Research, Society and Development, v. 13, n. 10, e66131043037, 2024
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v13i10.43037

Fatores de risco e manifestações clínicas do melanoma de coroide: Uma revisão integrativa

Risk factors and clinical manifestations of choroidal melanoma: An integrative review

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas del melanoma coroideo: Una revisión integradora

Recebido: 16/08/2024 | Revisado: 28/09/2024 | Aceitado: 11/10/2024 | Publicado: 14/10/2024

Andressa Caetano Pimentel
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-2376-7812
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: caetanopimentel3@gmail.com
Maria Thirley Martins Araújo
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-9290-0792
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: thirleym1@gmail.com
Mariana Abreu Maia
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7614-9247
Hospital Yutaka Takeda, Brasil
E-mail: mariana.a.maia@hotmail.com
Irineu Rasera Junior
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6300-2319
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: Irineu.junior@fesar.edu.br

Resumo
O melanoma uveal é o tipo de câncer intraocular mais comum em adultos, podendo atingir em sua grande maioria a coroide, que forma a úvea juntamente com o corpo ciliar e a íris. Diversos fatores de risco podem predispor a essa doença, desde condições genéticas a ocupacional. O objetivo deste artigo é investigar e discutir os principais fatores de risco e manifetações clínicas apresentadas no melanoma de coroide pelos artigos selecionas para a revisão. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, onde foram utilizadas para a pesquisa as bases de dado da National Library os Medicine National Institutes of Heath (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram selecionados artigos com o acesso on-line aberto, escritos em inglês ou em português, produzidos entre os anos de 2018 a 2023, com o tipo de estudo metanálise, revisão sistematica, revisão e ensaio clínico randomizado, e que respondesse à questão norteadora. Foram encontrados no total 4 artigos revisados para discutir sobre os principais fatores de risco e manifestações clínicas do melanoma de coroide.
Palavras-chave: Melanoma; Neoplasias da coroide; Câncer ocular.

Abstract
Uveal melanoma is the most common type of intraocular cancer in adults, and can mostly affect the choroid, which forms the uvea together with the cialial body and the iris. Several risk factors may predispose to this disease, from genetic to occupational conditions. The aim of this article is to investigate and discuss the main risk factors and clinical manifestations presented in choroidal melanoma by the articles selected for the review. This is an integrative literature review, where the databases of the National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) and Virtual Health Library (VHL) were used for the research. Articles with open online access were selected, written in English or Portuguese, produced between the years 2018 to 2023, with the type of study meta-analysis, systematic review, review and randomized clinical trial, and that answered the guiding question. A total of 4 articles were found to discuss the main risk factors and clinical manifestations of choroidal melanoma.
Keywords: Melanoma; Choroidal neoplasms; Eye cancer.

Resumen
El melanoma uveal es el tipo más frecuente de cáncer intraocular en adultos, y puede afectar sobre todo a la coroides, que forma la úvea junto con el cuerpo cial y el iris. Varios factores de riesgo pueden predisponer a esta enfermedad, desde los genéticos hasta los ocupacionales. El objetivo de este artículo es investigar y discutir los principales factores de riesgo y las manifestaciones clínicas presentadas en el melanoma coroideo por los artículos seleccionados para la revisión. Se trata de una revisión bibliográfica integradora, en la que se utilizaron para la investigación las bases de datos de la National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) y de la Virtual Health Library (BVS). Se seleccionaron artículos con acceso abierto en línea, escritos en inglés o portugués, producidos entre 2018 y

2023, con el tipo de estudio metaanálisis, revisión sistemática, revisión y ensayo clínico aleatorizado, y que respondieran a la pregunta guía. Se encontraron un total de 4 artículos que discutían los principales factores de riesgo y manifestaciones clínicas del melanoma coroideo.
Palabras clave: Melanoma; Neoplasias coroideas; Cáncer de ojo.

1. Introdução

O melanoma de coroide é uma neoplasia intraocular primaria que acomete o trato uveal, do qual fazem parte a íris, o corpo ciliar e a coroide (Chattopahdyay et al., 2016). Em geral, pode se apresentar como tumores com presença de pigmentação, mas também possuem as formas amelanóticas. Trata-se de uma neoplasia relativamente rara, embora seja o tumor maligno intraocular mais comum em adultos, podendo levar a perda da visão ou a morte quando não é diagnosticado e tratado de forma adequada (Baptista, 2021).

Em relação aos fatores de risco, se mostram variados, podendo abranger idade e fenótipos, apesar disso, é considerável citar, que os fatores de riscos evidenciados na literatura quanto ao fenótipo da pele e cabelos não são tão relevantes quando se trata da patologia nos brasileiros, uma vez que, a miscigenação é vista em quase toda a população (Neto et al, 2015).

O melanoma uveal é o tipo de câncer intraocular mais frequente, abrangendo cerca de 85% dos casos. Esse, pode atingir a coroide, entre 85% a 90% dos casos, o corpo ciliar, cerca de 5% e a íris, entre 3% a 5%. Além disso, mais da metade dos pacientes podem evoluir para a doença metastática e óbito dentro de uma década (Di Luciano et al, 2020). Por fim, em relação ao local do desenvolvimento da metástase, o fígado é o órgão com maior predileção, representando 90% dos casos metastáticos (Bustamante et al., 2020).

O desenvolvimento de metastático do melanoma uveal é caracterizado pela propagação via hematogênica e não por via linfática, pelo fato do conteúdo intraocular não apresenta drenagem linfática. O melanoma de coroide associado a lesões metastáticas hepáticas pode surgir décadas após o diagnóstico (Reznitsky et al., 2019). O diagnóstico costuma ser preciso, com uma taxa de erro menor que 0,5% e ocorre com a ajuda de exames como, fundoscopia e ecografia ocular (Coutinho *et al*., 2017).

A metástase do melanoma de coroide é o pior prognóstico da doença. Acredita-se que a grande parte das metástases sejam iniciadas em até 5 anos antes do diagnóstico do tumor primário, antecedendo a das início das manifestações clínicas. A disseminação das células cancerígenas ocorre pelos vasos sanguíneos, sendo o fígado o principal alvo de acometimento metastático, contudo também pode acometer em locais extra-hepáticos, como osso e pulmão. (Rossi *et al.*, 2021). Ademais, em um ano após o desenvolvimento da metástase, a saúde da pessoa acometida fica muito debilitada (Thanadar *et al*., 2023).

Atualmente, existem várias opções de tratamento para o melanoma uveal, incluindo radioterapia, termoterapia transpupilar, enucleação e excisão cirúrgica do tumor, contudo a escolha do método usado depende de inúmeros fatores relacionados tanto ao tumor quanto ao paciente, como espessura do diâmetro da base e localização do tumor, envolvimento de as estruturas circundantes, atividade tumoral, idade, saúde geral, estado do outro olho e estado psicológico do paciente (Hamzae *et al*., 2018). Ademais, é de suma importância evidenciar que a terapia a laser vem sendo bastante discutida, porém ela é usada em casos específicos, como para tratar pequenos melanomas de coroide, recorrências marginais, margens intratáveis ao redor do disco óptico, retinopatia por radiação e glaucoma neovascular. Essa terapia não é muito utilizada devido ao fato de que ela pode acarretar perda de visão relacionada à retinopatia por radiação (Maheshwari *et al*., 2023).

Nota-se que a radioterapia é o meio mais utilizado para tratar o melanoma de coroide, entretanto, cabe ressaltar, que, a ressecção cirúrgica pode ser o tratamento de indicado em alguns pacientes. Assim, diante do que foi exposto, é apropriado argumentar que, atualmente, não há um estudo prospectivo que compare os tratamentos a laser e a radioterapia para o melanoma de coroide. (Maheshwari *et al*., 2023).

Por fim, prognóstico é bom em relação ao tumor, porém a mortalidade aumenta quando é associado a metástase. As variáveis relacionadas a um prognostico ruim são a idade, tumor no corpo ciliar, sexo masculino e condições relacionadas ao tamanho do tumor. Histologicamente, o que define um mal prognostico são fatores referentes ao tipo de células epitelióides, alta atividade mitótica e maior densidade microvascular (Kalike *et al.,* 2015). De acordo com Fernandes et al. 2018, a frequência de metástase pode chegar até 25% em 10 anos. Além disso, a mortalidade referente ao melanoma em até a metade de uma década é de 53 para os maiores tumores, diferentemente da taxa de mortalidade dos pacientes que já apresentam metáteses, já que a sobrevida desses pacientes é de até um ano. Cabe ressaltar que a sobrevida dos pacientes que realizam o tratamento é maior que aos que não recebe, sem ter em conta os tipos de tratamentos realizados (Straatsma *et al.,* 2018).

Diante desses conceitos e dados apresentados, o objetivo desta produção é discutir os principais fatores de risco e manifestações clínicas apresentadas pelos artigos selecionados para a realização dessa revisão

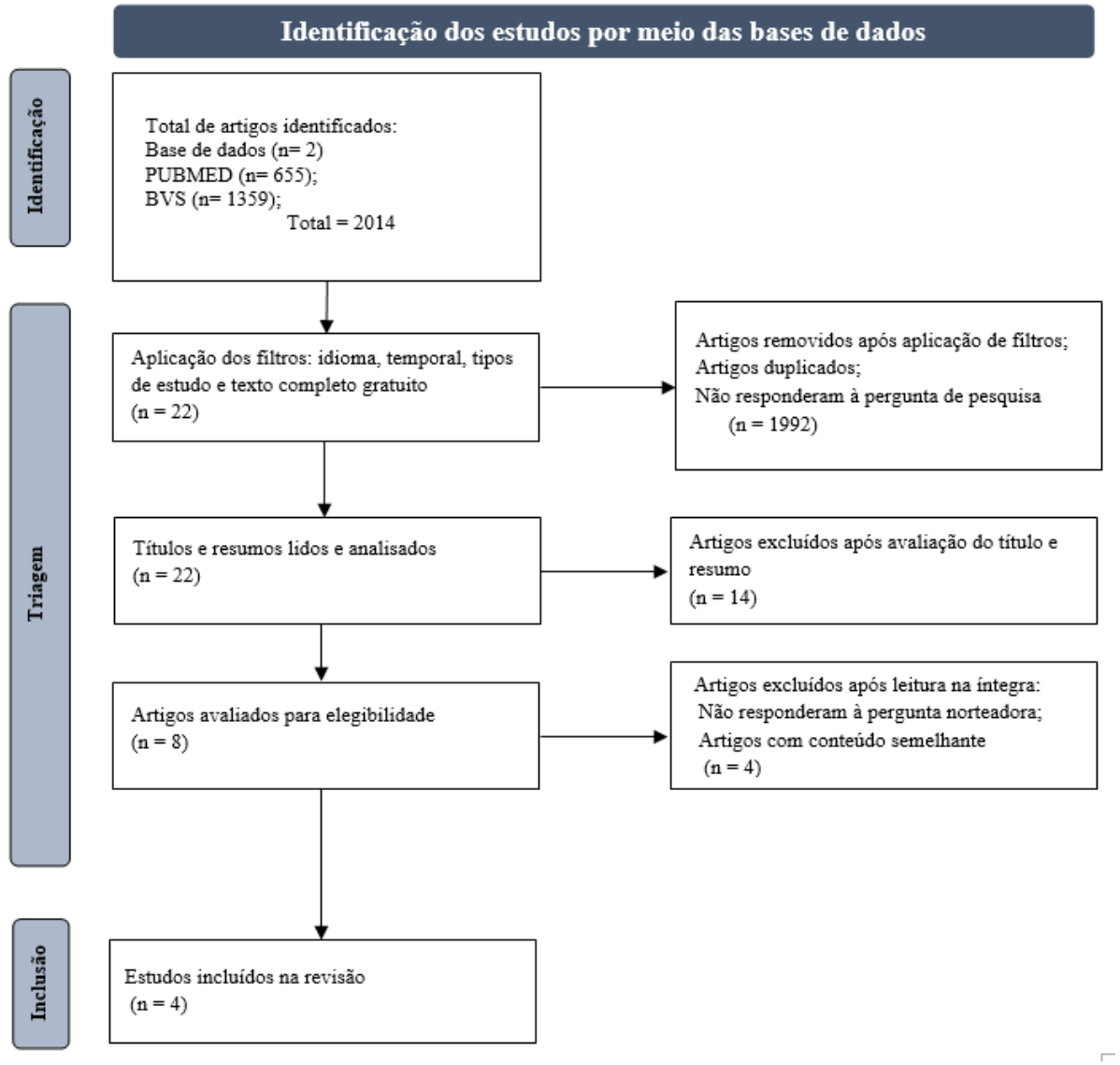
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, caracterizada por ser um tipo de estudo responsável por sintetizar os resultados de pesquisas anteriores, direcionando a um padrão sistematizado de busca e seleção dos artigos a serem revisados, seguido por uma pergunta de pesquisa. Ao resumir e comparar os dados, integrando as ideias dos autores, permite-se que se obtenham conclusões gerais sobre a problemática (Crossetti, 2012).

A primeira etapa do processo de construção do artigo contou com a elaboração da pergunta norteadora “Quais os principais fatores de risco e manifestações presentes no melanoma de coroide?”. Após essa etapa, foram realizadas pesquisas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Library of Medicine - National Institutes of Health (PUBMED), utilizando-se o cruzamento entre os descritores selecionados a partir do Medical Subject Headings (MESH). As palavras utilizadas foram “Melanoma” AND “Choroidal neoplasm”.

A partir da seleção dos descritores, foi realizado um cruzamento entre eles e após essa etapa, foram lidos os títulos e resumos dos artigos encontrados no primeiro filtro. Após identificar os artigos presentes nas bases de dados, o processo de triagem contou com a aplicação dos seguintes critérios de inclusão: artigos com acesso on-line aberto com o tipo de estudo metanálise, revisão sistemática, revisão e ensaio clínico randomizado, produzidos entre os anos de 2018-2023, os quais estão escritos tanto em idioma inglês, quanto em português e que ao serem analisados a respeito de seu assunto principal respondiam à pergunta de pesquisa. Ademais, os fatores de exclusão utilizados foram artigos duplicados e que não se relacionavam com a pergunta de pesquisa. A seguir, os critérios selecionados e o resultado dos artigos escolhidos são demonstrados na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos para revisão integrativa considerando publicações entre 2018 e 2023. Dados apresentados em número absolutos.



Fonte: Adaptado de Página MJ, McKenzie, J E, Bossuyt, P M, Boutron, I, Hoffmann, T C, Mulrow, C D, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71.

3. Resultados e Discussão

Para a realização dessa produção, foram selecionados 4 artigos, a seguir, especificados e analisados no Quadro 1.

Quadro 1 - Artigos selecionados para a revisão.

TÍTULO	AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO
Choroidal Melanoma: A mini Review	Soliman; Mamdouh; Elkordi, 2023	Revisão de literatura	O objetivo deste estudo é fazer uma breve revisão sobre o melanoma de coroide, sendo abordado a epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento desta patologia.
The rationale for treating uveal melanoma with adjuvant melatonin: a literature review	Hagström *et al.* 2022	Revisão de literatura	Esta revisão tem como objetivo explorar os dados atuais em torno da melatonina como agente oncostático e se futuros estudos clínicos devem ser realizados para investigar melhor os efeitos da melatonina como tratamento adjuvante no melanoma uveal.
Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review)	Ortega *et al*.2020	Revisão de literatura	Neste estudo, são revisadas as principais características epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas e moleculares dessa doença e discutidas as associações entre todos esses fatores.
Meta-analysis on the usefulness of radiotherapy in the treatment of ocular melanoma	Messineo *et al*. 2020	Metanálise	Objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a utilidade da radioterapia para melanoma ocular primário e determinar a técnica de radioterapia mais eficaz.

Fonte: Autoria própria.

O melanoma uveal é a neoplasia intraocular primária mais comum em adultos, sua incidência aumenta conforme o avanço da idade e varia conforme a etnia, sexo e região geográfica. Esta patologia, se desenvolve a partir dos melanócitos situados no trato uveal que é formado pela íris, o corpo ciliar e a coroide, sendo esse o local mais comum. Logo, tende como fatores de risco, a presença de nevos cutâneos atípicos ou comuns e da íris, sendo esse último de baixo risco oncogênico, além de sardas cutâneas, exposição ocupacional a processos de soldagem e sobretudo cozimento, o que pode apresentar até 2 vezes mais chances de desenvolver a neoplasia devido à exposição a óleos carcinogênicos utilizados na culinária (Soliman *et al.*, 2023). Faz-se necessário salientar sobre a relevância da quantidade e da qualidade da melanina produzida nos melanócitos uveais, as quais estão relacionadas a um maior índice desta neoplasia, sendo a feomelanina o principal agente, podendo atuar como pró-oxidante (Hagström *et al.*, 2022).

Existem outros fatores de risco notáveis quando se trata do melanoma uveal, como predisposição fenotípica. O melanoma coroidal tende a acometer mais caucasianos, isso ocorre devido à diversas condições, como pele, olhos e cabelos claros, assim como no melanoma cutâneo, contudo não se tem correlação confirmada que esse acontecimento pode estar relacionado à luz ultravioleta. (Ortega *et al.*, 2020), contudo, estudos mais atualizados demonstram que a taxa de mutação observada nas células neoplásicas pela exposição ultravioleta é muito baixa (Soliman *et al.*, 2023). Em relação a maior incidência em caucasianos, segundo Hagström *et al*. 2022, indivíduos brancos não hispânicos apresentam uma maior chance de apresentar a doença. Além disso, estudos mostram que a idade média de diagnóstico se mostra diferente em cada continente, já que na Asia são acometidos indivíduos mais jovens entre 45 e 55 anos de idade, enquanto na Europa e EUA o diagnóstico é feito mais tardiamente, por vota dos 60 anos (Ortega *et al*., 2020). Diante disso, é concluído que não só a etnia como a região geográfica e até mesmo a idade são determinantes para avaliação dos fatores de risco.

Assim, os fatores de risco apresentados relacionados ao sexo mostram que homens apresenta uma maior taxa de incidência a partir dos 65 anos de idade, entretanto o estrogênio entra como um importante fator hormonal ao se relacionar com o aumento das taxas de aparecimento da neoplasia quando em altos níveis, apresentando um maior índice de crescimento durante a gravidez (Hagström *et al.*, 2022; Messineo *et al*., 2020)

Ademais, vê-se que o envolvimento genético é uma agente altamente considerável no desenvolvimento do melanoma

de coroide. As anormalidades nos cromossomos 1, 2, 3, 6 e 8, foram ligadas ao surgimento do melanoma uveal, principalmente a monossomia do cromossomo 3, que aponta para uma taxa maior que 50% de mortalidade. O surgimento dessa neoplasia de coroide possui associação com os genes BRCA e BAP1, que são os genes de suscetibilidade ao câncer de mama. (Ortega *et al*., 2020). Estudos analisados ressaltam também como um fator de risco genético, a presença de mutações no gene da transcriptase reversa de telomerase (TERT), porém ela apresenta uma menor frequência, além de necessitar estar associada a um tumor com variações especificas de perfil menos agressivo.

Portanto, é notório ressaltar que o melanoma uveal pode-se se formar posteriormente no corpo ciliar ou coroide, causando alterações visuais e quando localizado anteriormente na íris, pode apresentar descoloração dessa (Messineo *et al*., 2020). Diante disso, as manifestações clínicas do melanoma uveal dependem diretamente do local ocular acometido e do tamanho do tumor.

Os pacientes apresentam, em geral, visão turva, fotopsia e/ou miodesopsia ou são assintomáticos, sendo maioria desses, diagnosticados durante um exame oftalmológico de rotina. Quando o tumor afeta a mácula, podem aparecer sinais de glaucoma, como redução ou perda da acuidade visual, podendo levar a cegueira permanente. Porém, quando a íris é acometida, em geral, o paciente é assintomático (Ortega *et al.,* 2020). Desse modo, têm-se como principais sintomas, visão embaçada (37,8%), luzes piscantes (8,6%), defeito do campo visual (6,1%), dor (2,4%) e metamorfopsia (2,2%), sendo cerca de 30,2% assintomáticos (Soliman *et al*., 2023). Por fim, segundo Hagström *et al.,* faz-se necessário citar as taxas estimadas de sobrevida relativa de cinco, dez, 15, 20, 25 e 30 anos são, respectivamente, 79, 66, 60, 60, 62, 67%.

4. Conclusão

O melanoma uveal apresenta vários fatores de risco, sobretudo, ligados ao sexo, predisposição genética e fenotípica, condição dermatológica, ocupacional e demográfica, sendo mais comum ocorrer em homens idosos de pele e olhos claros. As manifestações clínicas mais relevantes dependem do tamanho e localização do desenvolvimento do tumor, podendo se apresentar como, visão embaçada, luzes piscantes, defeito do campo visual, dor e metamorfopsia.

Por fim, destaca-se a importância de maiores produções científicas acerca de estratégias para melhor informar a população, afim de que com o conhecimento dessa patologia, haja maior cuidado dos indivíduos para com os fatores de riscos, além de tornar o diagnóstico mais precoce nãos casos dessa neoplasia.

Referências

Banou, L., Tsani, Z., Arvanitogiannis, K., Pavlaki, M., Dastiridou, A., & Androudi, S. (2023). Radiotherapy in Uveal Melanoma: A Review of Ocular Complications. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, *30*(7), 6374–6396. https://doi.org/10.3390/curroncol30070470

Baptista, B. F. (2021) *Taxa de metástase e sobrevida de pacientes com melanoma de coroide do setor de oncologia ocular da Unifesp*.

Bustamante, P., Piquet, L., Landreville, S., & Burnier, J. V. (2021, June). Uveal melanoma pathobiology: Metastasis to the liver. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 71, pp. 65-85). Academic Press.

Coutinho, I., Teixeira, T., Simões, P. C., Lopes, J. C., Borrego, M., Fernandes, J., Cabral, J., Prieto, I., & Proença, R. (2017). Choroidal Melanoma. *Acta Médica Portuguesa*, *30*(7-8), 573–577. https://doi.org/10.20344/amp.8535

Chattopadhyay, C., Kim, D. W., Gombos, D. S., Oba, J., Qin, Y., Williams, M. D., ... & Patel, S. P. (2016). Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*, *122*(15), 2299-2312.

Crossetti, M. D. G. O. (2012). Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 33 (2), 8-9.

Di Luciano, A., Adaniya, A., Morales-Cantón, V., Becerra, E., & Soberón, V. (2020). Melanoma coroideo: revisión sistemática. *Oftalmología Clínica y Experimental*, *13*(2), 68-81.

Fernandes, A. G., Tavares, J. H. C., Branco, A. M. C., Morales, M. C., & Belfort Neto, R. (2022). Choroidal melanoma tumor profile and treatment pattern for newly diagnosed patients at a reference public hospital in Sao Paulo, Brazil. BMC ophthalmology, 22(1), 511. https://doi.org/10.1186/s12886-022-02742-y

Hagström, A., Kal Omar, R., Williams, P. A., & Stålhammar, G. (2022). The rationale for treating uveal melanoma with adjuvant melatonin: a review of the literature. *BMC cancer*, *22*(1), 1-17.

Hamza, H. S., & Elhusseiny, A. M. (2018). Choroidal Melanoma Resection. *Middle East African journal of ophthalmology*, *25*(2), 65–70. https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO_73_18

Kaliki, S., Shields, C. L., & Shields, J. A. (2015). Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian journal of ophthalmology*, *63*(2), 93–102. https://doi.org/10.4103/0301-4738.154367

Maheshwari, A., & Finger, P. T. (2023). Laser treatment for choroidal melanoma: Current concepts. *Survey of ophthalmology*, *68*(2), 211–224. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.05.002

Messineo, D., Barile, G., Morrone, S., La Torre, G., Turchetti, P., Accetta, L., Trovato Battagliola, E., Agostinelli, E., & Pacella, F. (2020). Meta-analysis on the utility of radiotherapy for the treatment of Ocular Melanoma. *La Clinica terapeutica*, *170*(1), e89–e98. https://doi.org/10.7417/CT.2020.2195

Neto, R. B. M. (2015). Melanoma de coróide: revisão clínico-fotográfica. *e-Oftalmo. CBO: Revista Digital de Oftalmologia*, *1*(1).

Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., García-Honduvilla, N., Coca, S., Álvarez-Mon, M., Buján, J., & Teus, M. A. (2020). Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice. *International Journal of Oncology*, *57*(6), 1262-1279.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & McGuinness, L. A. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, 372(71). https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Reznitsky, F., Klausen, S., Donia, M., & Scheie, D. (2019). Rare cause of spontaneous haemothorax: mediastinal and distant lymph node metastases from uveal melanoma. *BMJ Case Reports CP*, *12*(11), e231534.

Rossi, E., Croce, M., Reggiani, F., Schinzari, G., Ambrosio, M., Gangemi, R., ... & Amaro, A. (2021). Uveal melanoma metastasis. *Cancers*, *13*(22), 5684.
Soliman, N., Mamdouh, D., & Elkordi, A. (2023). Choroidal Melanoma: A Mini Review. *Medicines*, *10*(1), 11.

Straatsma, B. R., Diener-West, M., Caldwell, R., Engstrom, R. E., & Collaborative Ocular Melanoma Study Group* (2018). Mortality after deferral of treatment or no treatment for choroidal melanoma. Indian journal of ophthalmology, 66(10), 1395–1400. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1499_18