

Prevalência de Nevus da Coróide numa População Portuguesa. – Estudo de 80.000 Doentes.

Esmeralda Costa¹, Luís Miguel Cristóvão², Rui Proença³

1 – Interno do Internato Complementar de Oftalmologia

2 – Assistente Hospitalar de Oftalmologia

3 – Chefe de Serviço, Secção de Imunopatologia e Oncologia Ocular

Serviço de Oftalmologia - Hospitais da Universidade de Coimbra

esmeraldaguedes@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os nevus da coróide são achados frequentes na fundoscopia. O risco de malignização, embora raro, existe. A sua prevalência varia consoante as séries. Não há em Portugal estudos populacionais sobre a sua prevalência. **Objectivo:** Determinar a prevalência de nevus da coróide na população da Região Centro, submetida a rastreio de retinopatia diabética (2001-2009), promovido pela Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro. **Material e Métodos:** Realizaram-se retinografias sem dilatação pupilar a doentes diabéticos, no âmbito do programa de rastreio da ARS-Centro, nos 6 distritos da Região. Aquelas foram classificadas no Centro de Leitura, em Coimbra. Para além da classificação do grau de retinopatia, foi registada a presença de nevus, o seu número, dimensões, pigmentação, forma, localização e existência de drusens, pigmento alaranjado, alterações do epitélio pigmentado da retina e de líquido sub-retiniano. **Resultados:** Realizaram-se 131.817 exames a 80.487 doentes. Apenas 85% tinha qualidade suficiente para avaliação. Observaram-se nevus em 0,3% dos doentes. A prevalência corrigida foi de 0,4%. Em 17,9% dos casos, localizavam-se no limite do campo da retinografia. Em média, apresentavam $2,5 \pm 1,2$ mm de maior diâmetro e distavam $3,1 \pm 2,2$ mm do disco óptico, estando 70% nos quadrantes temporais e sendo 2,9% justapapilares. Cerca de metade revelavam drusens na superfície. Não se detectaram nevus amelanóticos. Foram detectados 10 melanocitomas. **Conclusões:** Este programa de rastreio permitiu o diagnóstico de outras situações clínicas além daquela a que se destinava. A prevalência de nevus coroideus nesta população foi inferior à encontrada noutros estudos populacionais, embora apresentassem maiores dimensões.

ABSTRACT

Choroidal Nevi Prevalence in a Portuguese Population. Series of 80.000 Patients

Objective: Choroidal nevi are frequent findings in ocular fundus. Malignant transformation is rare, but exists. Nevi prevalence is variable among series and there are no known population-based studies in Portugal about its prevalence. **Purpose:** To determine choroidal nevi prevalence in the population of the centre of Portugal that underwent

diabetic retinopathy screening (2001-2009), established by regional health administration (Administração Regional de Saúde do Centro). **Material and Methods:** Retinal photographs without pupil dilation were taken in the 6 districts of that Region and sent for grading to the Reading Center in Coimbra. Besides diabetic retinopathy grading, nevus presence was recorded, as well as its number, dimensions, color, shape, location, presence of drusen, pigment clumping, orange pigment, and subretinal fluid. **Results:** In this eight-year period, 131.817 exams were taken from 80.487 patients. From those, only 85% had enough quality to allow evaluation. Choroidal nevi were detected in 0,3% of patients. The corrected prevalence was 0,4%. In 17,9% of cases, the lesions were located in the limit of the field. Average basal diameter was $2,5 \pm 1,2$ mm. Mean distance to the optic disc was $3,1 \pm 2,2$ mm, 70% of nevi were located in temporal quadrants and 2,9% touched the optic disc. About half presented drusen on the surface. There were no amelanotic nevi. Ten optic disc melanocytomas were detected. **Conclusions:** This screening program allowed diagnosis of other clinical conditions other than those primarily aimed at. Choroidal nevi prevalence in this population was inferior to that of other population-based studies. On the other hand, the lesions were larger than in those studies.

Palavras-chave: Nevus; Coróide; População; Prevalência.

Key words: Nevus; Choroid; Population; Prevalence.

Introdução

Os nevus da coróide são achados frequentes no exame do fundo ocular. De acordo com o Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS)¹, são lesões coróideas melanocíticas com pelo menos 500 μ m de maior diâmetro basal e espessura inferior a 1mm (Fig. 1). São áreas hiperpigmentadas, ovaladas ou arredondadas, com contornos detectáveis mas nem sempre bem definidos (segundo Gass 1977 e Naumann 1966, citados por Sumich²).

A sua prevalência varia entre 0,2% e 30%², conforme as séries. Existem poucos estudos populacionais em larga escala: um na população australiana (Blue Mountains Eye Study – BMES²) e dois em populações asiáticas (Singapore Malay Eye Study - SiMES e Beijing Eye Study – BES)^{3,4}. A maioria dos outros estudos são institucionais ou em séries de autópsias⁵.

A importância clínica dos nevus da coróide prende-se com o seu potencial de malignização, ainda que raro. O diagnóstico diferencial entre nevus e melanoma da coróide assenta fundamentalmente em critérios clínicos. Tem sido aceite que qualquer lesão névica que demonstre crescimento é suspeita de melanoma.

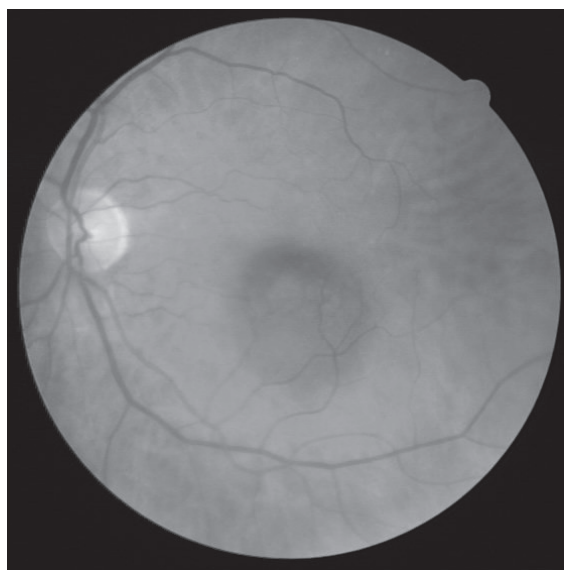


Fig. 1 – Nevus da Coróide.

No entanto, este pressuposto é passível de críticas, havendo uma tendência para encontrar outros sinais que nos permitam levantar a suspeita mais precocemente. De acordo com Shields⁶, as seguintes características tornam mais provável o crescimento para melanoma: espessura superior a 2 mm, presença de pigmento

alaranjado na superfície, de líquido sub-retiniano, proximidade ao disco óptico ($\leq 3\text{mm}$), ausência de drusens na superfície, vazio ecográfico, ausência de halo de despigmentação e ocorrência de sintomas.

Devido à inexistência de estudos populacionais em Portugal, propusemo-nos descrever a prevalência e características de nevus da coróide numa extensa população definida, submetida a retinografia não midriática para rastreio de retinopatia diabética.

Material e Métodos

Foram realizadas retinografias sem dilatação pupilar a doentes diabéticos no âmbito do programa de rastreio da retinopatia diabética da Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro, nos 6 distritos da Região Centro – Aveiro, Castelo-Branco, Coimbra, Guarda, Leiria e Viseu. As imagens foram posteriormente enviadas para classificação no Centro de Leitura em Coimbra. Entre Junho 2001 e Junho 2009, foram realizados 131.818 exames a 80.437 indivíduos. A população registada na região era, em 2005, de 2.486.555 e o número de diabéticos de 103.436 (4,16%).

As imagens foram captadas com uma câmara fundoscópica não midriática (modelo CR6-45NM; Canon, Amstelveen, Netherlands). A digitalização das imagens foi realizada com uma câmara de vídeo a cores (modelo DXC950; Sony, Tokyo, Japan) ligada ao retinógrafo por um adaptador “Dual Angle TV Adapter” (modelo CR-TA; Canon, Amstelveen Netherlands). A gravação das imagens foi efectuada com um “frame grabber” (modelo MV-300P; TEAC Deutschland, Wiesbaden-Erbenheim, Germany). O método de compressão e descompressão dos dados utilizado foi o padrão internacional JPEG (Joint Photograph Experts Group). Os ficheiros de imagem gerados tinham de cerca de 768×584 pixels, com uma taxa de compressão de 1:3 a 1:10, com uma resolução de 300×300 pixels por

polegada em modo “true color RGB”, com 24 bits por pixel ocupando cada um 30 a 120 KB. Foram armazenadas em discos magneto-ópticos regraváveis de 3,5” e 230 MB.

Foram colhidas duas imagens de 45° em cada olho, uma centrada à mácula e outra nasal com o bordo do disco a 1 disco diâmetro da respectiva extremidade do eixo horizontal de maneira a registar a papila, a retina nasal e pequena porção da retina temporal, centrada no disco óptico (4 fotografias/doente).

As imagens foram analisadas com ARS2001 (aplicação desenvolvida no nosso centro) que armazena a informação numa base de dados e apresenta as quatro imagens simultaneamente num monitor de 21” (modelo GDM-W900; Sony, Tokyo, Japan) com uma resolução de 1600×1200 pixel e frequência de refrescamento de 70Hz com recurso de uma placa gráfica de 32MB (modelo Millennium G450 AGP Dual Head; Matrox, Seagate technology, Scots Valley, USA).

Os exames foram classificados segundo o grau de RD e os doentes orientados de acordo com o protocolo do programa⁷. Sempre que foram encontradas lesões suspeitas de outras patologias, foi proposta reavaliação por um oftalmologista.

Foram consideradas insuficientes e excluídas as fotografias que não permitissem visualizar 75% da retina em todos e cada um dos campos.

Quando detectados nevus da coróide foi registada a sua presença, número, bilateralidade, dimensões, grau de pigmentação, forma, localização e presença de drusens, pigmento alaranjado, alterações do epitélio pigmentado da retina e líquido sub-retiniano. Esta análise foi feita pelos três autores de forma independente.

Na determinação de dimensões e distâncias, assumiu-se como referência o diâmetro do disco óptico (DD), tendo por base a relação $1DD = 1,5\text{mm}$.

Para tratamento estatístico dos dados, foi usado o programa Statistical Package for the

Social Science (SPSS v.16.0.1 for Windows, SPSS Inc, Chicago, Illinois). As características dos nevus, como o tamanho, forma, cor e localização foram registadas em número e percentagem. Os dados foram comparados com outros estudos, como o BMES, SiMES e BES. Para análise de variáveis nominais, foi usado o teste de Chi-quadrado (χ^2) e o teste exacto de Fisher quando a frequência numa célula era inferior a 5. Para análise de variáveis ordinais (diâmetro e distância ao disco óptico) foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,01.

Resultados

Foram realizados 131.817 exames a 80.487 doentes. Daqueles, apenas 85% tinham qualidade de imagem suficiente para avaliação, o que fez um total de 71.242 doentes com pelo menos 1 exame válido (88,5%). Em 3.455 indivíduos, apenas foi possível observar um dos olhos.

Foram observados nevus da coróide em 204 doentes (0,3%). A prevalência corrigida, de acordo com os limites do campo fotografado⁸, foi de 0,4%. Três doentes apresentavam um nevus em ambos os olhos, 103 (51,2%) apresentavam nevus apenas no olho direito e 98 (48,8%) no esquerdo, num total de 207 olhos com nevus. Não se verificou a presença de mais do que um nevus no mesmo olho. A prevalência por olho foi de 0,15%.

Em 19,3% dos casos (40 olhos), as lesões névicas localizavam-se no limite do campo da retinografia, limitando a visualização do seu bordo anterior e a determinação das suas reais dimensões. Quanto à forma, a maioria eram ovais (43,9%) ou arredondados (26,3%) e 29,8% eram irregulares. Em média, as lesões apresentavam $2,5 \pm 1,2$ mm de maior diâmetro basal, variando entre 0,5 e 7,5 mm (Fig. 2). Não se detectou nenhum nevus amelanótico.

Em relação ao disco óptico, a maioria (70,5%) estava localizada nos quadrantes

temporais: 40,5% no quadrante temporal inferior, 30,0% no temporal superior, 18,4% no nasal inferior e 11,1% no nasal superior. Em média, as lesões estavam localizadas a $3,1 \pm 2,2$ mm do disco óptico; sendo que 128 (61,8%) distavam no máximo 3 mm do disco óptico. Seis nevus (2,9%) eram justapapilares (Fig. 3), isto é, o seu bordo posterior tocava o disco óptico.



Fig. 2 – Nevus de grandes dimensões.

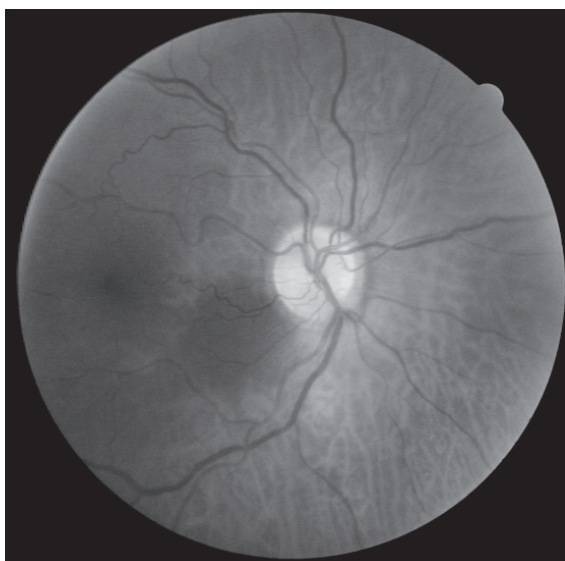


Fig. 3 – Nevus justapapilar.



Fig. 4 – Nevus com drusens.

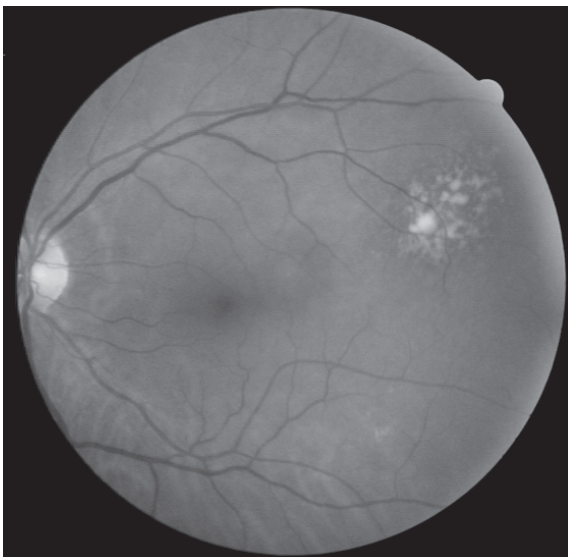


Fig. 5 – Nevus com drusens.

Cerca de metade dos nevus (53,1%) apresentavam drusens na sua superfície (Figs. 4 e 5). Um apresentava “*pigment clumping*” e nenhum tinha pigmento alaranjado na superfície. Dez apresentavam sinais sugestivos de serem elevados (Fig. 6). Não foram detectadas lesões suspeitas de melanoma.

Detectaram-se ainda 10 melanocitomas do disco óptico (Fig. 7), o que corresponde a uma prevalência de 0,01%.

No quadro 1 apresentam-se os resultados do presente estudo bem como os de outros três estudos populacionais publicados – o BMES, o SiMES e o BES. Dada a escassez de resultados disponíveis respeitantes à totalidade dos nevus encontrados no BES, optou-se por usar os dados publicados em 2009 referentes aos indivíduos que compareceram para reavaliação após 5 anos⁹.



Fig. 6 – Nevus macular.

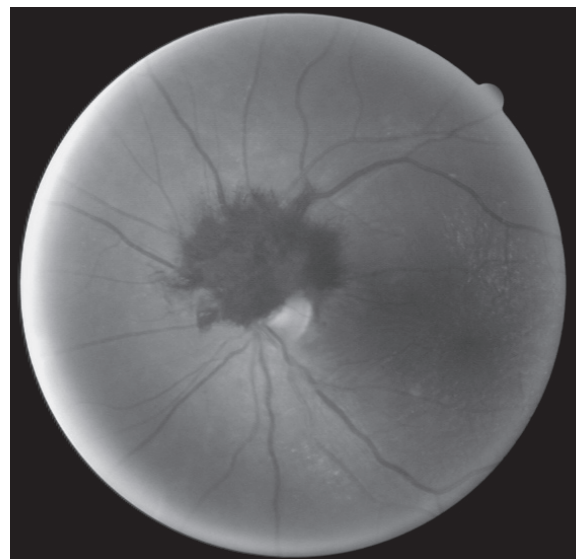


Fig. 7 – Melanocitoma.

Quadro 1 – Características dos nevus da coróide em estudos populacionais realizados nos últimos 10 anos.

		BMES (n= 264) p=232	%	SiMES (n=50) p=45	%	BES (n=130) p=126	%	BES (n=75) p=75	%	Presente (n=207) p=204	%
		1992-1994		2004-2006		2001		2006		2001-2009	
Prevalência	Total	232/3583	6,5 (8,6)	45/3260	1,4(1,8)	126/4277	2,9	75/3251	2,3	204/71242	0,3(0,4)
	Bilateral	17	7	2	4	1		0	0	0	0
	Múltiplos n	13	6	3	6	3		0	0	0	0
Idade		-	49-97	-	40-80	(56)	40-101	55±11	40-78	-	-
Diâmetro	≤1mm	84	34	11	30	-	-	30	40	10	5
	>1 e ≤2mm	123	51	23	62	-	-	28	37	77	38
	>2mm	36	15	3	8	-	-	17	23	116	57
	Média (±DP) e intervalo	1,25±0,72	-	1,27±0,47	0,45-2,55	1,48±0,74	0,51-3,46	1,43±0,76	0,51-3,42	2,5±1,2	0,50 - 7,50
Forma	Redondo	80	33	20	40	-	-	30	40	54	26
	Oval	105	44	17	34	-	-	30	40	90	44
	Irregular	56	23	13	26	-	-	15	20	61	30
Cor	Pigmentado	249	94	49	98	-	-	74	99	207	100
	Amelanótico	15	6	1	2	-	-	1	1	0	0
Justa-papilar		-	6	0	0	4	3	4	3	6	3
Distância ao DO	≤ 3mm	-	42	17	34	84	65	51	70	128	62
	> 3mm	-	58	33	66	46	35	22	30	79	38
Distribuição por quadrantes	TS	-	40	32	64	52	40	27	36	62	30
	NS	-	6	12	24	10	8	4	5	23	11
	TI	-	45	4	8	45	35	30	40	84	41
	NI	-	7	2	4	23	18	14	19	38	18
Presença de drusens		-	98	10	20	17	13	10	13	110	53
<i>Pigment clumping</i>		2	0,8	0	0	-	-	-	-	1	0,5
Pigmento laranja		1	0,4	0	0	-	-	0	0	0	0
Líquido sub-retiniano		2	0,8	0	0	-	-	0	0	0	0

Discussão

Em situações clínicas em que o diagnóstico é baseado essencialmente na imagem, como na RD ou nos nevus da coróide, o contributo das novas tecnologias é essencial. O rastreio facilitou o acesso rápido a consulta e tratamento

de um número significativo de diabéticos em risco, ao mesmo tempo que permitiu conhecer alguns dados epidemiológicos na região Centro.

A prevalência de nevus da coróide nesta população foi de 0,3%. De acordo com os trabalhos de Naumann *et al*⁸ baseados em

estudos histopatológicos e clínicos, 75% dos nevos localizam-se no pólo posterior ou na sua imediata vizinhança - uma área comparável com as nossas fotografias. Assim, 25% dos nevos estariam fora dos campos visualizados, o que nos faz supor uma prevalência corrigida de 0,4%, um valor ainda assim bastante inferior a outras séries populacionais (BMES² 6,5%, SiMES³ 1,8% e BES⁴ 2,9%). Uma das razões para esta diferença pode estar na abrangência etária, que nos estudos referidos reportava apenas a adultos com mais de 40 anos, enquanto a nossa série se referiu a uma população dia-

bética tipo 1 e tipo 2 que engloba indivíduos mais jovens. Outra razão que pode contribuir para a maior prevalência no BMES prende-se com o método fotográfico: no presente estudo foram captadas 2 imagens de 45°, tal como no SiMES e no BES, enquanto no BMES foram utilizadas 6 imagens de 30° de cada olho. No entanto, estes motivos parecem-nos insuficientes para justificar estas assimetrias.

Da mesma forma, verificou-se uma menor prevalência nesta série em relação à maioria dos estudos não populacionais publicados, com níveis estatisticamente significativos (quadro 2).

Quadro 2 – Prevalência de nevos da coróide (estudos publicados).

a.a.	Ano	País	N	Desenho	População	Etnia	Idade (anos)	Prevalência (%)	p	Razão Produtos Cruzados
Alberts	1940	EUA	2300	Clínico	Casos consecutivos	-	-	1,1	<0,001	3,8
Wilder	1946	EUA	3882	Clínico	Casos Cirúrgicos pós-trauma	-	18-38	0,2	ns (p=0,366)	
Hale	1965	EUA	252	Autópsia	Casos consecutivos	Branco (95%)	> 18	14	<0,001	56,4
Naumann	1970	Alemanha	187	Autópsia	Não seleccionados	-	Todas	11	<0,001	44,3
Smith	1972	EUA	842	Populacional	“Survey”	Branco (64%)	> 13	1,9 (3,8)	<0,001	6,8
Ganley	1973	EUA	65	Populacional	Randomizado	Branco	> 30	3,1 (6,2)	<0,001	11,1
Gass	1977	EUA	250	Clínico	-	Branco	< 90	30	<0,001	150,0
Albert	1980	EUA	1126	Populacional	Trabalhadores Químicos vs controlos	Branco	> 30	7,9	<0,001	30,0
Lang	1982	Alemanha	3119	Clínico	Militar	-	18-41	4,2	<0,001	15,3
Rodriguez-Sains	1986	EUA	108	Clínico	Controlos	Branco	11-84	4,6	<0,001	17,0
Sumich	1998	Austrália	3583	Populacional	“Survey”	Branco	> 49	6,5 (8,6)	<0,001	24,3
Yoshikawa	2004	Japão	3676	Clínico	Voluntários	Asiáticos	28-86	0,34	ns (p=0,646)	
Hui	2009	Singapura	3260	Populacional	“Survey”	Asiáticos	40-80	1,4 (1,8)	<0,001	5,0
You	2009	China	4277	Populacional	“Survey”	Asiáticos	40-101	2,9	<0,001	10,4
Presente	2009	Portugal	71242	Populacional	Rastreio de RD	-	-	0,3 (0,4)	-	-

O diâmetro médio dos nevus nesta população foi de $2,5 \pm 1,2$ mm (0,5 - 7,5 mm), um valor superior ao das séries referidas [BMES $1,25 \pm 0,72$ (0,5 - 4,5 mm); SiMES $1,27 \pm 0,47$ (0,45 - 2,55 mm); BES $1,48 \pm 0,74$ (0,51 - 3,46 mm)]. Analisando a distribuição de diâmetro por intervalos (≤ 1 mm; >1 e ≤ 2 mm; >2 mm), verificou-se que a nossa série apresenta nevus de maiores dimensões ($p < 0,001$ em relação ao BMES, SiMES e BES). Quanto a forma (oval; arredondada; irregular), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,17$ BMES; $p = 0,21$ SiMES, $p = 0,063$ BES). Não se detectaram nevus amelanóticos, o que difere significativamente do BMES ($p = 0,001$).

A localização, quer em termos de distribuição por quadrantes, quer à distância ao disco óptico, também apresentou diferenças. Apesar da maioria dos nevus ser temporal ao disco em qualquer das séries, a nossa apresenta uma distribuição semelhante à do BES, mas mais homogênea nos quatro quadrantes quando comparada com o BMES e SiMES, ($p < 0,001$ BMES; $p < 0,001$ SiMES; $p = 0,251$ BES). Quanto à proximidade com o disco óptico, a maioria (62%) estava a uma distância de até 3 mm, à semelhança do BES ($p = 0,607$). Pelo contrário, no BMES e SiMES verificou-se exactamente o oposto ($p < 0,001$ BMES; $p = 0,016$ SiMES – existe diferença, embora não estatisticamente significativa). Contudo, a proporção de nevus que tocavam o disco óptico é a mesma nas quatro séries ($p = 0,12$ BMES; $p = 0,59$ SiMES, $p = 0,925$ BES). Um dos motivos para esta discordância pode estar relacionado com o método de aquisição de imagem e o maior número de campos fotografados no BMES.

A presença de drusens é tida como uma característica a favor da benignidade. Na nossa série, 53,1% dos nevus apresentavam drusens na sua superfície. Em contrapartida, este valor foi muito maior no BMES ($p < 0,001$) e muito inferior no SiMES e no BES ($p < 0,001$). Uma das razões para estas assimetrias pode residir na diferente resolução das imagens e no facto de a nossa série incluir indivíduos mais jovens.

A maioria dos nevus encontrados não apresentava características de malignidade. Dos cinco com diâmetro superior a 5 mm, três tinham drusens na superfície, e destes, um tinha *pigment clumping* e era discretamente elevado. Três deles tinham 6 mm ou mais. Destes, nenhum tocava o disco óptico.

Quanto à avaliação da espessura, não nos foi possível fazer medições a partir destas imagens. De facto, apenas pudemos avaliar subjectivamente o aspecto plano ou elevado da lesão. Dez nevus apresentavam sinais sugestivos de estarem discretamente elevados (< 1 mm).

Em conclusão, o presente estudo apresenta uma prevalência de nevus da coróide substancialmente menor, numa população 16 a 20 vezes superior, em comparação com os 3 estudos populacionais referidos. No entanto, as lesões apresentaram, em geral, maiores dimensões e estavam mais próximas do disco óptico. Uma percentagem considerável apresentava drusens na superfície.

O presente trabalho reporta a maior série populacional alguma vez publicada. Embora o desenho inicial não contemplasse este aspecto, a detecção de lesões névicas foi, desde início, uma preocupação. Apesar de dirigido apenas à população diabética e de não dispormos de outras informações, como dados demográficos e restante exame oftalmológico, este trabalho é pioneiro e inédito em Portugal.

Um rastreio é um processo diagnóstico simples, aplicado a uma população de risco, para detectar alterações que deverão ser investigadas e/ou tratadas posteriormente. Não é uma avaliação clínica completa mas um método para identificar pessoas em risco que irão requerer uma avaliação posterior mais detalhada. O desenvolvimento destes programas de rastreio permite o diagnóstico de outras situações clínicas que não só aquelas a que primeiramente se destinam. Tal é o caso dos nevus da coróide, que apesar de serem lesões benignas, que assim se mantêm na sua maioria, também carecem de vigilância.

Bibliografia

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS report no. 5. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1537-44
2. SUMICH P, MITCHELL P, WANG JJ.: Choroidal nevi in a white population: The blue mountains eye study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(5): 645-650
3. HUI C, WANG JJ, MITCHELL P, ISLAM FMA, WONG TY.: Prevalence and characteristics of choroidal nevi in an asian vs white population. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(3): 314-319
4. JONAS JB, YOU QS, XU L, WANG YX.: Choroidal nevi in adult Chinese. *Ophthalmology* 2008;115(6):1102-1102.e1
5. SINGH AD, KALYANI P, TOPHAM A.: Estimating the Risk of Malignant Transformation of a Choroidal Nevus. *Ophthalmology* 2005;112:1784 -1789
6. SHIELDS CL, FURUTA M, BERMAN EL, ZAHLER JD, HOBERMAN JD, DINH DH *et al.*: Choroidal Nevus Transformation Into Melanoma - Analysis of 2514 Consecutive Cases. *Arch Ophthalmol* 2009;127(8):981-987
7. CRISTÓVÃO LM, FARIA DE ABREU JR; CUNHA-VAZ JG.: Rastreamento de retinopatia diabética, na região centro de Portugal. *Exp. Ophthalmol* 2006; 32(1): 1-5
8. NAUMANN GOH, HELLNER K, NAUMANN LR.: Pigmented nevi of the choroid: clinical study of secondary changes in the overlying tissues. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971;75:110-123
9. YOU QS, XU L, JONAS JD, WANG S, YOUNG H.: Change of choroidal nevi during five years follow-up. The Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2009, October 12. Published on-line (doi: 10.1136/bjo.2009.165720)
10. http://www.snec.com.sg/news/press_12082004.asp. Acedida em 29 Outubro 2009
11. GOMEZ-ULLA F, FERNANDEZ MI, GONZALEZ F, REY P, RODRIGUEZ M, RODRIGUEZ-CID MJ *et al.*: Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002; 25 (8): 1384-1389