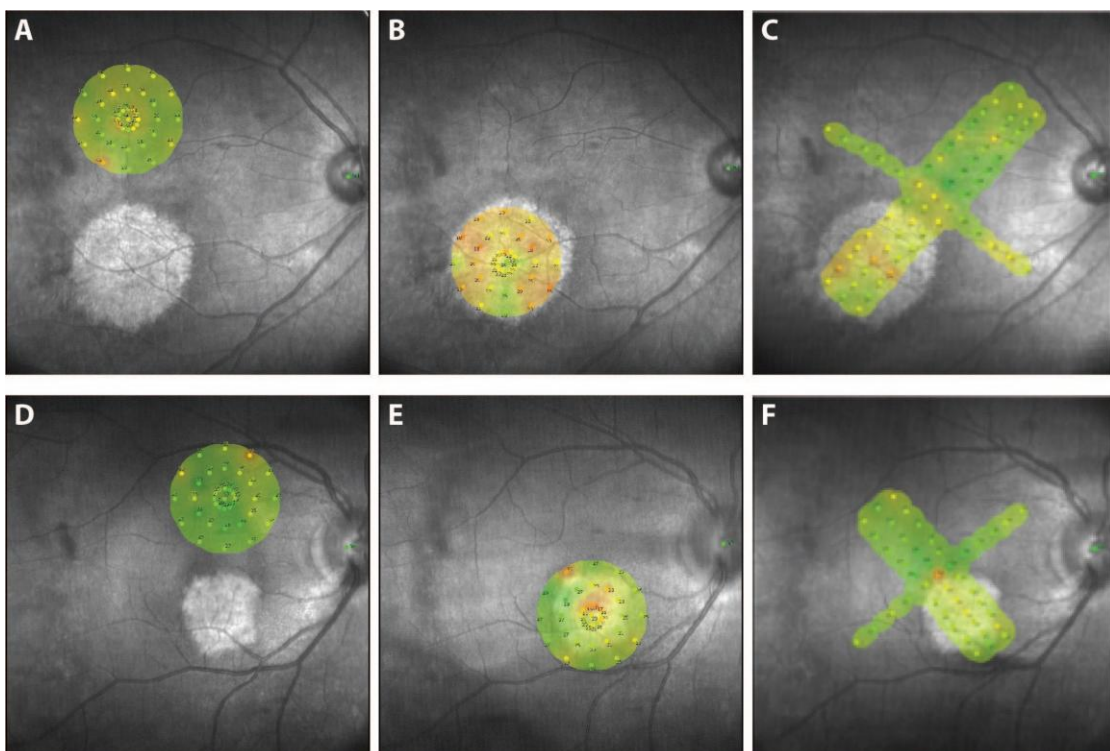
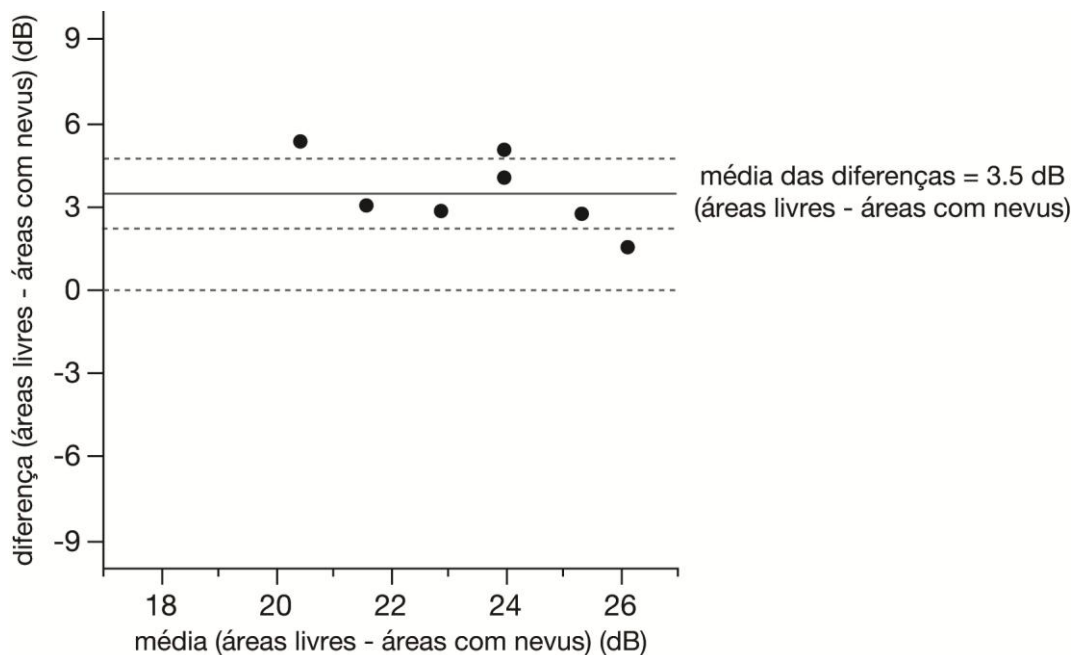
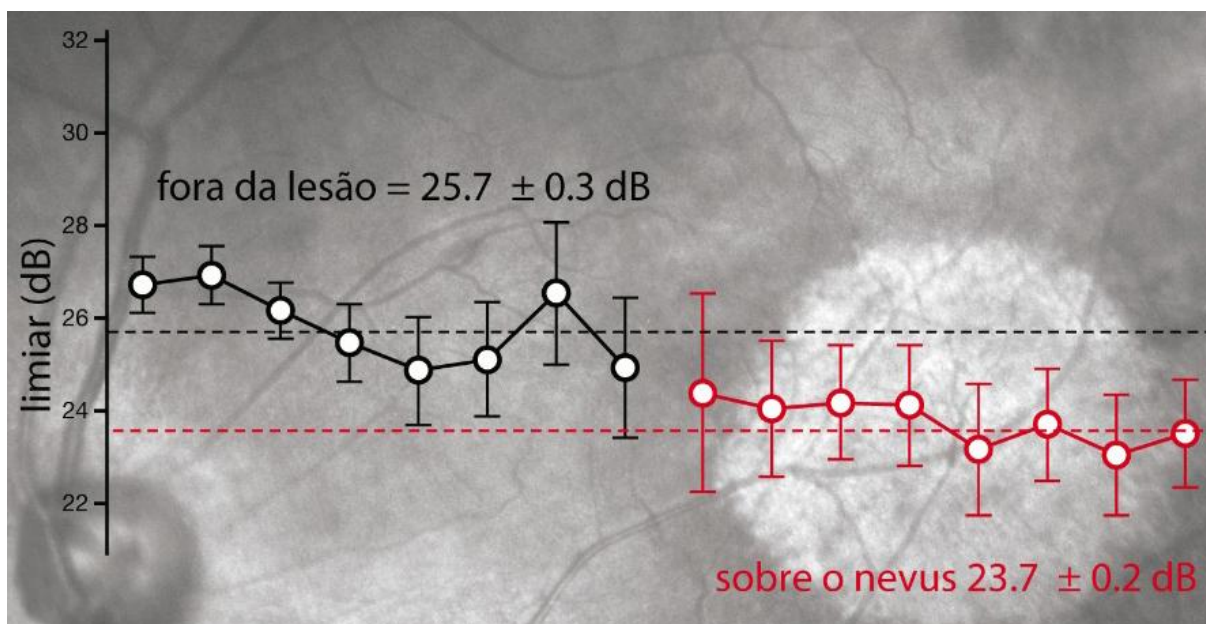


Figura 20 - Gráfico de *Bland & Altman* (diferença intraindividual plotada em relação à média), mostrando a comparação entre as sensibilidades retinianas medidas em áreas não afetadas e a área retiniana sobrejacente aos nevos, evidenciando que em todos os olhos a sensibilidade nas lesões foi menor do que na retina não afetada, com diferença média intraindividual de 3,5 dB



A sensibilidade retiniana microperimétrica média medida na segunda estratégia, em pontos equidistantes em relação à fóvea e em três linhas paralelas no nevo e em uma área correspondente livre de nevo, também apresentou sensibilidade reduzida em pontos sobre a área do nevo. O limiar de sensibilidade retiniana médio (\pm SD) foi de $23,7 \pm 0,2$ dB para áreas sobrepostas aos nevos e $25,7 \pm 0,3$ dB para a retina não afetada ($p < 0,001$) (Figura 21). Ambas as análises mostraram diminuição estatisticamente significativa na sensibilidade retiniana na topografia do nevo de coroide (Figura 19).

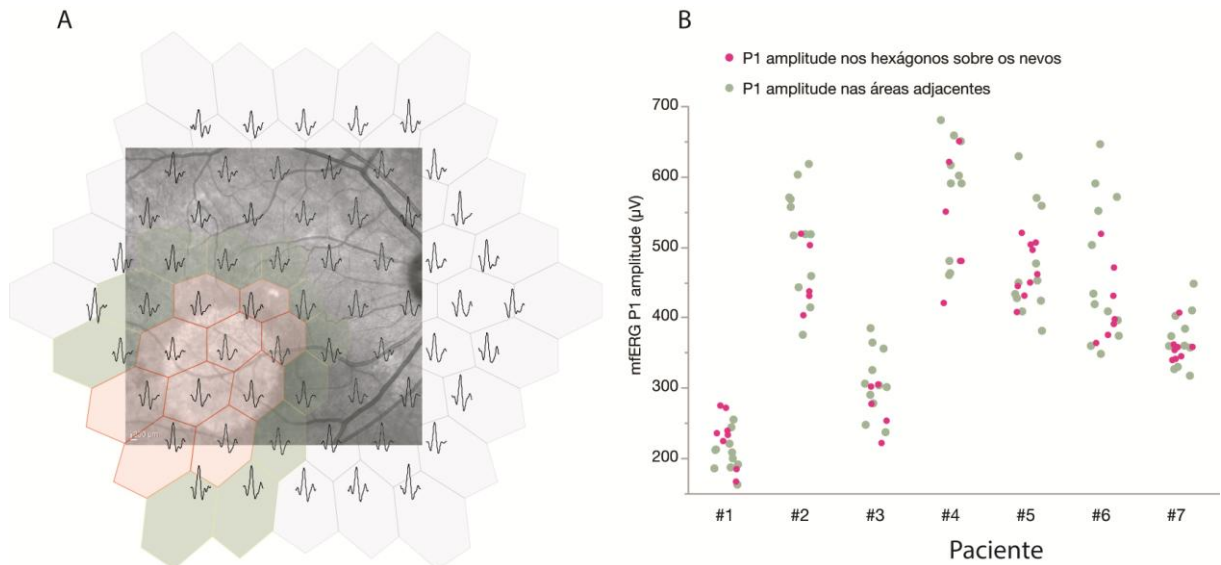
Figura 21 - Gráfico mostrando as médias dos limiares de sensibilidade microperimétrica que se sobrepõem a uma imagem de fundo de olho infravermelha: círculos brancos com linhas pretas para áreas retinianas não afetadas e linhas vermelhas para sensibilidades medidas nas lesões. As barras de erro representam o limite de confiança de 95% e a linha tracejada vermelha é o limite médio para medições nos nevus, enquanto a linha tracejada preta é para a área retiniana não afetada



4.3 Amplitude da despolarização das células retinianas - “eletrorretinograma multifocal”

Nenhum paciente apresentou alterações perceptíveis nas amplitudes do mfERG na área topográfica do nevo de coroide (Figura 22); assim como não foi observada redução significativa na amplitude de P1 nas respostas induzidas por hexágonos projetados na área do nevo de coroide comparando com as respostas nos hexágonos vizinhos projetados na retina não envolvida. A média \pm SD da amplitude de P1 do mfERG foi de $405,1 \pm 49,1$ nV em hexágonos sobrepostos aos nevus e $416,2 \pm 48,5$ nV nos hexágonos vizinhos ($p=0,4703$) (Figura 22).

Figura 22 - (A) Respostas de um mfERG mostrando os estímulos dos hexágonos sobrepostos à imagem infravermelha do fundo do olho. Os hexágonos vermelhos destacam as respostas consideradas nos nevos, enquanto os hexágonos verdes foram os “vizinhos” utilizados para comparação. **(B)** Gráfico mostrando a distribuição das amplitudes de mfERG induzidas por hexágonos em áreas retinianas não afetadas e hexágonos nos nevos em todos os casos estudados



5. Discussão

O nevo de coroide é um achado relativamente comum entre indivíduos caucasianos. Apesar de benigno, esse tumor tem o potencial de causar deficiência visual se localizado ou adjacente à fóvea, e impacto visual mínimo ou nenhum se localizado fora da mácula, especialmente se permanecer estável ou mostrar mínima progressão. Os pontos cruciais na avaliação dos nevos de coroide são o potencial de transformação em melanoma de coroide e a possibilidade de alteração visual. Este foi o tema do presente estudo, e baseado em busca avançada em plataformas de referências como *Medline*, não foi encontrado outro estudo que tenha avaliado a sensibilidade retiniana sobrejacente aos nevos de coroide, especialmente no que se refere à análise funcional pela microperimetria.

Na amostra inicialmente selecionada no estudo, três pacientes foram excluídos, pois apresentavam lesões melanocíticas sem espessura definida para nevo de coroide. Este termo é reservado para lesões com diâmetro basal maior que um diâmetro de disco, porém menor ou igual a 5 mm e espessura maior do que a coroide normal no local avaliado. Como o estudo incluía apenas lesões classicamente descritas como nevos de coroide, as que foram excluídas eram menores que um diâmetro de disco no diâmetro basal e completamente planas, ou seja, menos espessas que a coroide normal; o que as classificavam como melanocitose coroidea circunscrita (Augsburger; Corrêa; Simões, 2010). Apesar de não terem sido incluídos na análise deste estudo, vale ressaltar, que esses pacientes foram avaliados com os recursos eletrofisiológicos, de acordo com a metodologia proposta (microperimetria e mfERG), e realizada análise estatística incluindo os mesmos, sendo que permaneceu a diferença da média de sensibilidade entre a retina sobre o nevo com a retina adjacente ao nevo de coroide. Em outras palavras, a exclusão dos pacientes que apresentavam apenas melanocitose coroidea circunscrita não alterou a resultado estatístico.

Este foi o primeiro estudo a demonstrar a redução da sensibilidade da retina sobre os nevos de coroide à microperimetria. Shah et al. (2012) relataram que o efeito compressivo que o nevo de coroide exerce na coriocapilar pode contribuir com as alterações da retina sobrejacente visualizadas na OCT-EDI. Yu et al. (2020) sugerem que a compressão da coriocapilar, gerada pelo nevo de coroide, promove resistência ao fluxo sanguíneo, aumentando a pressão hidrostática vascular, levando

ao extravasamento de fluido entre a retina e o EPR; e que a diminuição da densidade da coriocapilar compromete a perfusão da retina e impacta no transporte de nutrientes no nível do EPR, o que pode afetar os fotorreceptores. Yaghy et al. (2020) observaram que o fluido subretiniano associado aos nevos de coroide pode causar alterações progressivas na morfologia dos fotorreceptores localizados acima dos nevos de coroide, e Rodrigues et al. (2016) demonstraram, por meio do *Adaptive Optics*, que os nevos de coroide podem causar alterações nos fotorreceptores em pacientes com nevos coroidais assintomáticos e achados normais à OCT-EDI, levantando a hipótese de que também poderia diminuir a sensibilidade e função dos fotorreceptores sobrejacentes à lesão antes mesmo de apresentar alguma alteração anatômica visível.

O presente estudo evidenciou essa diminuição da sensibilidade retiniana medida pela microperimetria, porém não a detectou pelo mfERG. Existem duas explicações para as respostas normais do mfERG encontradas na retina afetada (sobrejacente ao nevo de coroide): 1) o nível de diminuição da sensibilidade da retina (cerca de 5 dB) é certamente menor, e pode não haver mudança suficiente na amplitude ou tempo implícito a ser medido no mfERG; 2) os hexágonos do mfERG (61) são maiores que o estímulo proporcionado pelo microperímetro (microperímetro MAIA diâmetro do estímulo = $0,43^\circ$ [Goldmann III] e pelo mfERG, diâmetro do hexágono central = $4,3^\circ$), significando que o menor hexágono usado é 10 vezes maior que o estímulo do microperímetro. As respostas elétricas normais podem ser relacionadas à incorporação de ambas as áreas em um único hexágono; áreas afetadas pelas lesões bem como áreas adjacentes não afetadas. Como já referido, Rodrigues et al. (2016) relataram que ocorre, precocemente, uma mudança no arranjo dos fotorreceptores sobre os nevos de coroide e que, provavelmente, esse arranjo causa redução da função retiniana, apesar da OCT-EDI se apresentar normal. Essas mudanças podem ser resultado de um insulto insidioso pelo acúmulo de melanócitos que, potencialmente, perturbam o fluxo da coriocapilar causando ruptura dos segmentos externos dos fotorreceptores.

Na amostra do presente estudo todos os pacientes eram do sexo feminino e com idade média de 66,4 anos, apesar de não haver predomínio evidente de gênero e faixa etária nos estudos populacionais descritos com pacientes com nevos de

coroide (BMES, MESA, CIEMS, BES, NHANES). Um nevo de coroide foi detectado em um olho de cada paciente e todas as lesões estavam localizadas no polo posterior, envolvendo a mácula, apesar dos nevos de coroide estarem localizados, em sua maioria, na região pós equatorial do fundo de olho (Shields et al., 2008). As alterações retinianas secundárias à presença crônica do nevo, como drusas e metaplasia do EPR, foram encontradas na avaliação pela OCT-EDI em quatro (57%) e em três (42%) de sete pacientes, respectivamente, frequência semelhante já encontrada em estudos anteriores (Shields et al., 2005), e apenas um paciente apresentou pigmento laranja. Os demais pacientes, mesmo não apresentando alterações anatômicas, evidenciaram redução da sensibilidade retiniana na topografia do nevo. As lesões coroidais, tiveram suas medidas obtidas pela OCT-EDI e apresentaram espessura média (\pm SD) de $0,43 \pm 0,16$ mm e diâmetro basal médio (\pm SD) de $2,5 \pm 0,7$ mm \times $2,13 \pm 0,76$ mm, o que as enquadraram nas dimensões definidas como nevos de coroide (Augsburger; Corrêa; Simões, 2010). As dimensões das lesões e as alterações anatômicas foram analisadas pela OCT-EDI, pois esse exame além de permitir visualização direta detalhada das estruturas da coroide, detectando precocemente alterações retinianas sutis, identifica alterações clínicas que podem ser negligenciadas pela ultrassonografia ocular. Como mencionado, a espessura do nevo de coroide pela OCT-EDI tende a ser reduzida em comparação com a espessura medida pela ultrassonografia, com diferença média de 860 nm (*Collaborative Ocular Melanoma Study Group, 2003*), e tumores de coroide considerados indetectáveis pela ultrassonografia já foram medidos pela OCT-EDI com menos de 1 mm de espessura (Torres et al., 2011). Isso se deve, provavelmente, ao fato de que a espessura retiniana e escleral pode ser incluída inadvertidamente na medida obtida pela ultrassonografia ocular, tornando a OCT-EDI mais confiável (Shah et al., 2012).

Este estudo é o primeiro a mostrar evidência precoce de redução significativa na sensibilidade da retina sobrejacente aos nevos de coroide quando comparada com a retina saudável adjacente. Reforça-se a importância da microperimetria, que tem sido cada vez mais utilizada na prática clínica, pois proporciona medições altamente sensíveis da função das células da retina e suas possíveis alterações em diversas maculopatias. Todos os sete olhos estudados mostraram MAVC de 20/25

ou melhor, apesar de aproximadamente 10% dos pacientes com nevo de coróide desenvolverem sintomas de redução da acuidade visual (Shields et al., 2007), principalmente aqueles com lesões subfoveolares (26%) em comparação àqueles com nevo extrafoveolar (2%) (Shields et al., 2007). E os principais fatores preditivos de alteração visual, além da localização da lesão, são as alterações anatômicas crônicas, como descolamento do EPR sobrejacente, pigmento laranja e edema foveal. Os achados deste estudo evidenciaram redução na sensibilidade retiniana pela microperimetria, inclusive nos casos sem alterações anatômicas, como descolamento do EPR e líquido subretiniano, revelando também a fragilidade da acuidade visual como única medida da função retiniana.

Em resumo, diferentemente do que se tinha conhecimento até então, a presença de nevos de coróide pode ser um preditor da diminuição da capacidade visual, mesmo se tratando de lesões benignas, uma vez que a função das células retinianas sobrejacentes a eles se encontra diminuída. Todavia, o presente estudo apresentou uma limitação: o pequeno número de pacientes analisados limitou a capacidade de demonstrar a viabilidade e reprodutibilidade da microperimetria na avaliação da função da retina sobrejacente a lesões melanocíticas de coróide. Não obstante, os resultados preliminares são indicadores da necessidade de estudos futuros para determinar a utilidade da microperimetria na avaliação e manejo dos nevos de coróide, bem como para verificar se existe alguma correlação entre a diminuição da sensibilidade da retina e possíveis complicações, como progressão do tumor ou desenvolvimento de neovascularização de coróide.

6. Conclusões

O presente estudo evidenciou diminuição da sensibilidade retiniana na topografia dos nevos de coroide localizados no polo posterior.

- Verificou-se diferença significativa entre a sensibilidade das células retinianas acima dos nevos de coroide e a sensibilidade das células retinianas adjacentes a esses nevos.
- Houve redução da sensibilidade retiniana na área do nevo de coroide, avaliada pela microperimetria.
- A microperimetria foi capaz de detectar redução significativa na sensibilidade da retina sobre os nevos de coroide, enquanto o mfERG não conseguiu detectar esta redução.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

- Albers EC. Benign melanomas of the choroid and their malignant transformation. *American Journal of Ophthalmology*, 1940;23(7):779-83.
- Augsburger JJ et al. Diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small melanocytic choroidal tumors in nevus versus melanoma category. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100:225-32; discussion 232-4.
- Augsburger JJ, Corrêa ZM, Simões CC. Choroidal melanocytic clusters: A distinct clinical entity? In: ARVO Annual Meeting. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:4279.
- Butler P et al. Natural history of indeterminate pigmented choroidal tumors. *Ophthalmology*. 1994;101(4):710-6; discussion 717.
- Chiang A et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization associated with choroidal nevus. *Retina*. 2012;32(1):60-7.
- Chien JL et al. Choroidal nevus: A review of prevalence, features, genetics, risks, and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(3):228-37.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(9):1268-73.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Comparison of clinical, echographic, and histopathological measurements from eyes with medium-sized choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report nº 21. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(8):1163-71.
- Dantés D. *Angiografia fluorescente em oftalmologia*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2011. 400p.
- ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
- Elnér VM, Flint A, Vine AK. Histopathology of documented growth in small melanocytic choroidal tumors. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(12):1876-8.
- Flindall RJ, Drance SM. Visual field studies of benign choroidal melanomata. *Arch Ophthalmol*. 1969;81(1):41-4.
- Gass JD. Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. The XXXIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(3):299-323.
- Gonder JR et al. Visual loss associated with choroidal nevi. *Ophthalmology*. 1982;89(8):961-5.

Greenstein MB et al. Prevalence and characteristics of choroidal nevi: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2468-73.

Greer CH. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. *Trans Ophthalmol Soc Aust*. 1967;26:78-81.

Harbour JW et al. Are risk factors for growth of choroidal nevi associated with malignant transformation? Assessment with a validated genomic biomarker. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:168-79.

Hoffmann MB et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*. 2021;142(1):5-16.

Hussey KA, Hadyniak SE, Johnston RJ Jr. Patterning and development of photoreceptors in the human retina. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:878350.

Jonas JB et al. Choroidal nevi in adult chinese. *Ophthalmology*. 2008;115(6):1102-1102.e1.

Jonas JB, Xu L, Wang YX. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(3):247-61.

Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy, *Fisiologia*. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 859p.

MAIA (Macular Integrity Assesment). *Microperimetry Handbook*. 1ª Ed. 2015. 56p. Disponível em: https://www.ophtalmic.com.sg/Download/maia_handbook_2015.pdf. Acesso em: 20 maio 2022.

Mines JA et al. Choroidal (subretinal) neovascularization secondary to choroidal nevus and successful treatment with argon laser photocoagulation. Case reports and review of literature. *Ophthalmologica*. 1985;190(4):210-8.

Naumann G, Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. I. Histopathologic characteristics of nevi of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol*. 1966;76(6):784-96.

Nordlund JJ. The lives of pigment cells. *Dermatol Clin*. 1986;4(3):407-18.

Pointdujour-Lim R et al. Photodynamic therapy for choroidal nevus with subfoveal fluid. *Retina*. 2017;37(4):718-23.

Quintão T, Proença H, Duarte L. 25 Perguntas e respostas: Descolamento de Retina. Lisboa: Grupo de Estudos da Retina, Portugal; 2020. 144p.

Qiu M, Shields CL. Choroidal nevus in the United States adult population: Racial disparities and associated factors in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology*. 2015a;122(10):2071-83.

Qiu M, Shields CL. Relationship between female reproductive factors and choroidal nevus in US Women: Analysis of data from the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA Ophthalmol.* 2015b;133(11):1287-94.

Rodrigues MW et al. Photoreceptor arrangement changes secondary to choroidal nevus. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(11):1315-9.

Rohrschneider K et al. Normal values for fundus perimetry with the scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(1):52-8.

Rohrschneider K et al. Microperimetry--comparison between the micro perimeter 1 and scanning laser ophthalmoscope--fundus perimetry. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(1):125-34.

Rummelt V et al. Microcirculation architecture of melanocytic nevi and malignant melanomas of the ciliary body and choroid. A comparative histopathologic and ultrastructural study. *Ophthalmology.* 1994;101(4):718-27.

Schneider U et al. Fundus-controlled microperimetry with the scanning laser ophthalmoscope in macular diseases. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1993;203(3):212-8.

Shah SU et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1066-72.

Shields CL et al. Optical coherence tomography of choroidal nevus in 120 patients. *Retina.* 2005;25(3):243-52.

Shields CL et al. Visual acuity in 3422 consecutive eyes with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(11):1501-7.

Shields CL et al. Clinical spectrum of choroidal nevi based on age at presentation in 3422 consecutive eyes. *Ophthalmology.* 2008;115(3):546-552.e2.

Shields CL et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):981-7.

Shields CL et al. White Paper on Ophthalmic Imaging for Choroidal Nevus Identification and Transformation into Melanoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(2):24.

Sieburth RM, Qiu M, Shields CL. Sex differences in the relationship between obesity and choroidal nevus in US adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(12):7489-95.

Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1784-9.

Staurengi G et al. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1572-8.

Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):645-50.

Tamler E, Maumenee AE. A clinical study of choroidal nevi. *AMA Arch Ophthalmol*. 1959;62(2):196-202.

Tsang SH, Sharma T. Retinal histology and anatomical landmarks. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:3-5.

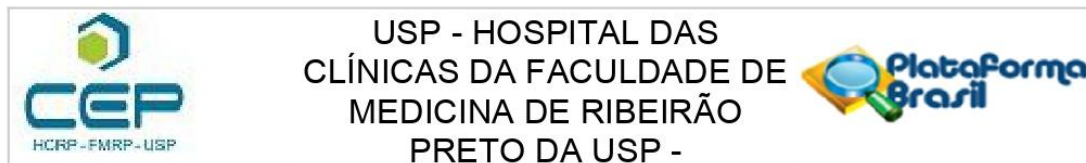
Torres VL et al. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):586-593.e2.

Yaghy A et al. Photoreceptor morphology and correlation with subretinal fluid chronicity associated with choroidal nevus. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(6):863-7.

Yu MD et al. Choriocapillaris Compression correlates with choroidal nevus-associated subretinal fluid: OCT analysis of 3431 cases. *Ophthalmology*. 2020;127(9):1273-1276.

8. Anexo

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina acima dos nevos de coróide localizados no pólo posterior do fundo do olho versus o limiar da retina adjacente a esses nevos

Pesquisador: MARINA LABARRÈRE DE ALBUQUERQUE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86434618.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.354.579

Apresentação do Projeto:

Introdução

O nevo de coróide é um tumor melanocítico benigno comum encontrado usualmente ao acaso em um exame de rotina do fundo de olho. Apesar de ser uma tumoração benigna, apresenta o risco de 1% de transformação maligna ¹ e pode desenvolver características clínicas que aumentam em 50% a chance de crescimento tumoral e malignização em melanoma de coróide em 5 anos. ² Para identificar precocemente esses fatores de risco, foi desenvolvida a regra mnemônica "To Find Small Ocular Melanoma Using Helpul Hints Daily" ² (thickness > 2mm, fluido subretiniano, sintomas, pigmento alaranjado, margem < 3mm do disco óptico, vazão ecográfica, ausência de halo e drusas) como parte do seguimento periódico adequado do nevus de coróide. Além do exame oftalmológico completo, a retinografia colorida, a ultrassonografia ocular e a tomografia de coerência óptica constituem ferramentas diagnósticas indispensáveis para a correta avaliação dos nevos, principalmente dos fatores prognósticos de crescimento e transformação maligna. Entretanto, tais ferramentas são limitadas na análise funcional das células abaixo da lesão, tornando a microperimetria um importante arsenal nessa avaliação. A microperimetria e o ERG multifocal são exames que avaliam a sensibilidade retiniana através de pontos luminosos emitidos no fundo de olho, correlacionando-os com a anatomia e morfologia retiniana, (4) permitindo a mensuração das alterações funcionais

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

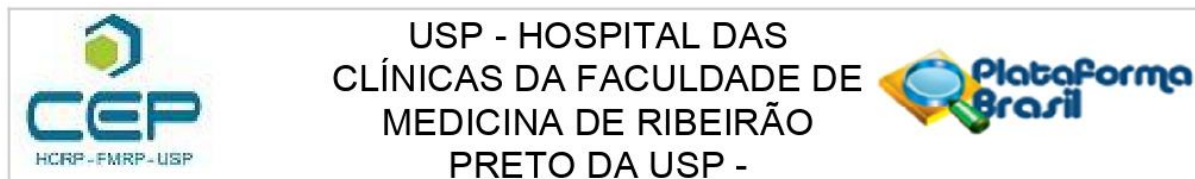
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.354.579

em áreas específicas ou gerais de diversas maculopatias. (5) Esse estudo, tem como objetivo demonstrar através da microperimetria e do ERG multifocal que apesar do nevo de coróide ser um tumor benigno, pode haver alteração precoce na sensibilidade das células retinianas localizadas acima do tumor, mesmo antes de desenvolver quaisquer fatores de risco para malignização.

Hipótese

Neste trabalho, pretende-se avaliar a sensibilidade retiniana das células acima do nevo de coróide através da microperimetria e do ERG multifocal e avaliar se, apesar do nevo de coróide ser um tumor benigno, pode haver alteração precoce na sensibilidade das células retinianas localizadas acima do tumor, mesmo antes de desenvolver quaisquer fatores de risco para malignização. As células retinianas localizadas acima do nevo de coróide sofrem com o efeito de massa da tumoração e com o tempo podem perder a sensibilidade e consequentemente sua funcionalidade; afetando assim a acuidade visual dependendo da localização do nevo de coróide no polo posterior do funde de olho. O presente estudo, desta forma, é relevante do ponto de vista de detectar alterações precoces na retina de pacientes portadores dessas tumores, que até então são seguidos como tumores benignos e subestimados quanto aos seus efeitos na retina, mesmo quando não sofrem transformação maligna. Além de ser relevante pelo fato de não haver, até o presente momento, estudos na literatura que avaliem a sensibilidade das células retinianas acima dos nevos de coróide.

Metodologia Proposta

Grupo único de 20 pacientes será formado. Os pacientes serão submetidos ao exame oftalmológico completo, retinografia colorida, tomografia de coerência óptica (OCT), à microperimetria e ao eletrorretinograma multifocal na região do nevo de coróide e em região adjacente ao nevo. A avaliação dos pacientes será feita em duas etapas; na visita de triagem e na visita basal, com aferição da melhor acuidade visual corrigida (MAVC)

com tabela do modelo ETDRS modificada, tonometria de aplanção, biomicroscopia de seguimento anterior, biomicroscopia de fundo, retinografia colorida, tomografia de coerência óptica (OCT) Microperimetria e ERG multifocal.

Critério de Inclusão:

Pacientes acima de 18 anos de idade; Nevos de coróide no pólo posterior; Melhor acuidade visual corrigida (MAVC) pior ou igual a 20/20 e melhor que 20/200; Termo de consentimento livre e esclarecido por escrito devidamente assinado.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

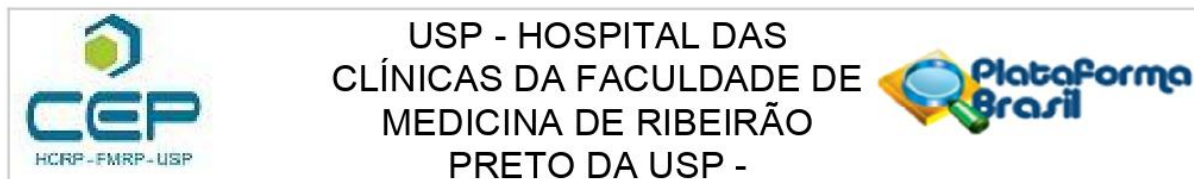
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.354.579

Critério de Exclusão:

Afacia; Nevos localizado fora do pólo posterior; Degeneração ou distrofia macular; Tração vítreo-macular ou alteração da interface vítreo-retiniana que na opinião do investigador esteja alterando a arquitetura macular; Cirurgia intra-ocular prévia, exceto catarata; Retinopatia diabética proliferativa com características de alto risco descompensada; Qualquer condição clínica que prejudique a documentação do fundo de olho, ou o seguimento do paciente; Glaucoma ou hipertensão ocular. Eventos trombo-embólicos prévios (incluindo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral); Distúrbios da coagulação conhecidos ou uso de medicamentos anti-coagulantes exceto aspirina; Participação em outro estudo clínico nos últimos 30 dias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar se há diminuição da sensibilidade retiniana na topografia dos nevos de coróide.

Objetivo Secundário:

Determinar se há diferença significativa entre a sensibilidade retiniana das células acima dos nevos de coróide com a sensibilidade das células retinianas normais. Determinar se há diferença no resultado obtido da função retiniana na área do nevo de coróide na microperimetria e no eletrorretinograma multifocal

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

perda de pacientes do estudo

Benefícios

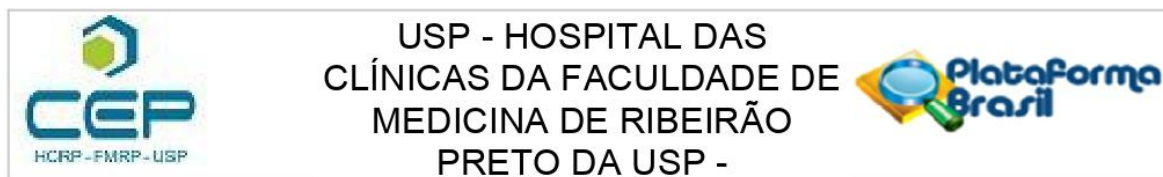
avaliar precocemente se há alteração na sensibilidade retiniana das células localizadas acima do nevos de coróide, apesar do nevos, em sua maioria, ser considerado um lesão melanocítica benigna.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de EMENDA ao projeto de pesquisa conforme documento "emendaprojeto.pdf" de 05/04/2022.

EMENDA 1

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.354.579

JUSTIFICATIVA DA EMENDA: "Prezados, envio esta carta para informar o motivo da emenda no projeto de pesquisa: "Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina acima dos nevos de coroide localizados no polo posterior do fundo do olho versus o limiar da retina saudável adjacente." Durante a execução do projeto, foi optado por acrescentar um novo exame de avaliação da sensibilidade retiniana; o eletrorretinograma multifocal. As demais avaliações e termo de consentimento permaneceram o mesmo. Anexei em conjunto com esta carta o projeto aprovado inicialmente com o adendo do exame eletrorretinograma multifocal. No momento o projeto encontra-se na fase de redação."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos da emenda foram devidamente apresentados ao CEP.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, a EMENDA 1 e o projeto de pesquisa Versão 2 - 2022 devem ser enquadrados na categoria APROVADO. O CEP tomou ciência do Relatório parcial.

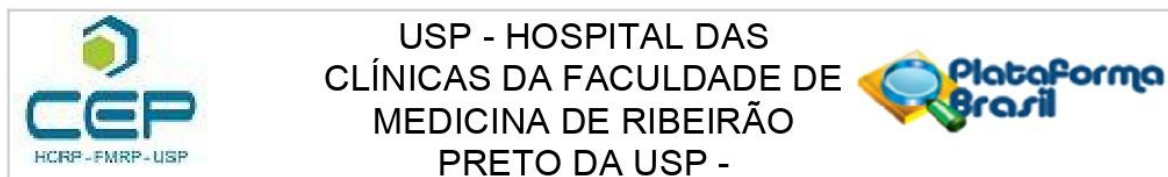
Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_192084 4 E1.pdf	08/04/2022 15:35:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	08/04/2022 15:34:52	MARINA LABARRÈRE DE ALBUQUERQUE	Aceito
Outros	relatorioandamento.docx	07/04/2022 09:55:57	MARINA LABARRÈRE DE	Aceito
Outros	emendaprojeto.pdf	05/04/2022 17:25:53	MARINA LABARRÈRE DE	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 5.354.579

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	28/03/2018 12:03:11	MARINA LABARRÈRE DE ALBUQUERQUE	Aceito
Orçamento	oapro.JPG	28/03/2018 11:56:38	MARINA LABARRÈRE DE	Aceito
Orçamento	Odeta.docx	28/03/2018 11:52:46	MARINA LABARRÈRE DE	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	21/03/2018 16:51:21	MARINA LABARRÈRE DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 18 de Abril de 2022

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

9. Apêndice

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Título do Projeto: Estudo comparativo do limiar de sensibilidade da retina acima dos nevos de coroide localizados no pólo posterior do fundo de olho versus o limiar de retina saudável adjacente.

Investigador principal

Marina Labarrère de Albuquerque, Médico

labarrere.marina@gmail.com

TEL: (16) 996398653

Investigadores colaboradores

Rodrigo Jorge, Médico

rjorge@fmrp.usp.br

TEL: (16)) 3602-2523 / 36022860

Você está sendo convidado para participar, sem custos, de um estudo para avaliar/estudar o nevo de coroide, um tumor pigmentado benigno localizado no fundo do olho (coroide). Esse tumor apresenta um risco baixo, de 1%, de se transformar em um tumor maligno e é encontrado ao acaso nos exames de mapeamento de retina.

Apesar de ser um tumor benigno, pode alterar a sensibilidade da retina que está localizada em cima dele e futuramente prejudicar a visão, dependendo da sua localização no fundo do olho. No momento, há características clínicas para acompanhar se a lesão tem mais ou menos chances de se transformar em uma lesão maligna. Assim como dispomos de alguns exames para acompanhar tais transformações.

Esse estudo tem por objetivo avaliar a sensibilidade das células da retina localizadas em cima dessas lesões para saber se há alteração na sensibilidade destas células em comparação com outras células que não estão localizadas em cima dos tumores. Ele será composto apenas pelo exame oftalmológico, fotografias do fundo do olho e exame com luzes para testar a sensibilidade da sua retina.

Se você se qualificar (ou seja, tiver todas as condições) e concordar em participar, você será selecionado para participar do estudo.

Procedimentos do Estudo

Em sua visita de estudo, você será examinado para garantir que você tem todas as condições para participar do estudo, e informações sobre você serão coletadas. Nesta visita:

- O estudo será discutido com você de maneira clara e em tempo necessário para sua compreensão. Será pedido que assine este termo de consentimento livre e esclarecido antes de fazer qualquer procedimento no estudo caso esteja de acordo. Você poderá consultar sua família para tal decisão

- Você será questionado sobre seu atual estado de saúde, seu histórico médico geral e dos olhos (incluindo seu histórico de lesões, doenças e cirurgias)

Você passará pelos seguintes exames de vista:

- Um teste de acuidade visual (visão) nos dois olhos.
- Será medida a pressão dos dois olhos.
- Um exame das partes da frente e de dentro dos dois olhos (o exame requer o uso de colírio para dilatar sua pupila).
- Serão tiradas fotografias de seu olho de estudo.
- Será feita uma medida da espessura de sua retina localizada em cima do nevo (usando tomografia de coerência ótica ou OCT) somente em seu olho de estudo.
- Será realizado dois exames, chamados microperimetria e eletrorretinograma para analisar a sensibilidade da sua retina. Estes exames consistem em luzes que aparecem em um monitor enquanto você apertará um botão todas as vezes que perceber as luzes.

Visitas não programadas

Se você ou seu médico do estudo achar que você deve vir mais uma vez entre as visitas programadas, uma outra visita será programada. Testes adicionais poderão ser pedidos se seu médico achar que é necessário.

Responsabilidade do paciente

Você deve informar qualquer mudança em suas medicações (por conta própria ou com receita) e qualquer mudança de como você se sente e de seu estado geral ao investigador.

Riscos previsíveis ou situações de desconforto para o paciente

As gotas de colírios, usadas para dilatar as pupilas (parte escura central do olho ou “menina do olho”) nos exames, poderão causar uma ardência ao serem pingadas em seu(s) olho(s). As pupilas dilatadas poderão deixá-lo sensível à luz e causar algum obscurecimento de sua visão. Esse efeito é passageiro podendo levar algumas horas para desaparecer. Recomenda-se que não dirija enquanto seus olhos estiverem dilatados.

Durante os exames, fotografias dos olhos e teste da sensibilidade (microperimetria e eletrorretinograma multifocal) você poderá sentir um desconforto temporário devido às luzes utilizadas. Nenhum risco é ligado a este teste.

A tomografia de coerência ótica mede a espessura da área da retina a ser analisada, usando um laser de intensidade muito baixa. Há um mínimo de desconforto devido à luz, e nenhum outro risco é ligado a este teste.

Se você tiver qualquer indisposição ou desconforto durante o estudo, você deve contar ao seu investigador. Seu investigador irá então examinar você para determinar se você poderá continuar no estudo.

Não há efeitos colaterais ou desconfortos gerados pelos exames usados no estudo, pois são todos exames não invasivos e de fácil execução.

Benefícios médicos

Este estudo pode ajudá-lo, levando em conta as análises feita da lesão no fundo do olho, mas como já dito, você poderá não receber nenhum benefício direto com a sua participação neste estudo. Por outro lado, gastos com transporte, alimentação e acompanhante poderão ser fornecidos pelos pesquisadores.

Para que o estudo tenha sucesso, o sr. (a) deverá comparecer ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) para consulta oftalmológica de Retina do HCFMRP. A frequência de avaliações, número de exames e procedimentos realizados no estudo correspondem ao que é realizado de rotina em pacientes avaliados com problemas semelhantes ao seu pelo setor de retina e vítreo do HCFMRP, seguindo a mesmo número de avaliações.

Os médicos Marina Labarrère de Albuquerque (CRM-SP 179898) e Rodrigo Jorge (CRM-SP 81886), que podem ser contatado todos os dias da semana através dos seguintes telefones (16) 3602-2523 ou (16) 3602-2323, ou fora do horário comercial no telefone (16) 996398653 e no endereço Divisão de Oftalmologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Avenida Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto – São Paulo – Brasil, são os responsáveis pelo seu estudo e farão o seu acompanhamento conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

Estão garantidas todas as informações que o sr.(a) queira, antes durante e depois do estudo. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo a liberdade de recusar participar. Caso o sr. (a) aceite participar, poderá retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado. A interrupção do estudo poderá ser feita em caso de urgência, para salvaguardar a proteção de sua participação. E será comunicada ao Comitê de ética em pesquisada da instituição Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP no Hospital das Clínicas. (Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - CEP: 14049-900 Ribeirão Preto/SP. Telefone 016 36022228. Email: cep@hcrp.fmrp.usp.br).

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

Pela sua participação no estudo, o sr. (a) não será cobrado qualquer valor em dinheiro. Se necessário, haverá ressarcimento dos pacientes participantes da pesquisa para cobrir despesas como transporte ou refeição, incluído o acompanhante. O sr. (a) terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Paciente: _____ Nome _____ Assinatura _____
Data: ___/___/___

Testemunha: Nome _____ Assinatura _____
Data: ___/___/___

Pesquisador: Nome _____ Assinatura _____
Data: ___/___/___