



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO PARÁ
PRÓ-REITORA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

ANA FLAVIA CARDOSO LUZ
CAROLINA FERREIRA ALVES

**O PARADIGMA DA EFICÁCIA DA QUIMIOTERAPIA EM ASSOCIAÇÃO
COM DIFERENTES TRATAMENTOS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DO
RETINOBLASTOMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

BELÉM-PA
2025

ANA FLAVIA CARDOSO LUZ
CAROLINA FERREIRA ALVES

**O PARADIGMA DA EFICÁCIA DA QUIMIOTERAPIA EM ASSOCIAÇÃO
COM DIFERENTES TRATAMENTOS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DO
RETINOBLASTOMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário do
Estado do Pará como requisito parcial
para conclusão da graduação em
Medicina.

Orientador(a): Prof.^a Msc. Tanise Nazaré
Maia Costa.

Coorientador(a): Esp. Rita Helena
Vallinoto Araújo.

BELÉM-PA
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

L979p Luz, Ana Flavia Cardoso.

O paradigma da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma: uma revisão sistemática da literatura / Ana Flavia Cardoso Luz, Carolina Ferreira Alves. — Belém, 2024.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Bacharelado em Medicina, Belém, 2024.

Orientadora: Profa. Ma. Tanise Nazaré Maia Costa. Coorientadora:
Profa. Rita Helena Vallinoto Araújo.

1. Retinoblastoma – Tratamento. 2. Quimioterapia. 3. Olhos – Doença. I. Alves, Carolina Ferreira. II. Costa, Tanise Nazaré Maia (orient.). III. Araújo, Rita Helena Vallinoto (coorient.). IV. Título.

CDD 617.7

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO PARÁ
PRÓ-REITORA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

ANA FLAVIA CARDOSO LUZ
CAROLINA FERREIRA ALVES

**O PARADIGMA DA EFICÁCIA DA QUIMIOTERAPIA EM ASSOCIAÇÃO
COM DIFERENTES TRATAMENTOS ADJUVANTES NO TRATAMENTO DO
RETINOBLASTOMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário do
Estado do Pará como requisito parcial
para conclusão da graduação em
Medicina.

Orientador(a): Prof.^a Msc. Tanise Nazaré
Maia Costa.

Coorientador(a): Esp. Rita Helena
Vallinoto Araújo.

Aprovado em: ___/___/____

COMISSÃO JULGADORA

Prof.^a Msc. Carolina Trindade Pinto da Silva – Centro Universitário do Estado
do Pará – CESUPA.

Prof.^a Msc. Maiana Darwich Mendes Guerreiro – Centro Universitário do Estado
do Pará – CESUPA.

R3 de Oftalmologia Igor Jordan Barbosa Coutinho – Universidade Federal do
Pará – UFPA.

“Dedicamos esse trabalho a Deus, que nos presenteou com força e perseverança para concluir essa etapa e à nossa família que sempre esteve ao nosso lado nos apoiando.”

Ana Flávia Cardoso Luz & Carolina Ferreira Alves.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sem Ele nada seria possível.

À minha família, meu alicerce, que sempre me apoiaram nessa jornada: agradeço ao meu pai Sávio Luz que sempre me incentivou a estudar e me possibilitou realizar esse sonho com seu suporte incondicional; à minha mãe, Ana Luz, pelo apoio, paciência e suporte durante essa caminhada; aos meus avôs Dilamar e Francisco Luz por serem incansáveis em me apoiar nesse sonho e que me incentivam e me inspiram a ser uma profissional competente para atendê-los.

Agradeço às minhas irmãs Anna Carolina e Anna Carla Antunes por me darem força e me acompanharem nesta caminhada; aos meus sobrinhos Ana Livia, João Pedro e Francisco Luz que iluminam a minha vida.

Ao meu namorado, Phillipe Leighton, pelo apoio, companheirismo, incentivo e compreensão durante essa jornada.

Agradeço também às minhas amigas Maira Martins, Jullyana Nascimento que foram verdadeiras companheiras e tornaram os seis anos de curso mais leves; aos meus amigos de fora da faculdade, Roger Roberto, Lorena Jennings, Ligia Machado e Indra Marques que me incentivaram mesmo de longe.

Agradeço à minha orientadora Dra. Tanise Maia e a coordenadora Dra. Rita Vallinoto que foram incansáveis em nos ajudar a construir esse trabalho. Agradeço aos professores da graduação que doaram seus conhecimentos e contribuíram para minha formação.

Por fim, agradeço a minha dupla, Carolina Alves, por sua amizade e parceria durante essa jornada, sendo grata por ter enfrentando comigo todos os obstáculos na construção deste trabalho.

Ana Flávia Cardoso Luz.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por me guiar em cada passo desta jornada. Agradeço à minha querida família, que sempre esteve ao meu lado. Ao meu pai, Carlos Alves, por seu suporte incondicional e por sempre acreditar em mim, sem você esse sonho não teria se tornado realidade. À minha mãe, Mônica Ferreira, por seu amor imensurável e por ser minha maior motivadora. À minha avó, Eliette Ferreira, por suas sábias orientações e carinho que sempre me acompanharam. Ao meu avô, Cristóvão de Melo, que não está mais entre nós, mas que deixou um legado de amor e ensinamentos que levarei para sempre no coração. À minha prima querida, Aimee Ferreira, por sua disposição em ajudar e por ser uma luz em momentos de dificuldade.

Agradeço aos meus amigos de fora da faculdade pela alegria e companheirismo, Ana Vitória Bacelar, Felipe Ari, Marcelle Lima, Giovana Carvalho, vocês sempre foram uma luz na minha vida. Agradeço também aos meus amigos da faculdade, Jullyana Nascimento, Maira Martins, Bruno Cruz e Aline Pingarilho, a companhia de vocês tornou essa jornada algo que sempre levarei em meu coração.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Tanise Maia e coorientadora Dra. Rita Vallinoto que foram incansáveis em nos ajudar a construir esse trabalho.

Agradeço aos professores da graduação que doaram seus conhecimentos e contribuíram para minha formação.

Por fim, agradeço a minha dupla, Ana Flávia Luz, por sua amizade e parceria durante essa jornada, sendo grata por ter enfrentando comigo todos os obstáculos na construção deste trabalho.

Carolina Ferreira Alves.

RESUMO

O tratamento do retinoblastoma, o tumor ocular maligno mais comum em crianças, evoluiu consideravelmente com a combinação de quimioterapia e tratamentos adjuvantes. Esta pesquisa realizou uma revisão sistemática da literatura com o afã de analisar a eficácia da quimioterapia associada a diferentes terapias adjuvantes, como termoterapia, crioterapia e imunoterapia, no controle do retinoblastoma. Nesse sentido, através de uma estratégia de busca abrangente em bases de dados eletrônicas como Scielo Brasil, PubMed e Google Acadêmico Web of Science e na base do Periódicos Capes, foram identificados e selecionados 16 estudos relevantes publicados entre 1988 e 2024. Ademais, os critérios de inclusão foram rigorosamente aplicados, como data de publicação, linguagem em inglês ou português, publicação datada nos últimos 34 anos - contemplando o tema deste trabalho -, a fim de garantir a relevância dos artigos selecionados. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: inicialmente, com a leitura dos títulos e resumos, e, posteriormente, com a avaliação completa dos textos para verificar a elegibilidade com base nos critérios estabelecidos. Outrossim, a análise qualitativa e quantitativa dos dados extraídos revelou padrões e tendências sobre a eficácia dessas combinações terapêuticas. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada utilizando ferramentas padronizadas, como a escala Newcastle-Ottawa para estudos observacionais. Nesse contexto, os resultados indicaram que a integração da quimioterapia com tratamentos adjuvantes melhorou sobremaneira os desfechos clínicos, promovendo maior preservação da visão e redução das taxas de recidiva. Com efeito, a variabilidade na resposta ao tratamento e a necessidade de uma abordagem individualizada foram destacadas como fatores fundamentais para o sucesso terapêutico. Logo, esta revisão sistemática reforçou a importância de uma abordagem multimodal e contínua na pesquisa para aprimorar as estratégias terapêuticas no tratamento do retinoblastoma, apontando, para a necessidade de investigações futuras que possam consolidar e inovar as práticas clínicas neste campo.

Palavras-Chave: Retinoblastoma; Quimioterapia; Tratamentos Adjuvantes; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

The treatment of retinoblastoma, the most common malignant eye tumor in children, has considerably evolved with the combination of chemotherapy and adjuvant treatments. This study conducted a systematic literature review to analyze the effectiveness of chemotherapy associated with different adjuvant therapies, such as thermotherapy, cryotherapy, and immunotherapy, in controlling retinoblastoma. Through a comprehensive search strategy in electronic databases such as Scielo Brasil, PubMed, Google Scholar, Web of Science, and the Capes Journals Portal, 16 relevant studies published between 1988 and 2024 were identified and selected. The inclusion criteria, such as publication date, language (English or Portuguese), and relevance to the theme of this work, were rigorously applied to ensure the relevance of the selected articles. The selection of studies was carried out in two stages: initially, by reading the titles and abstracts, and then by fully evaluating the texts to verify their eligibility based on the established criteria. The qualitative and quantitative analysis of the extracted data revealed patterns and trends regarding the effectiveness of these therapeutic combinations. The methodological quality of the selected studies was evaluated using standardized tools, such as the Newcastle-Ottawa scale for observational studies. The results indicated that integrating chemotherapy with adjuvant treatments significantly improved clinical outcomes, promoting better vision preservation and reducing recurrence rates. However, variability in treatment response and the need for an individualized approach were highlighted as fundamental factors for therapeutic success. This systematic review reinforced the importance of a multimodal approach and continuous research to improve therapeutic strategies in the treatment of retinoblastoma, pointing to the need for future investigations that can consolidate and innovate clinical practices in this field.

Keywords: Retinoblastoma; Chemotherapy; Adjuvant Treatments; Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma dos Métodos de Pesquisa Empregados.....	35
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Apresentação de publicações científicas acerca da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma com nomes dos autores, anos de publicações, nomes das revistas, abordagens metodológicas e principais achados.....	37
Tabela 2 - Discussão sobre o Comparativo da Eficácia da Quimioterapia Associada a Tratamentos Adjuvantes no Retinoblastoma em Diferentes Estudo.....	64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	14
3. PROBLEMÁTICA	15
4. OBJETIVOS	16
4.1. Objetivo Geral	16
4.2. Objetivos Específicos	16
5. REFERENCIAL TEÓRICO	17
5.1. Introdução ao Retinoblastoma	17
5.2. História do Tratamento do Retinoblastoma	18
5.3. Eficácia dos Tratamentos do Retinoblastoma	20
5.4. Tratamentos Adjuvantes no Controle do Retinoblastoma	22
5.5. Termoterapia e Crioterapia como Tratamentos Adjuvantes	24
5.6. Imunoterapia no Tratamento do Retinoblastoma	26
5.7. Implicações Clínicas e Perspectivas no Tratamento do Retinoblastoma	28
6. MATERIAIS E MÉTODOS	31
6.1. Coleta de informações	31
6.2. Estratégia de busca	32
6.3. Critério de inclusão e exclusão	32
6.4. Descritores	33
6.5. Benefícios	33
6.6. Limitações	34
7. RESULTADOS	35
8. DISCUSSÃO	64
8.1. A Eficácia da Quimioterapia Como Parte do Tratamento do Retinoblastoma	64
8.2. Resultados Clínicos Relacionados à Sobrevida, Controle Tumoral e Preservação Visual em Pacientes com Retinoblastoma Tratados com Quimioterapia	65
8.3. Os Tratamentos Adjuvantes em Concomitância com a Quimioterapia no Controle do Retinoblastoma	68
9. CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS	72

1. INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é uma neoplasia ocular pediátrica originada das células da retina em desenvolvimento. É o tumor intraocular primário mais comum em crianças no mundo, em âmbito epidemiológico global, representa aproximadamente 3% de todos os tumores pediátricos e 11% dos tumores intraoculares em geral.¹ Este câncer ocular pode se apresentar de forma unilateral ou bilateral, e sua incidência é influenciada por fatores genéticos, com cerca de 40% dos casos ocorrendo em indivíduos com predisposição genética herdada.²

Ao longo das últimas décadas, avanços significativos têm sido feitos no diagnóstico e tratamento do retinoblastoma, resultando em melhorias substanciais nas taxas de sobrevida e preservação visual para os pacientes afetados, por isso a abordagem terapêutica para o retinoblastoma é complexa e envolve uma combinação de modalidades de tratamento, incluindo quimioterapia, radioterapia, terapia local e enucleação.³

Nesse ínterim, a quimioterapia tem desempenhado um papel fundamental no tratamento do retinoblastoma, tanto como terapia primária quanto como parte de regimes de tratamento multimodal. Ademais, agentes quimioterápicos como carboplatina, vincristina, etoposídeo e ciclofosfamida têm sido amplamente utilizados com sucesso no controle do tumor, contudo, a eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma ainda é objeto de debate e investigação.^{4,5} A exemplo disso, uma pesquisa recente avaliou os resultados de quimioterapia intravenosa em pacientes com retinoblastoma, no qual os autores relataram taxas impressionantes de regressão tumoral e controle da doença em uma grande proporção de pacientes tratados com quimioterapia como terapia primária ou adjuvante. Ademais, a quimioterapia foi associada a uma redução significativa no tamanho tumoral e melhoria na sobrevida global em pacientes com retinoblastoma avançado.⁶

Adicionalmente à quimioterapia, outros tratamentos adjuvantes têm sido investigados como parte do manejo do retinoblastoma, tais como as terapias locais, que incluem a termoterapia e crioterapia, e que têm sido utilizada para tratar tumores intraoculares pequenos ou focais, muitas vezes em combinação com quimioterapia

sistêmica.⁴ Outrossim, estudos pré-clínicos sugerem que a combinação de terapia local com quimioterapia pode ter efeitos sinérgicos no controle do tumor e na preservação da função ocular.² Da mesma forma, a terapia sistêmica, como a imunoterapia, tem emergido como uma estratégia promissora para o tratamento do retinoblastoma, pois a imunoterapia tem como alvo especificamente as células tumorais, estimulando o sistema imunológico do paciente a reconhecer e destruir o câncer.⁷ Além disso, estudos pré-clínicos e clínicos estão investigando o potencial da imunoterapia como terapia adjuvante à quimioterapia no tratamento do retinoblastoma, com resultados preliminares encorajadores.⁸

Em vista disso, a quimioterapia desempenha um papel central no tratamento do retinoblastoma, demonstrando eficácia significativa no controle tumoral e na melhoria dos resultados clínicos. No entanto, ainda é importante reconhecer os potenciais efeitos adversos associados à quimioterapia e explorar estratégias para minimizar sua toxicidade. Além disso, o papel dos tratamentos adjuvantes em combinação com quimioterapia no manejo do retinoblastoma, cerne deste trabalho, continua sendo uma área de investigação ativa, com potencial para melhorar ainda mais os resultados clínicos e funcionais para pacientes afetados pela doença, bem como servir como guia para futuros profissionais de saúde que precisem de mais discernimentos neste campo.

Por fim, os objetivos centrais deste estudo consistem em compilar e discutir as evidências disponíveis na literatura científica em um panorama temporal sobre a quimioterapia como pilar do tratamento do retinoblastoma e suas interações com terapias adjuvantes. Por conseguinte, ao se aprofundar sobre a eficácia da quimioterapia em associação às demais terapias adjuvantes, locais e sistêmicas, este trabalho avaliará o prognóstico dos pacientes submetidos a tais intervenções, relacionando esses resultados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual. Este estudo, então, pretende oferecer uma contextualização abrangente da situação atual no tratamento do retinoblastoma, promovendo um diálogo entre a teoria e a prática clínica. Dessa forma, almeja-se não apenas contribuir para a literatura científica existente, mas também oferecer subsídios para a prática clínica e futuras pesquisas nesta relevante área da saúde infantil.

2. JUSTIFICATIVA

O retinoblastoma é um tumor maligno que se origina nas células da retina, predominantemente em crianças com menos de cinco anos de idade, sendo a neoplasia ocular mais comum nesta faixa etária.¹ Ademais, a sobrevivência dos pacientes com retinoblastoma aumentou significativamente nas últimas décadas devido aos avanços no diagnóstico precoce e nas abordagens terapêuticas, particularmente a quimioterapia. No entanto, apesar da quimioterapia ter sido utilizada como tratamento primário para retinoblastoma, visando reduzir o tamanho tumoral, controlar a disseminação da doença e preservar a visão, a combinação desta com tratamentos adjuvantes oferece uma abordagem mais holística e personalizada para o manejo do retinoblastoma.

A literatura sugere que a terapia combinada pode não apenas melhorar os resultados clínicos, mas também reduzir a incidência de efeitos adversos graves.⁹ Portanto, essa abordagem integrada é crucial para maximizar os benefícios terapêuticos, enquanto minimiza os riscos, especialmente em uma população tão vulnerável como a pediátrica. O tratamento do retinoblastoma exige uma abordagem multifacetada que considere tanto a eficácia quanto a segurança dos tratamentos. Por isso, esta revisão da literatura verifica a existência da necessidade de pesquisas contínuas e ensaios clínicos rigorosos para validar e refinar essas abordagens terapêuticas, garantindo que os pacientes recebam os melhores cuidados possíveis baseados em evidências científicas robustas.

Com efeito, este estudo se justifica e fundamenta na necessidade de consolidar e analisar as evidências sobre a eficácia da quimioterapia em combinação com diferentes tratamentos adjuvantes no manejo do retinoblastoma, visando, não apenas, identificar os principais estudos e avaliar os resultados clínicos, e o papel dos tratamentos adjuvantes. Logo, fornecendo uma análise abrangente e sistemática da literatura, e contribuindo para a melhoria das práticas clínicas e dos resultados para pacientes com retinoblastoma, além de promover uma abordagem terapêutica mais eficaz e segura.

3. PROBLEMÁTICA

A problemática central deste estudo reside na complexidade e nas variáveis envolvidas no tratamento do retinoblastoma, um tumor ocular maligno que afeta predominantemente crianças pequenas.¹ O retinoblastoma, se não tratado adequadamente, pode levar à perda da visão, disseminação para outras partes do corpo e até à morte.¹¹ Embora a quimioterapia tenha se mostrado eficaz na redução tumoral e na melhoria da sobrevida, há uma lacuna significativa no conhecimento sobre a otimização de sua eficácia quando combinada com tratamentos adjuvantes, como a terapia local (termoterapia, crioterapia) e a terapia sistêmica (imunoterapia).

Ademais, a eficácia da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma é amplamente reconhecida; no entanto, os efeitos adversos associados ao tratamento quimioterápico, como mielossupressão, nefrotoxicidade e neuropatia, representam um desafio significativo, especialmente em pacientes pediátricos. De forma análoga, a heterogeneidade das respostas ao tratamento e a variabilidade nos protocolos utilizados tornam difícil estabelecer um padrão de cuidado universalmente aceito, visto que a necessidade de preservar a visão, controlar o crescimento tumoral e minimizar os efeitos adversos coloca os médicos diante de um dilema terapêutico complexo. Por essa razão, os tratamentos adjuvantes surgiram como uma opção promissora para potencializar os efeitos da quimioterapia, mas seu papel ainda é objeto de debate.

Portanto, a literatura atual não oferece consenso sobre os protocolos de combinação ideais, nem sobre a sequência de administração dos tratamentos. Assim, a problemática abordada neste estudo se concentra na necessidade de identificar, através de uma revisão sistemática da literatura, os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma, avaliar os resultados clínicos em termos de sobrevida, controle tumoral e preservação visual, e analisar o papel dos tratamentos adjuvantes combinados com a quimioterapia. Nesse sentido, tem-se como objetivo fornecer uma base científica sólida que possa orientar futuras pesquisas e aprimorar as estratégias terapêuticas para o tratamento do retinoblastoma, beneficiando diretamente os pacientes e os profissionais de saúde envolvidos no manejo desta complexa condição.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Analisar e sintetizar as evidências disponíveis na literatura científica sobre a eficácia da quimioterapia em combinação com diferentes tratamentos adjuvantes no manejo do retinoblastoma.

4.2. Objetivos Específicos

- Identificar os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do retinoblastoma.
- Avaliar o prognóstico de pacientes com retinoblastoma tratados com quimioterapia, relacionando esses resultados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual.
- Analisar os estudos científicos sobre o papel dos tratamentos adjuvantes, como terapia local (ex: termoterapia, crioterapia) e terapia sistêmica (ex: imunoterapia), em combinação com a quimioterapia no controle do retinoblastoma.

5. REFERENCIAL TEÓRICO

5.1. Introdução ao Retinoblastoma

O retinoblastoma é o tumor ocular maligno mais comum na infância, representando uma significativa preocupação de saúde pública devido à sua incidência e às graves consequências caso não seja tratado adequadamente. Este tumor se origina nas células da retina, a camada sensível à luz localizada na parte posterior do olho, e pode se manifestar de forma unilateral ou bilateral. Sua incidência global do retinoblastoma é estimada em cerca de 1 em 15.000 a 18.000 nascidos vivos, com uma variação conforme a região geográfica.¹ O diagnóstico precoce do retinoblastoma é essencial para aumentar as chances de cura e minimizar as sequelas visuais e sistêmicas, contudo, desafios significativos persistem, particularmente em regiões com acesso limitado a serviços oftalmológicos especializados. Nesse aspecto, a detecção do retinoblastoma geralmente ocorre através do reflexo pupilar branco (leucocoria) observado em fotografias ou exames oftalmológicos de rotina, além de estrabismo, dor ocular e inflamação em estágios mais avançados.³

Historicamente, o tratamento do retinoblastoma passou por uma evolução significativa. Antes do advento da quimioterapia, as opções terapêuticas eram limitadas e frequentemente invasivas, como a enucleação (remoção do olho afetado). A introdução da quimioterapia sistêmica e local transformou o manejo do retinoblastoma, permitindo a preservação ocular em muitos casos e melhorando substancialmente as taxas de sobrevivência.⁵ Por isso, a quimioterapia desempenha um papel central no tratamento do retinoblastoma, tanto para reduzir o tumor primário quanto para tratar possíveis micrometástases. Ademais, protocolos quimioterápicos como o uso de carboplatina, vincristina e etoposídeo são amplamente utilizados e têm mostrado eficácia significativa na redução tumoral.² Paralelamente, a combinação de quimioterapia com tratamentos locais, como a crioterapia e a termoterapia, aumentou ainda mais as taxas de sucesso terapêutico. E além da quimioterapia tradicional, a terapia intra-arterial ganhou destaque, visto que este método envolve a administração direta de agentes quimioterápicos na artéria oftálmica, proporcionando altas concentrações do fármaco diretamente no tumor com menores efeitos sistêmicos.

Porém, a eficácia do tratamento do retinoblastoma não se limita apenas a quimioterapia, já que o uso de tratamentos adjuvantes, como a terapia focal (laser, crioterapia) e a terapia sistêmica (imunoterapia), têm sido investigado para melhorar os resultados clínicos. Com a imunoterapia, em particular, que emergiu como uma abordagem promissora, explorando a capacidade do sistema imunológico de combater células tumorais.⁷

A combinação de quimioterapia com terapias adjuvantes visa não apenas a erradicação do tumor, mas também a preservação da função visual e a minimização dos efeitos adversos. No entanto, apesar dos avanços, o tratamento do retinoblastoma continua desafiador, visto que a toxicidade da quimioterapia, os efeitos colaterais a longo prazo e a resistência tumoral ainda são problemas significativos.^{6,9} Logo, a implementação de programas de triagem e diagnóstico precoce é fundamental para melhorar os resultados de tratamento. Adicionalmente, iniciativas de saúde pública, como a educação sobre os sinais e sintomas do retinoblastoma e o treinamento de profissionais de saúde, são essenciais para detectar a doença em estágios iniciais, quando as chances de cura são maiores.⁴ Nesse contexto, o retinoblastoma, embora um desafio significativo no campo da oftalmologia pediátrica, tem visto melhorias notáveis em seu manejo devido aos avanços na quimioterapia e nas terapias adjuvantes, bem como com a pesquisa contínua e a colaboração internacional se otimizou o tratamento e garantiu que todas as crianças, independentemente de sua localização geográfica, tenham acesso aos melhores cuidados possíveis, de tal modo que o compromisso com a inovação terapêutica e a detecção precoce sempre permanecerá vital para enfrentar os desafios persistentes do retinoblastoma.⁸

5.2. História do Tratamento do Retinoblastoma

O tratamento do retinoblastoma, o tumor ocular maligno mais comum na infância, passou por uma evolução significativa ao longo das últimas décadas. Historicamente, a abordagem terapêutica era limitada e frequentemente invasiva, com a enucleação sendo a principal forma de tratamento, um procedimento, que envolve a remoção cirúrgica do olho afetado, visando prevenir a disseminação do tumor, mas resultava na perda irreversível da visão do olho afetado, contudo, com o avanço das

pesquisas e das técnicas médicas, novas abordagens menos invasivas e mais eficazes foram desenvolvidas.

A introdução da radioterapia foi um dos primeiros grandes avanços no tratamento do retinoblastoma, já que nos anos 1950 e 1960, a radioterapia externa se tornou uma opção viável, proporcionando controle local do tumor e preservação do olho em alguns casos. No entanto, o uso prolongado da radioterapia foi associado a sérios efeitos adversos, incluindo o desenvolvimento de tumores secundários e outras complicações a longo prazo. Portanto, a busca por tratamentos alternativos continuou.⁵ Assim, a quimioterapia emergiu como um componente essencial no tratamento do retinoblastoma a partir dos anos 1980. Inicialmente, a quimioterapia sistêmica foi utilizada principalmente para reduzir o tamanho do tumor antes da aplicação de tratamentos locais como a crioterapia e a termoterapia, ao passo que o uso de agentes quimioterápicos como carboplatina, vincristina e etoposídeo se mostrou eficaz na redução do volume tumoral, permitindo a aplicação de tratamentos locais menos invasivos e preservando a visão em muitos casos.¹

Uma evolução significativa no tratamento do retinoblastoma foi o desenvolvimento da quimioterapia intra-arterial, a qual foi introduzida na década de 2000, envolvendo a administração direta de agentes quimioterápicos na artéria oftálmica, proporcionando altas concentrações do fármaco diretamente no tumor com menores efeitos sistêmicos. Essa modalidade de quimioterapia é altamente eficaz, com altas taxas de resposta tumoral e preservação do globo ocular, além de um perfil de efeitos colaterais mais favorável em comparação com a quimioterapia sistêmica.¹⁰ Paralelamente ao avanço da quimioterapia, tratamentos adjuvantes também foram desenvolvidos para melhorar os resultados clínicos, tal como a terapia focal, que inclui a laserterapia e crioterapia, e é frequentemente utilizada em combinação com a quimioterapia para tratar tumores intraoculares pequenos ou remanescentes após a quimioterapia inicial. De forma análoga, a termoterapia transpupilar, que utiliza calor para destruir células tumorais, também se mostrou eficaz como tratamento adjuvante. Dessa maneira, a imunoterapia é uma das áreas mais promissoras em oncologia e começou a ser explorada no tratamento do retinoblastoma, pois utiliza o sistema imunológico do paciente para combater as células cancerígenas e tem o potencial de oferecer tratamentos mais específicos e menos tóxico, tendo crescente papel no

tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o retinoblastoma, destacando seu potencial para preservar a visão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.⁷

Assim, nas abordagens terapêuticas, o manejo do retinoblastoma também envolve a implementação de programas de triagem e diagnóstico precoce, pois detectar a doença em estágios iniciais é imperioso para aumentar as chances de cura e reduzir as complicações associadas ao tratamento. Concomitantemente, iniciativas de saúde pública, como campanhas de conscientização sobre os sinais e sintomas do retinoblastoma e o treinamento de profissionais de saúde, são essenciais para melhorar a detecção precoce e o manejo da doença.³ Da mesma forma, a terapia intensiva multimodal para o retinoblastoma extraocular mostrou que a combinação de quimioterapia, cirurgia e radioterapia pode ser eficaz para controlar a doença avançada, embora os efeitos adversos e as complicações a longo prazo permaneçam uma preocupação significativa. Nesse contexto, é notado que a busca por tratamentos mais seguros e eficazes continua a ser uma prioridade na pesquisa sobre o retinoblastoma ², pois o tratamento do retinoblastoma está em constante evolução, impulsionado pelos avanços na quimioterapia, nas terapias adjuvantes e nas abordagens de diagnóstico precoce.

Portanto, a combinação dessas estratégias terapêuticas oferece a melhor chance de cura e preservação da visão para crianças com retinoblastoma, todavia, os desafios persistem, incluindo a toxicidade dos tratamentos e a necessidade de acesso equitativo aos cuidados de saúde.⁴ A história do tratamento do retinoblastoma reflete um progresso notável na medicina oncológica, desde os dias de enucleação até as modernas técnicas de quimioterapia e imunoterapia. Ademais, a inovação contínua e a implementação de programas de saúde pública são fundamentais para garantir que todas as crianças diagnosticadas com retinoblastoma recebam o melhor tratamento possível, com o objetivo de curar a doença e preservar a visão sempre que possível.⁸

5.3. Eficácia dos Tratamentos do Retinoblastoma

A eficácia da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma tem sido amplamente estudada, resultando em protocolos que visam não apenas a eliminação

do tumor, mas também a preservação da visão e a minimização dos efeitos adversos.⁵ O regime quimioterápico padrão para retinoblastoma inclui agentes como carboplatina, etoposídeo e vincristina. Esses fármacos têm demonstrado eficácia na redução do volume tumoral, aumentando significativamente as taxas de preservação do globo ocular e da visão. Nesse âmbito, a literatura indica que a quimioterapia sistêmica, quando combinada com terapias locais, pode resultar em taxas de sobrevida superiores a 90% em casos de retinoblastoma intraocular.¹

Nos últimos anos, a quimioterapia intra-arterial emergiu como uma abordagem inovadora e tem mostrado resultados promissores, com altas taxas de controle tumoral e preservação do olho, além de menores efeitos colaterais sistêmicos. Nesse sentido, é conhecido que a quimioterapia intra-arterial não só proporciona um controle local eficaz do tumor, mas também minimiza os efeitos adversos frequentemente associados à quimioterapia sistêmica, como mielossupressão e toxicidade gastrointestinal.¹⁰ Destarte, a quimioterapia intravítrea, que consiste na injeção de agentes quimioterápicos diretamente no vítreo, tem sido utilizada para tratar focos vítreos, um desafio significativo no manejo do retinoblastoma. A modalidade intravítrea é eficaz na erradicação destes focos, possuindo um perfil de segurança aceitável, quando realizada por profissionais experientes.^{6,10} No entanto, a eficácia da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma não se limita apenas à redução do tamanho tumoral, visto que o impacto na sobrevida dos pacientes no controle da doença e na preservação visual é de extrema importância. Por isso, a quimioterapia, tanto sistêmica quanto intra-arterial, tem demonstrado ser eficaz na melhoria da sobrevida livre de doença e na preservação da função visual em muitos pacientes. Logo, a combinação de quimioterapia com tratamentos locais resultou em uma taxa significativa de preservação ocular e visual, evidenciando a importância de abordagens terapêuticas multimodais.⁶

A quimioterapia adjuvante, utilizada após a remoção cirúrgica do tumor ou após tratamentos locais, também têm mostrado benefícios. Assim, em casos de retinoblastoma extraocular, no qual o tumor se propagou além do olho, a quimioterapia sistêmica intensiva é essencial para o controle da doença. Além disso, a terapia intensiva multimodal para o retinoblastoma extraocular demonstra que a combinação de quimioterapia com cirurgia e radioterapia pode ser eficaz no controle da doença avançada, apesar dos desafios associados aos efeitos adversos do tratamento.²

Ademais, os tratamentos adjuvantes desempenham um papel fundamental na maximização da eficácia da quimioterapia e na minimização dos danos ao tecido ocular saudável.

A crioterapia e a termoterapia são frequentemente utilizadas em combinação com a quimioterapia para tratar pequenos tumores residuais e sementes tumorais, tendo ambas as técnicas mostrado ser eficazes quando combinadas com a quimioterapia, proporcionando uma abordagem mais conservadora e menos invasiva.¹ Nesse contexto, a imunoterapia é uma área emergente de interesse no tratamento do retinoblastoma, sendo o potencial da imunoterapia em diversos tipos de câncer um foco de estudo frequente, no que se inclui os estudos acerca do retinoblastoma, onde se destaca a promessa de novas terapias que possam complementar ou substituir os tratamentos atuais.⁷ Além disso, a terapia genética, que envolve a correção de mutações genéticas específicas associadas ao retinoblastoma, já está sendo explorada como uma abordagem potencial para o futuro, pois a identificação de mutações no gene RB1, que desempenha um papel crucial na patogênese do retinoblastoma, abre portas para tratamentos mais direcionados e personalizados.^{1,4}

Logo, a quimioterapia continua a ser um componente essencial no tratamento do retinoblastoma, com avanços significativos na sua aplicação e na combinação com outras terapias adjuvantes, e esta evolução da eficácia das técnicas de tratamentos adjuvantes oferece esperança para melhores resultados clínicos e qualidade de vida para os pacientes.⁴

5.4. Tratamentos Adjuvantes no Controle do Retinoblastoma

Os tratamentos adjuvantes desempenham um papel importante no manejo do retinoblastoma, complementando a eficácia da quimioterapia e contribuindo para o controle tumoral, a preservação da visão e a redução de efeitos adversos, por isso a integração de terapias locais e sistêmicas oferece uma abordagem multidimensional

que tem se mostrado fundamental para melhorar os desfechos clínicos em pacientes pediátricos com retinoblastoma.¹

A termoterapia é uma das principais formas de tratamento adjuvante utilizada no controle do retinoblastoma, pois envolve o uso de calor para destruir as células tumorais e é frequentemente empregada em combinação com a quimioterapia. Esse método pode ser particularmente eficaz em casos de tumores intraoculares pequenos ou médios.¹¹ Dessa forma, quando associada à quimioterapia, pode melhorar a taxa de controle local do tumor, reduzindo a necessidade de enucleação e preservando a visão.³ Analogamente, a crioterapia, que utiliza baixas temperaturas para induzir a necrose das células tumorais, é outro tratamento adjuvante amplamente utilizado, pois é indicado principalmente para tumores pequenos localizados na periferia da retina, bem como tem a vantagem de ser um procedimento minimamente invasivo que pode ser repetido várias vezes, se necessário. Ainda, a combinação de crioterapia com quimioterapia sistêmica mostrou resultados promissores, ao aumentar a eficácia do tratamento e reduzindo o risco de recorrência local.⁵

Em concomitância com as terapias locais, a radioterapia continua a ser uma opção adjuvante importante, especialmente em casos de retinoblastoma avançado ou com envolvimento extraocular. Também conhecida como radioterapia de placa, ou braquiterapia, se trata de uma técnica que permite a administração de altas doses de radiação diretamente no tumor, minimizando a exposição dos tecidos saudáveis circundantes. Adicionalmente, a sua eficácia é bem documentada na literatura, e seu uso combinado com quimioterapia pode aumentar significativamente as taxas de controle tumoral.² Por outro lado, a terapia sistêmica, incluindo a imunoterapia, está emergindo como um complemento valioso à quimioterapia conforme já citado anteriormente, visto que a imunoterapia não apenas melhora os desfechos clínicos, mas também reduz a carga de efeitos adversos associados à quimioterapia convencional.⁷

Enquanto a quimioterapia intra-arterial por se tratar de uma técnica que permite a administração de agentes quimioterápicos, diretamente na artéria oftálmica, com menor toxicidade sistêmica, tem se mostrado eficaz na indução de remissão em casos de retinoblastoma intraocular avançado, sobretudo, quando combinada com outras terapias locais como a termoterapia e a crioterapia, que podem melhorar significativamente os resultados de controle tumoral e preservar a função visual.¹⁰

Paralelamente, a quimioterapia intravítrea, outra abordagem direcionada, é utilizada para tratar formas de disseminação tumoral dentro do olho que pode ser resistente a outros tratamentos, pois permite a entrega direta do fármaco ao humor vítreo, aumentando a eficácia local e reduzindo os efeitos sistêmicos. Por conseguinte, quando combinada com quimioterapia sistêmica e outras terapias locais, pode melhorar as taxas de controle tumorais e contribuir para a preservação da visão.⁹ Além disso, o papel dos tratamentos adjuvantes na gestão do retinoblastoma vai além do controle tumoral, e são fundamentais para a preservação da visão e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, através da integração de múltiplas modalidades terapêuticas, permitindo uma abordagem personalizada, adaptada às características específicas de cada caso, aumentando a probabilidade de sucesso terapêutico.¹¹ Destarte, o desenvolvimento contínuo e a otimização de tratamentos adjuvantes são essenciais para o avanço do manejo do retinoblastoma, principalmente através da pesquisa de novos agentes terapêuticos e de técnicas de administração em andamento, visando melhorar ainda mais os resultados para os pacientes.⁴

Portanto, os tratamentos adjuvantes desempenham um papel vital no controle do retinoblastoma, complementando a quimioterapia e proporcionando uma abordagem de tratamento mais completa e eficaz, pois esta combinação de terapias locais, como a termoterapia e a crioterapia, com terapias sistêmicas, incluindo a imunoterapia e a quimioterapia intra-arterial e intravítrea, oferece uma estratégia multifacetada que maximiza o controle tumoral e a preservação da visão, ao mesmo tempo em que minimiza os efeitos adversos.⁹

5.5. Termoterapia e Crioterapia como Tratamentos Adjuvantes

A abordagem terapêutica do retinoblastoma incorpora uma variedade de tratamentos adjuvantes que potencializam a eficácia da quimioterapia e minimizam seus efeitos adversos, e, dentre esses tratamentos, a termoterapia e a crioterapia se destacam como métodos locais essenciais para o controle tumoral e a preservação visual, na qual a termoterapia, também conhecida como termoterapia transpupilar (TTT), utiliza a aplicação de calor, através de laser infravermelho, para destruir células tumorais. Trata-se de um procedimento particularmente eficaz para tumores de

pequeno e médio porte, especialmente quando localizados na retina central ou periférica, a qual pode ser combinada de forma eficaz com a quimioterapia, aumentando a taxa de controle local do tumor e reduzindo a necessidade de intervenções mais radicais, como a enucleação, além de uma possível combinação que permite a utilização de doses menores de quimioterápicos, o que diminui a toxicidade sistêmica e os efeitos colaterais associados.¹ Desse modo, a eficácia da termoterapia como adjuvante observada em associação com a quimioterapia exibiu taxas mais altas de controle tumoral, com menor incidência de recorrência local e, ainda, proporciona uma abordagem focada que preserva o tecido retinal saudável, contribuindo para melhores resultados visuais.⁵

Paralelamente, a crioterapia, que envolve o uso de temperaturas extremamente baixas para induzir necrose nas células tumorais, têm se mostrado uma técnica adjuvante crucial no manejo do retinoblastoma, a qual é indicada principalmente para tumores pequenos localizados na periferia da retina, e sendo altamente eficaz na erradicação de lesões satélites e na prevenção da disseminação tumoral intraocular, que quando combinada com quimioterapia sistêmica, otimiza substancialmente os resultados de tratamento, oferecendo uma abordagem complementar que maximiza o controle local e minimiza a progressão da doença.³

A crioterapia é valorizada por sua capacidade de ser repetida conforme necessário, o que é particularmente útil em casos de tumores que não respondem completamente ao tratamento inicial, pois a aplicação sequencial de crioterapia e quimioterapia pode resultar em um controle mais duradouro da doença, reduzindo a necessidade de procedimentos mais invasivos e preservando a estrutura e função ocular.³ Ademais, o papel sinérgico da termoterapia e da crioterapia no tratamento do retinoblastoma é bem documentado na literatura, pois tem demonstrado aumentar a eficácia da quimioterapia, não apenas através da destruição direta das células tumorais, mas também por facilitar a penetração dos quimioterápicos nas áreas tratadas, o que é particularmente importante em casos de tumores com características refratárias ou em situações onde a disseminação intraocular torna o controle mais desafiador³. De acordo com Ramírez-Ortiz *et al.*⁶ (2017), tal fato é apontado como uma combinação de métodos como a termoterapia e a crioterapia com quimioterapia sistêmica que resulta em melhores taxas de sobrevivência e preservação visual, sugerindo que essas combinações terapêuticas permitem um tratamento mais

completo e direcionado, o que se adapta às necessidades específicas de cada paciente. Além disso, outro aspecto relevante é a aplicação dessas terapias no contexto de quimioterapia intra-arterial e intravítrea, cuja a combinação desta técnica com termoterapia ou crioterapia pode potencializar ainda mais os efeitos antitumorais, oferecendo uma abordagem terapêutica robusta para casos avançados ou resistentes.¹⁰

Nesse contexto, a quimioterapia intravítrea se beneficia igualmente da combinação com terapias locais, sobretudo com a aplicação concomitante de termoterapia ou crioterapia que assegura a eliminação completa das células neoplásicas remanescentes. Trata-se, portanto, de um método integrado para a melhora da taxa de controle tumoral e contribui para a preservação da visão.⁹

Ademais, a integração dessas terapias adjuvantes com a quimioterapia representa um avanço significativo no tratamento do retinoblastoma, permitindo uma abordagem mais eficaz e menos invasiva. Nesse sentido, a termoterapia e a crioterapia, como tratamentos adjuvantes, desempenham um papel essencial no controle do retinoblastoma, complementando a eficácia da quimioterapia e contribuindo para melhores resultados clínicos, bem como a combinação dessas terapias locais com quimioterapia sistêmica ou direcionada oferece uma estratégia multifacetada que maximiza o controle tumoral, preserva a visão e minimiza os efeitos adversos nos pacientes portadores desta mazela.

5.6. Imunoterapia no Tratamento do Retinoblastoma

A imunoterapia tem emergido como uma abordagem promissora no tratamento do retinoblastoma, se destacando como um complemento valioso à quimioterapia, já que este tipo de terapia aproveita o sistema imunológico do paciente para reconhecer e atacar células tumorais, oferecendo uma alternativa menos invasiva e potencialmente menos tóxica em comparação aos tratamentos convencionais, o que, em combinação com a quimioterapia, tem mostrado potencial significativo para melhorar os resultados clínicos, incluindo a sobrevida, o controle tumoral e a preservação visual.⁹ Assim, a base teórica da imunoterapia no retinoblastoma reside na capacidade do sistema imunológico de identificar células malignas através de

antígenos tumorais específicos, visto que, com o uso de várias formas de imunoterapia, incluindo vacinas tumorais, anticorpos monoclonais e inibidores de checkpoint imunológico essas abordagens têm o potencial de aumentar a resposta imune contra as células tumorais, proporcionando uma estratégia terapêutica adicional para combater a doença.⁷ Por isso, os anticorpos monoclonais, como o bevacizumabe, têm sido estudados em combinação com a quimioterapia no tratamento do retinoblastoma, assim como o bevacizumabe é um anticorpo que se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), impedindo a angiogênese, um processo crítico para o crescimento tumoral, o que reduz a vascularização tumoral e melhorar a eficácia da quimioterapia, resultando em melhor controle tumoral e preservação da visão.⁸

Ademais, as vacinas tumorais, além dos anticorpos monoclonais, também têm sido exploradas, pois são desenvolvidas para estimular uma resposta imune específica contra antígenos presentes nas células de retinoblastoma, podendo inclusive induzir uma resposta imune duradoura, oferecendo uma defesa contínua contra a recidiva tumoral, já que a vacinação também é eficaz quando combinada com quimioterapia, ajudando a erradicar células tumorais remanescentes após o tratamento inicial.¹ Dessa forma, também se pode destacar os inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4, que têm mostrado potencial no tratamento do retinoblastoma, pois esses agentes bloqueiam as vias inibitórias que as células tumorais utilizam para escapar da resposta imune, permitindo uma ativação mais robusta das células T contra o tumor. Logo, a combinação de inibidores de checkpoint com quimioterapia pode potencializar a resposta antitumoral, oferecendo uma abordagem sinérgica para o tratamento do retinoblastoma.⁹

Dessa forma, os benefícios da imunoterapia no tratamento do retinoblastoma são evidentes, mas também é essencial considerar os possíveis efeitos adversos, já que, embora geralmente menos tóxica que a quimioterapia tradicional, a imunoterapia pode causar efeitos colaterais imunomediados, como inflamação ocular e reações autoimunes, por isso o monitoramento cuidadoso e manejo adequado desses efeitos são essenciais para maximizar os benefícios terapêuticos enquanto se minimizam os riscos para o paciente.⁶

Nesse contexto, considera-se que a combinação de imunoterapia com quimioterapia não apenas potencializa a eficácia antitumoral, mas também permite uma abordagem mais personalizada ao tratamento do retinoblastoma, visto que a identificação de biomarcadores específicos pode ajudar a selecionar pacientes que mais provavelmente se beneficiarão da imunoterapia, aumentando a precisão e a eficácia do tratamento. Tal qual se observa na expressão de PD-L1 em células de retinoblastoma, pontuada como um provável biomarcador para a resposta a inibidores de checkpoint, sugere-se que a personalização do tratamento pode melhorar significativamente os resultados clínicos.³ Além disso, a imunoterapia pode desempenhar um papel importante na prevenção da recidiva tumoral, já que o retinoblastoma pode recidivar após tratamento inicial, especialmente em casos avançados, e a imunoterapia pode oferecer uma vigilância contínua contra a recidiva, mantendo uma resposta imune ativa contra células tumorais que possam ressurgir. Logo, correspondendo a uma abordagem particularmente útil em pacientes com alto risco de recidiva e proporcionando uma camada adicional de proteção.¹⁰

Portanto, a imunoterapia representa um avanço promissor no tratamento do retinoblastoma, oferecendo uma abordagem complementar à quimioterapia que pode melhorar significativamente os resultados clínicos, e que tem o potencial de aumentar a sobrevida e controlar o tumor de forma mais eficaz. Todavia, são necessários mais estudos para compreender plenamente os benefícios e desafios da imunoterapia, os dados atuais indicam que esta abordagem pode transformar o paradigma de tratamento do retinoblastoma, oferecendo novas esperanças para os pacientes e suas famílias ⁵.

5.7. Implicações Clínicas e Perspectivas no Tratamento do Retinoblastoma

As implicações clínicas e as perspectivas futuras no tratamento desta patologia são vastas e promissoras. Logo, é de fundamental importância para melhorar os desfechos clínicos de pacientes pediátricos afetados por este tipo de câncer ocular, que é o mais comum na infância. Disto isso, a quimioterapia tem sido uma peça central no manejo do retinoblastoma, especialmente na sua capacidade de reduzir o tamanho tumoral, permitindo a posterior aplicação de terapias locais mais específicas e menos

invasivas.¹ Conforme o que é relatado clinicamente por Dunkel *et al.*², que ilustraram a eficácia da terapia multimodal intensiva no tratamento de retinoblastomas extraoculares, destacando que a combinação de quimioterapia com tratamentos locais e sistêmicos pode melhorar significativamente a taxa de sobrevida e o controle tumoral. Essa conclusão é ratificada por Akyüz *et al.*¹⁰ (2015), que relataram uma experiência positiva com a quimioterapia intra-arterial combinada com outras modalidades terapêuticas, resultando em um controle mais eficiente do tumor e menores taxas de efeitos adversos sistêmicos. Do mesmo modo, uma abordagem personalizada do tratamento também tem ganhado destaque clínico, pois, de acordo com Naseripour M. *et al.*⁹ (2022), há uma relevância ímpar na quimioterapia direcionada, que pode ser ajustada de acordo com as características moleculares do tumor, aumentando a eficácia do tratamento e minimizando os efeitos adversos. Logo, as implicações clínicas dessas estratégias são vastas, já que, há uma melhora significativa na taxa de sobrevida dos pacientes, indicando que a combinação de quimioterapia com tratamentos adjuvantes pode aumentar a taxa de sobrevida global em pacientes com retinoblastoma avançado, além disso, a preservação da visão, que é um objetivo crítico no tratamento do retinoblastoma, é substancialmente melhorada com essas abordagens combinadas. Em adição, a capacidade de se tratar o tumor de forma eficaz sem a necessidade de remoção do olho representa um avanço clínico significativo o qual permite uma melhor qualidade de vida para os pacientes.² Todavia, apesar dos avanços significativos, existem desafios que precisam ser abordados, tais como a variabilidade na resposta ao tratamento entre diferentes pacientes, devido a fatores genéticos e biológicos, exigindo uma abordagem personalizada e adaptativa, além dos custos associados a terapias combinadas e o acesso a essas tecnologias em diferentes regiões do mundo, que representam barreiras clínicas significativas.³

Em síntese, as perspectivas futuras no tratamento do retinoblastoma são promissoras, sobretudo com a integração de avanços na genética e na biotecnologia, que têm o potencial de transformar o manejo desta doença, permitindo uma abordagem cada vez mais personalizada, e adaptando o tratamento às necessidades específicas de cada paciente.³ Logo, as implicações clínicas da associação da quimioterapia com tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma são vastas e prometem melhorar significativamente os desfechos para pacientes pediátricos, assim como a combinação de quimioterapia com terapias locais e

sistêmicas, como imunoterapia, tem demonstrado ser eficaz na melhoria na preservação da visão e no controle tumoral, contudo a implementação bem-sucedida dessas abordagens requer um entendimento profundo das características individuais dos pacientes e uma coordenação cuidadosa entre diversos protocolos médicos.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. Coleta de informações

O presente trabalho teve como metodologia uma pesquisa de revisão sistemática de caráter integrativo e analítico de um conjunto de artigos relacionados aos objetivos geral e específicos, os quais foram obtidos através de uma busca nas bases do PubMed, Scopus, Science Direct, Scielo Brasil, Bireme, Google Acadêmico e Web of Science e Periódicos Capes, que mostram diversas publicações de fontes variadas. A coleta de informações nas bases de dados ocorreu entre os dias quinze de janeiro do ano de 2024 e o fim do mês de março do ano de 2024. A pesquisa nas bases de dados e a seleção das palavras descritoras utilizadas se orientaram por meio dos objetivos deste trabalho.

Ademais, o método utilizado para apresentar os resultados deste trabalho foi a de sumarizar os achados de forma narrativa, agrupando os estudos por temas e autores, tecendo uma discussão geral sobre o estado da arte do tratamento do retinoblastoma. Esta escolha se deu a fim de uma abordagem mais flexível e interpretativa dos resultados, contextualizando as descobertas e estabelecendo conexões entre os diferentes estudos analisados.

Adicionalmente, dos artigos incluídos, apenas aqueles que não se tratavam de uma revisão bibliográfica ou sistemática de literatura foram sujeitos ao método de avaliação de risco de viés. À vista disso, a ferramenta escolhida para este propósito foi a Escala de Newcastle-Ottawa, utilizada para avaliar a qualidade de estudos observacionais, especialmente estudos de coorte e casos-controle, baseando seus critérios em três categorias, sendo elas: seleção, comparabilidade e desfecho. Logo, o risco de viés dos estudos condizentes estará exposto nos resultados deste trabalho.

Por conseguinte, os estudos incluídos que se tratam de revisão sistemática e bibliográfica, por se basearem em uma síntese e compilação de vários estudos já publicados e não uma pesquisa com coleta e análise de dados própria, não passou por um processo de revisão por pares tradicional. No entanto, as revistas científicas em que foram publicados geralmente possuem um processo de revisão editorial para artigos de revisão, onde editores e especialistas da área avaliam a qualidade,

abrangência e relevância do artigo antes da publicação. Assim, ao analisar os demais trabalhos incluídos em busca de informações do número de revisores e se houve um sistema de verificação cruzada. Entretanto, apesar de não haver explicitamente essa informação nos trabalhos, é altamente provável que o processo tenha seguido o sistema de revisão por pares cega por ser o padrão para a maioria dos periódicos científicos de alto impacto em que esses trabalhos foram divulgados.

6.2. Estratégia de busca

Após o estabelecimento dos grupos de artigos que compõem esta pesquisa, foi estipulada a problemática a ser discutida por meio desta revisão sistemática, referente à análise dos estudos associando o tratamento quimioterápico e as terapias adjuvantes no retinoblastoma, por conseguinte, os benefícios que sua associação corrobora para o prognóstico dos pacientes, assim, formulando seus objetivos (geral e específicos). Em seguida, foram elencadas as palavras descritoras que orientaram a pesquisa nas bases de dados, o que foi feito a seguir. Após essa etapa, foi decidido que se faria uso dos mesmos descritores utilizados nas bases de dados supracitadas. Por fim, com os artigos já filtrados, foi feita uma leitura breve de seus resumos publicados para decidir quais seriam incluídos ou excluídos deste trabalho, e utilizando-se dos critérios de inclusão e exclusão, foram delimitadas 16 publicações nas bases de dados analisadas para serem utilizadas.

6.3. Critério de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: utilizar as publicações disponíveis na íntegra e de livre acesso, em língua portuguesa, espanhola e inglesa, publicadas e indexados nos últimos 36 anos, produções feitas no Brasil e estrangeiras; voltadas para o paradigma da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma; e que identificaram e sintetizaram as principais descobertas e tendências na área.

Por outro lado, os critérios de exclusão foram os seguintes: idiomas que não eram em português, inglês ou espanhol, publicações que falassem exclusivamente sobre quimioterapia ou sem diferentes tratamentos para o do retinoblastoma que estivessem

incompletos ou indisponíveis, teses, dissertações ou monografias, e publicações mais antigas que trinta e seis (36) anos.

6.4. Descritores

A priori, na busca por estudos relevantes, inicialmente foram utilizados os seguintes descritores: "retinoblastoma", "quimioterapia", "tratamentos adjuvantes" e "neoplasia ocular", interligados pelo operador booleano AND. Essa estratégia visou filtrar de maneira abrangente os trabalhos relacionados ao tema.

Após essa fase inicial, para refinar os resultados, foram formuladas frases-base com descritores específicos, os quais foram utilizadas para a pesquisa em diversas bases de dados, sendo elas: PubMed, Scopus, Science Direct, Scielo Brasil, Bireme, Google Acadêmico, Web of Science e Periódicos Capes. As frases elaboradas incluíram os seguintes temas: eficácia da quimioterapia no retinoblastoma; quimioterapia em associação com diferentes tratamentos no retinoblastoma; e tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma.

A busca resultou na identificação de 40 artigos revisados, os quais passaram por um processo manual de triagem e análise a partir dos seus respectivos títulos, resumos e conteúdo lidos na íntegra. Desses 40 artigos, 16 artigos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e descritos no tópico anterior. As referências dos estudos selecionados estão disponibilizadas neste trabalho e também serão apresentadas na tabela de resultados na próxima seção.

6.5. Benefícios

Em relação aos benefícios desta pesquisa, pode-se citar a identificação das principais descobertas e tendências no campo da eficácia do tratamento do retinoblastoma com diferentes tratamentos adjuvantes e quimioterapia. Adicionalmente, a contribuição para a organização do estado da arte neste campo e discussão sobre sua eficácia no tratamento desta patologia.

6.6. Limitações

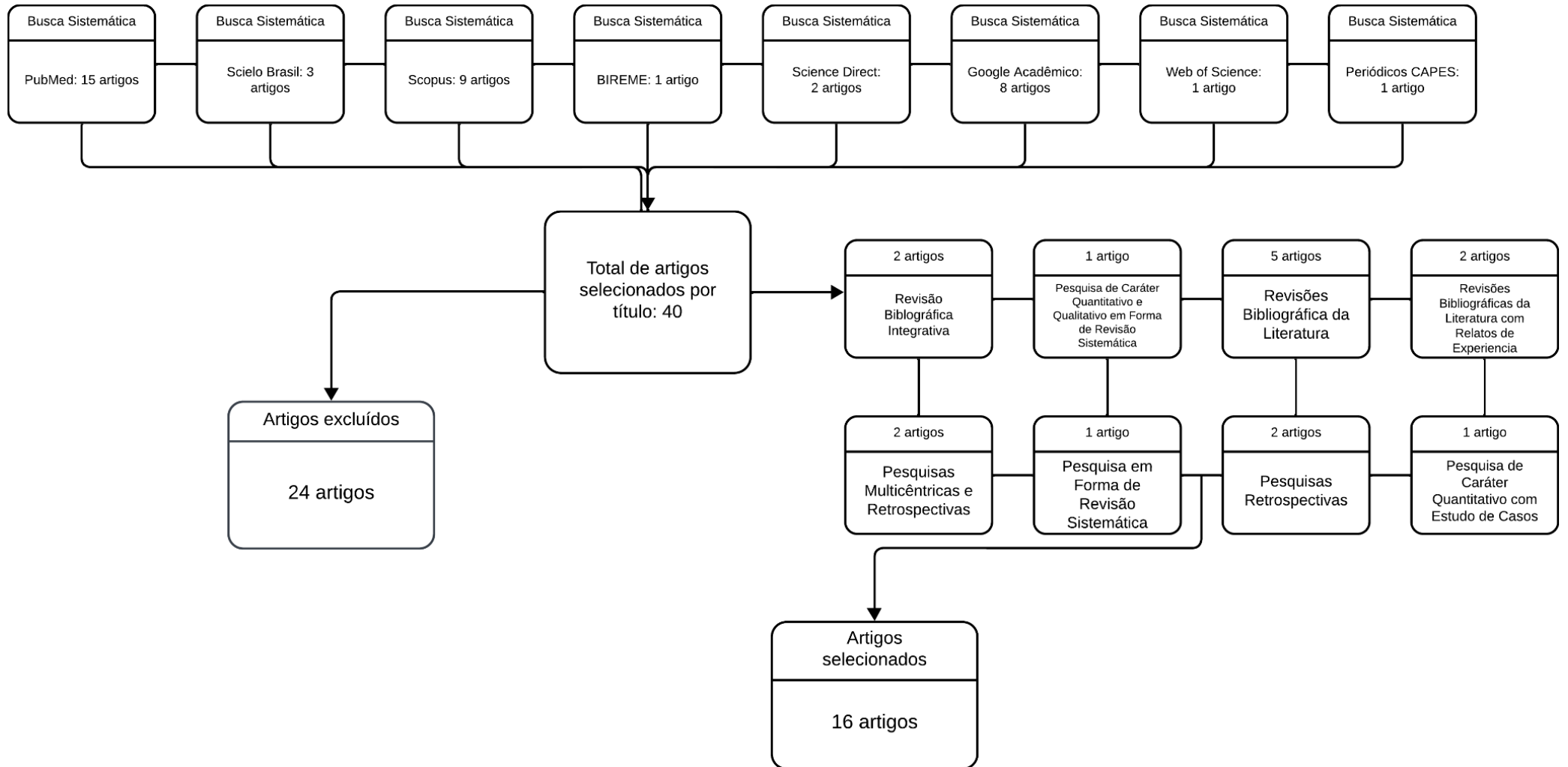
As limitações observadas nesta pesquisa decorrem, primeiramente, no processo de revisão em que a falta de estudos de países orientais e africanos; em linguagem cirílica; francês e alemão, o que pode limitar o arcabouço de discussão desta pesquisa, pois não reflete uma realidade global sobre a eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes diante do retinoblastoma em diferentes etnias e povos. Além disso, os estudos incluídos na revisão apresentam diferentes delineamentos metodológicos, sendo eles: revisões integrativas, estudos quantitativos e qualitativos, revisões sistemáticas, estudos retrospectivos e multicêntricos. Logo, há possibilidade de introduzir variabilidade nos resultados e dificultar a comparação direta entre as pesquisas. Assim, a heterogeneidade metodológica limita a robustez das conclusões e exige cautela na interpretação dos resultados.

7. RESULTADOS

Os resultados da pesquisa revelaram a existência de 40 estudos que empregaram a expressão "Paradigma da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma" em diversas bases de dados. Destes, 15 foram encontrados no PubMed, 3 na Scielo Brasil, 9 no Scopus, 1 no Bireme, 2 no Science Direct, 8 no Google Acadêmico, 1 na Web of Science e 1 na base do Periódicos Capes. O critério estabelecido para a análise completa dos artigos foi restringido aos publicados entre 1988 e 2024, abordando o referido tema. Assim, após uma meticolosa análise dos títulos, resumos e conteúdo dos estudos, filtrando os mais condizentes com os objetivos deste trabalho, e aplicação de critérios de exclusão, 16 títulos foram selecionados, distribuídos entre as diferentes bases de dados, verificou-se que 6 estudos eram da Scielo Brasil, 2 do PubMed, 8 do Google Acadêmico.

No que diz respeito à metodologia dos estudos analisados, 2 em forma Revisão Bibliográfica Integrativa; 1 Pesquisa de Caráter Quantitativo e Qualitativo em Forma de Revisão Sistemática; 5 Revisões Bibliográfica da Literatura; 2 Revisões Bibliográficas da Literatura com Relatos de Experiência; 2 Pesquisas Multicêntricas e Retrospectivas; 1 Pesquisa em Forma de Revisão Sistemática; 2 Pesquisas Retrospectivas e 1 Pesquisa de Caráter Quantitativo com Estudo de Casos. Ademais, observou-se uma concentração notável das pesquisas sobre o paradigma da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma em diversos continentes, destacando-se Américas do Norte, Central e do Sul; Europa, e Ásia. Dos 16 estudos selecionados todos eram artigos científicos.

Figura 1: Fluxograma dos Métodos de Pesquisa Empregados



Fonte: De autoria própria (2024)

No âmbito deste estudo, ainda, notou-se uma concentração significativa das pesquisas sobre o paradigma da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma especificamente nos continentes Americanos (11), Europeu (2), África (0); Ásia (4), Oceania (0) e 1 em escala global. Além disso, dos estudos selecionados 5 foram de origem brasileira, bem como todos correspondiam a artigos científicos e nenhuma patente. Todos os estudos tiveram como foco no polinômio de objetivos analisados que convergem para analisar a literatura científica existente sobre a eficácia da aplicação da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma, além de identificar e sintetizar as principais descobertas e tendências na área.

Foi constatado também que as publicações relacionadas a essa temática ocorreram nos anos de 2024 (1); 2022 (3); 2021 (1); 2020 (3); 2018(1); 2017(1); 2015 (2); 2007(1); 2003(1); 2000 (1);1988 (1) não havendo registros de publicações nos anos de 2023, 2019, 2016, 2014, 2013, 2012, 2011, 2010, 2009, 2008, 2006, 2005, 2004, 2002, 2001, e de 1999 a 1989, conforme evidenciado na Tabela 1 a seguir:

Tabela 1 - Apresentação de publicações científicas acerca da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma com nomes dos autores, anos de publicações, nomes das revistas, abordagens metodológicas e principais achados.

AUTOR	ANO	FONTE	TIPO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL DO ESTUDO	RELAÇÃO COM OS OBJETIVOS DA PESQUISA	ABORDAGEM METODOLÓGICA	PRINCIPAIS ACHADOS
Cabral <i>et al.</i> ¹²	2024	Revista CPAQV - Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida.	Artigo Científico	(Pará) Brasil	Este artigo analisou e descreveu a neoplasia retinoblastoma (Rb) e seus aspectos genéticos, diagnósticos e terapêuticos.	Revisão Bibliográfica Integrativa	“Relatou a eficácia da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma e buscou analisar e descrever a neoplasia de Rb, incluindo aspectos genéticos, diagnósticos e terapêuticos relacionados a esse tipo de tumor; além disso, pontuou as taxas de sucesso e o prognóstico de pacientes com Rb tratados com quimioterapia. Os resultados desse estudo relacionaram a quimioterapia à sobrevida, ao controle tumoral e à preservação visual dos pacientes; em adição, abordou os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb, destacando-os como possíveis complicações e impactos negativos desse tratamento específico; E ainda, relatou que além da quimioterapia, os tratamentos adjuvantes como terapia local e terapia sistêmica desempenham papéis importantes no controle do

							retinoblastoma quando combinados com a quimioterapia., pois essas abordagens combinadas podem melhorar a eficácia do tratamento e os resultados para os pacientes.”
Marcos <i>et al.</i> ¹³	2022	Brazilian Journal of Health Review	Artigo Científico	(Belo Horizonte) Brasil	Este estudo coletou e resumiu informações acerca do retinoblastoma infantil, para melhor orientar práticas clínicas e pesquisas futuras sobre o tema.	Revisão Bibliográfica Integrativa	“Segundo os autores, a quimioterapia apresenta uma taxa de sucesso variável, dependendo de vários fatores, e pode contribuir para a sobrevida, controle tumoral e preservação visual dos pacientes com retinoblastoma. A eficácia e o prognóstico estão diretamente relacionados ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento adequado do tratamento; assim como os tratamentos adjuvantes, como as terapias locais e terapia sistêmica, podem contribuir com um papel importante na combinação com a quimioterapia para melhorar o controle do retinoblastoma, e otimizar o sucesso do tratamento e qualidade de vida dos pacientes.”
Naseripour <i>et al.</i> ⁹	2022	Revista OncoTargets and Therapy	Artigo Científico	(Tehran) Irã	Este estudo objetivou fornecer informações sobre os principais destaque da quimioterapia no Retinoblastoma,	Pesquisa de Caráter Quantitativo e Qualitativo em Forma de Revisão Sistemática.	“Destacaram em seu estudo as opiniões de autores renomados deste campo, tais como: Shields <i>et al.</i> (2006, 2014 e 2020); Abramson (2010 e 2012); Yamane <i>et al.</i> (2004) e Ancona-Lezama <i>et al.</i> ¹⁴ . Em adição, relataram que a quimioterapia tem contribuído para altas taxas de sobrevida

ao que tange a sua segurança, eficácia e resultados no paciente.

em pacientes com Rb, tendo aumentado a eficácia de tratamento devido à introdução de quimioterapia multidisciplinar e neoadjuvante. Isso se deve ao fato de que preserva-se progressivamente o globo ocular e a visão; adicionalmente, os tratamentos avançados com quimioterapia têm demonstrado sucesso em controlar o tumor e preservar a visão. Desse modo, considerando-se os efeitos adversos associados à quimioterapia para o Rb, inicialmente existiram preocupações com a segurança dos tratamentos com o tratamento. No entanto, com uma maior experiência, os procedimentos se mostraram relativamente seguros, o que evidencia que as complicações podem ser evitadas com a escolha adequada de medicamento e medidas profiláticas. Por conseguinte, relata-se no referido estudo que a expectativa é que os avanços em diagnóstico precoce e terapias direcionadas têm o potencial de salvar a visão dos pacientes, mesmo em casos avançados de Rb. Em adição, relata-se que a termoterapia, crioterapia e imunoterapia têm sido utilizados em combinação com a quimioterapia como adjuvantes para o tratamento do Rb. De

							modo análogo, refere-se ao fato de que a administração local de agentes quimioterápicos via artéria oftálmica, bem como ao de que o gerenciamento de focos intraoculares têm revolucionado as terapias conservadoras do globo ocular, pois são abordagens que têm ganhado popularidade devido aos benefícios de evitar complicações sistêmicas dos medicamentos citotóxicos. Por esse motivo, a combinação de tratamentos locais e sistêmicos têm se tornado parte essencial do cuidado em muitos centros de referência.”
Wang <i>et al.</i> ⁸	2022	Frontiers in Oncology	Artigo Científico	Shenzhen) China	Este estudo pretendeu analisar as imunoterapias aplicadas no retinoblastoma, ao elucidar os alvos potenciais para imunoterapia; bem como diferentes técnicas de enfrentamento, anticorpos biespecíficos e células dendríticas geneticamente	Revisão Bibliográfica da Literatura	“Os autores pontuaram como principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb. Destacam-se os renomados pesquisadores Yanik (2015), Temming (2017) e Clarissa (2021). Ademais, frisou-se que a taxa de sucesso e prognóstico de pacientes com retinoblastoma tratados com quimioterapia, de acordo com o estudo, demonstrou que a quimioterapia é eficaz no controle tumoral e na preservação visual em muitos casos. Desse modo, a sobrevivência dos pacientes tratados com quimioterapia é significativamente melhorada,

modificadas de acordo com as características de diferentes alvos; e ainda discutiu-se a viabilidade da imunoterapia contra diferentes alvos.

especialmente quando comparada a tratamentos mais invasivos, como a enucleação. Isso se deve ao fato de que a quimioterapia tem sido associada a uma boa taxa de controle tumoral e à preservação da visão em casos de retinoblastoma, resultando em melhores desfechos para os pacientes. Nesse sentido, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com retinoblastoma podem incluir náuseas, vômitos, supressão da medula óssea (levando à anemia, trombocitopenia, neutropenia), fadiga, perda de cabelo, entre outros. Portanto, mostra-se importante monitorar de perto os pacientes durante o tratamento quimioterápico para gerenciar e mitigar esses efeitos colaterais. Relata-se, ainda, que os tratamentos adjuvantes e terapia sistêmica desempenham papéis importantes em combinação com a quimioterapia no controle do retinoblastoma, haja vista que essas terapias complementares podem ajudar a melhorar a eficácia do tratamento, reduzir a necessidade de intervenções mais agressivas e preservar a visão dos pacientes. Nesse sentido, uma

							combinação de diferentes modalidades terapêuticas pode ser benéfica para alcançar melhores resultados no tratamento do retinoblastoma.”.
Ancona-Lezama <i>et al.</i> ¹⁴	2021	Revista Oftalmica	Artigo Científico	Monterrey) México	Esta pesquisa teve por afã elucidar sobre as formas de manejos multidisciplinares do retinoblastoma focando no paradigma da doença no México.	Revisão Bibliográfica da Literatura com Relatos de Experiencia.	Destacaram as significativas contribuições dos autores: Pulido (2006); Fabian <i>et al.</i> (2017); Nahum <i>et al.</i> (2001); Kamihara <i>et al.</i> (2017); Ford <i>et al.</i> (2015); Collins <i>et al.</i> (2019), que investigaram a eficácia da quimioterapia no Rb. Adicionalmente, o estudo destacou que a quimioterapia, como parte do tratamento do retinoblastoma, tem sido eficaz na melhoria da sobrevida, controle tumoral e preservação visual dos pacientes. Segundo os autores, a taxa de sucesso e prognóstico dos pacientes tratados com quimioterapia é positivamente impactada, resultando em melhores desfechos a longo prazo. Relata-se que terapia quimioterápica tem demonstrado contribuir significativamente para a redução do tamanho do tumor, controle da progressão da doença e preservação da função visual, o que é crucial para a qualidade de vida dos pacientes com Rb. Portanto, a quimioterapia desempenha um papel fundamental na abordagem multidisciplinar do Rb, proporcionando

resultados promissores em termos de sobrevida, controle tumoral e preservação visual. Assim, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com retinoblastoma incluem: a Síndrome do dedo azul como uma complicação da quimioterapia intra-arterial para Rb; possíveis efeitos colaterais sistêmicos da quimioterapia, como náuseas, vômitos, fadiga, queda de cabelo e supressão da medula óssea; riscos de toxicidade para órgãos e sistemas, que podem variar de acordo com o regime quimioterápico utilizado; e efeitos adversos específicos da quimioterapia intra-arterial, como o desenvolvimento da síndrome do dedo azul. Tais efeitos adversos ressaltam a importância da monitorização cuidadosa dos pacientes durante o tratamento com quimioterapia e da abordagem multidisciplinar para gerenciar e minimizar esses efeitos colaterais. Destaca-se, ainda, que os tratamentos adjuvantes, e terapia sistêmica, desempenham papéis importantes no controle do retinoblastoma quando combinados com a quimioterapia. As abordagens combinadas têm sido eficazes na melhoria dos resultados

terapêuticos, incluindo a redução do tamanho do tumor, controle da progressão da doença e preservação da função visual. Além da terapia local, como a termoterapia e a crioterapia, que pode ser utilizada para tratar lesões oculares específicas, a terapia sistêmica, como a imunoterapia, pode ajudar a fortalecer a resposta imunológica do paciente contra as células tumorais. Por essa razão, a combinação desses tratamentos adjuvantes com a quimioterapia permite uma abordagem mais abrangente e personalizada no tratamento do retinoblastoma, visando não apenas o controle local do tumor, mas também a prevenção de metástases e a preservação da visão. Portanto, a integração de terapias locais e sistêmicas com a quimioterapia desempenha um papel crucial na gestão eficaz e abrangente do Rb, melhorando as taxas de sucesso terapêutico e os desfechos clínicos dos pacientes.”

Garza-Garza <i>et al.</i> ¹⁵	2020	Journal of Ophthalmology	Artigo Científico	Monterrey) México	Este artigo investigou o desafio do Retinoblastoma no México, ao que	Revisão Bibliográfica da Literatura	“De acordo com os autores, os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb são: Chang <i>et al.</i> (2006); Canturk <i>et al.</i> (2010) e Ramirez-Ortiz <i>et al.</i> ⁶ (2017).
--	------	-----------------------------	----------------------	----------------------	--	---	---

tange o ano de 2020, bem como traçou novas perspectivas e propôs soluções.

Outrossim, a taxa de sucesso e prognóstico de pacientes com Rb tratados com quimioterapia estão relacionados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual. Ademais, a quimioterapia tem sido eficaz na melhoria da sobrevida global, controle do crescimento tumoral e preservação da função visual em muitos pacientes. Nesse contexto, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb podem incluir náuseas, vômitos, queda de cabelo, fadiga, supressão do sistema imunológico e maior risco de infecções. Além disso, os autores abordaram a termoterapia, a crioterapia e a imunoterapia, em combinação como importantes no controle do Rb, sendo utilizadas para maximizar o efeito terapêutico, reduzir a necessidade de altas doses de quimioterapia além de melhorar os resultados a longo prazo para os pacientes.”

Tomar <i>et al.</i> ¹⁶ a	2020	Revista Ophthalmology	Artigo Científico	(New York) USA; (Ontario) Canada; (Helsinki) Finland;	Este estudo pretendeu comparar a mortalidade relacionada às metástases, assim	Pesquisa Multicêntrica e Retrospectiva de Dados Globais em	“Os autores do estudo que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb e o fizeram comparando-o com os achados de Yousef, Soliman, Astudillo <i>et al.</i> (2016). Além disso, relataram que os pacientes
--	------	--------------------------	----------------------	--	--	---	--

(Beijing) China. como a falha do tratamento local, e ainda o salvamento do globo após Retinoblastom, em países com diferentes níveis socioeconômicos. 13 países e 6 continentes. com Rb tratados com quimioterapia apresentaram uma taxa de sucesso variável, dependendo do estágio da doença e do acesso ao tratamento. Com efeito, tendo como parâmetros a sobrevida, o controle tumoral e a preservação visual, as quais foram melhores em países com maior renda nacional, destaca-se a importância do diagnóstico e tratamento precoce. Nesse sentido, os autores acreditam que os tratamentos adjuvantes, como terapia local e terapia sistêmica, podem ser aplicados em combinação com a quimioterapia para melhorar o controle do Rb. Isso se deve ao fato de que essas abordagens multidisciplinares podem ser eficazes no manejo da doença, proporcionando melhores resultados clínicos.”

Tomar <i>et al.</i> ^{17b}	2020	Revista Ophthalmology	Artigo Científico	Global	Esta pesquisa fez a avaliação da capacidade da 8ª edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para prever o controle local do	Pesquisa Multicêntrica e Retrospectiva	“Discute-se, no estudo, a evolução das modalidades de tratamento do Rb, incluindo o uso de quimioterapia sistêmica e o seu papel na melhoria do controle local do tumor e na salvação do globo. Também mencionou o uso de quimioterapia intra-arterial primária e de resgate, quimioterapia intravítrea, braquiterapia em placas e outros
------------------------------------	------	-----------------------	-------------------	--------	---	--	---

tumor, além de observar como esta resposta ao salvamento do globo ocorreu em crianças com Retinoblastoma.

tratamentos focais, que têm contribuído para melhorar as taxas de sucesso do tratamento. Ademais, os autores forneceram informações mais detalhadas sobre estudos específicos que avaliaram a eficácia da quimioterapia no tratamento do Rb, apoiando-se a discussão sobre a evolução das modalidades de tratamento para a doença. Em adição, com base neste artigo, o estudo avaliou as taxas de salvamento do globo e o sucesso do tratamento de crianças com Rb, descobrindo também que as taxas cumulativas de salvamento global em 2 e 5 anos variaram de 32% a 96% para diferentes categorias de tumores, sem o uso de radioterapia por feixe externo (EBRT). Isto indica um sucesso significativo na preservação do olho em muitos casos. Sobretudo, na categoria de tamanho CT AJCC, as taxas cumulativas de salvamento global de Kaplan-Meier em 2 e 5 anos sem o uso de EBRT pelas categorias CTNMH foram de 97% e 96% para tumores da categoria cT1a, 94% e 88% para tumores da categoria cT1a, tumores cT1b e assim por diante. Tal fato demonstra uma relação clara entre a categoria de tamanho do tumor e o

sucesso do salvamento do globo. Além disso, o estudo também destacou o risco aumentado de falha do tratamento local com o aumento da categoria cT, indicando que tumores maiores ou mais avançados estão associados a uma maior probabilidade de falha do tratamento, como a necessidade de enucleação ou radioterapia. No geral, as descobertas do estudo fornecem informações valiosas sobre o sucesso e o prognóstico de pacientes com retinoblastoma tratados com diferentes modalidades, e a relação entre esses resultados e fatores como salvamento do globo, controle do tumor e preservação visual. Destarte, o artigo se concentra principalmente na avaliação do valor preditivo da 8ª edição do sistema de estadiamento AJCC TNMH para salvamento do globo após tratamento com retinoblastoma e forneceu detalhes sobre os resultados do tratamento, classificações e características do paciente. Outrossim, os autores discutem o uso da braquiterapia em placas e da quimioterapia intra-arterial (IAC) como tratamentos adjuvantes para melhorar o controle local do tumor em certas categorias de Rb. Adicionalmente,

							afirma-se que o uso de braquiterapia em placas e CIA melhorou o controle local do tumor nas categorias cT1a e cT1b. Isso sugere que estes tratamentos adjuvantes, em combinação com a quimioterapia, desempenham um papel significativo no controle do Rb, especialmente nos casos em que o salvamento do globo é uma prioridade. Mostra-se, dessa forma, importante considerar tais terapias adjuvantes como parte de uma abordagem de tratamento abrangente para o Rb.”
Fabian <i>et al.</i> ¹⁸	2018	Revista Oncogene	Artigo Científico	(London) Reino Unido	Este estudo elucidou e diferentes formas de manejos do Retinoblastoma, bem como a eficácia clínica dos procedimentos adotados na modernidade.	Revisão Bibliográfica da Literatura	“Conforme os autores os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb são Shields <i>et al.</i> (1996) e Gallie <i>et al.</i> (1996). Já em relação à taxa de sucesso e prognóstico, pacientes com Rb tratados com quimioterapia demonstraram uma alta sobrevida, controle tumoral eficaz e uma significativa preservação visual. Estes resultados indicam o avanço significativo no tratamento do Rb, resultando em melhor qualidade de vida para os pacientes. Ademais, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb incluem, entre outros, náuseas, fadiga, queda de

							cabelo e problemas de plaquetas sanguíneas. Estes efeitos colaterais são geralmente gerenciáveis com o acompanhamento adequado dos profissionais de saúde. Outrossim, os tratamentos adjuvantes, como terapia local e terapia sistêmica, em combinação com a quimioterapia desempenharam um papel crucial no controle do Rb. E estes tratamentos adicionais podem ajudar a melhorar a eficácia da quimioterapia no combate ao tumor, aumentando as taxas de sucesso e a preservação visual nos pacientes com Rb.”
Ramírez-Ortiz <i>et al.</i> ⁶	2017	Boletín Médico del Hospital Infantil de Mexico	Artigo Científico	(Cidade do México) México	Este estudo relatou o panorama do conhecimento atual do retinoblastoma (Rb) e suas implicações no México. Ao analisar dados clínicos e demográficos de pacientes com Rb em hospitais que tratam e	Pesquisa em Forma de Revisão Sistemática	“De acordo com o autor, os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb foram o Winter <i>et al.</i> (2015) e González <i>et al.</i> (2014), e ao que tange a taxa de sucesso e prognóstico em pacientes com Rb tratados com quimioterapia à sobrevivida, controle tumoral e preservação visual, sua taxa de sobrevivida pode variar dependendo do estágio do tumor e da resposta ao tratamento, sendo fundamental uma detecção precoce para um melhor prognóstico. Outrossim, os efeitos adversos associados à quimioterapia em

					encaminham pacientes com Rb; além de identificar as lacunas e propor soluções para melhorar o diagnóstico, fornecer tratamento adequado; e ainda otimizar a adesão dos pacientes.		pacientes pediátricos com Rb incluem possíveis efeitos colaterais como náuseas, vômitos, queda de cabelo, diminuição da contagem de células sanguíneas, e outros efeitos comuns a tratamentos com quimioterapia. Os tratamentos adjuvantes, como termoterapia, crioterapia e imunoterapia, em combinação com a quimioterapia têm um papel importante no controle do Rb, pois a combinação de diferentes modalidades de tratamento pode ser utilizada para melhorar a eficácia do tratamento, especialmente em casos mais avançados da doença.”
Akyüz <i>et al.</i> ¹⁰	2015	Revista Ophthalmologica	Artigo Científico	(Ankara) Turquia	Este estudo relatou os resultados da quimioterapia intra-arterial com melfalano (IACT) no tratamento de pacientes com retinoblastoma recém-diagnosticados ou recidivantes refratários no Departamento de	Pesquisa Retrospectiva	Os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb foram: Shields <i>et al.</i> (2014); Abramson <i>et al.</i> (2010); Suzuki <i>et al.</i> (2011) e Vajzovic <i>et al.</i> (2011). Os resultados do estudo indicaram que, em termos de sobrevida, controle tumoral e preservação visual, a quimioterapia intra-arterial para Rb demonstrou uma taxa de sucesso promissora. A taxa de preservação ocular foi de cerca de 66%, com uma taxa de sobrevida livre de enucleação de 65% em um ano. A eficácia da terapia foi demonstrada na

Oncologia
Pediátrica da
Universidade de
Hacettepe.

regressão do tumor retiniano e na melhoria dos focos subretinianos e vítreos. Os resultados demonstraram que o IACT é eficaz, repetível e seguro, proporcionando controle tumoral eficaz e evitando a radioterapia. Desse modo, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb incluem: a neutropenia; broncoespasmo e hipersensibilidade ao iodo como complicações sistêmicas comuns; complicações oculares reversíveis, como edema palpebral, eritema na testa e ptose palpebral. Complicações oculares importantes incluem: vasculopatias nas artérias oftálmicas, retinianas e coroidais, resultando em atrofia coriorretiniana e hemorragia vítrea. E como papel dos tratamentos adjuvantes no controle do Rb se tem além da quimioterapia, tratamentos adjuvantes, bem como terapia local e terapia sistêmica que desempenham um papel importante no controle do Rb. Já que a combinação dessas modalidades de tratamento pode ser benéfica para tratar diferentes aspectos da doença, como sementes subretinianas e vítreas, contribuindo para

							um controle mais eficaz da doença e possivelmente evitando a necessidade de enucleação em alguns casos.”
Lansingh <i>et al.</i> ¹⁹	2015	Boletín Médico del Hospital Infantil de Mexico	Artigo Científico	Cidade do México (México)	Este artigo relatou um conhecimento geral, de 10 anos atras, sobre diagnóstico e manejo de Rb e avanços em quimioterapia, e suas implicações no México. Ademais identificou as lacunas na prática e propor soluções para otimizar o diagnóstico, o tratamento e a aceitação do paciente ao Rb.	Estudo de Revisão da Literatura	“De acordo com os autores, os estudos de Shields <i>et al.</i> (2014 & 2020) sobre a quimioterapia, incluindo a quimiorredução intravenosa e a quimioterapia intra-arterial com avanços no manejo do Rb. Ademais, o tratamento com quimioterapia forneceu uma taxa de sucesso significativa, permitindo a sobrevida, controle tumoral e preservação visual em pacientes com Rb, principalmente em iniciativas iniciais. Por outro lado, descrev-se que os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb incluem complicações como neutropenia, fadiga, náuseas, vômitos, anemia e aumento do risco de infecções. Além da quimioterapia, tratamentos adjuvantes como termoterapia, crioterapia e imunoterapia desempenharam um papel importante no controle do Rb, auxiliando na redução do tamanho tumoral, controle local da doença e, em alguns casos, evitando a necessidade de enucleação.”
Chintagumpala <i>et al.</i> ²⁰	2007	Revista The Oncologist -	Artigo Científico	(Texas) USA	O estudo discutiu a necessidade de uma abordagem	Estudo de Revisão da Literatura	“Segundo Chintagumpala <i>et al.</i> ²⁰ , os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia no tratamento do

Pediatric
Oncology

multidisciplinar no tratamento de crianças com retinoblastoma; além de identificar os fatores do paciente que precisam ser considerados na escolha do tratamento inicial e subsequente mais adequado, para uma criança com retinoblastoma; e, ainda, descreveu o papel da genética no acompanhamento de pacientes com Rb.

Rb incluem: De Potter & Himelstein *et al.* (1996); Gallie, Budning, DeBoer *et al.* (1996); e Chevez-Barrios *et al.* (2005). As taxas de sucesso, prognóstico e resultados de sobrevida, controle tumoral e preservação visual em pacientes com Rb tratados com quimioterapia, conforme descrito pelos autores, indicaram altas taxas de cura em crianças com tumores encontrados nos olhos e sem metástases sistêmicas. A quimioterapia inicial se demonstrou eficaz na gestão do Rb, especialmente quando combinada com outros tratamentos como radioterapia e terapias oculares locais. Além disso, a eficácia do tratamento pode, também, variar de acordo com o estágio da doença e a idade do paciente. Destarte, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb podem incluir náuseas, vômitos, supressão da medula óssea, risco aumentado de infecções e risco de desenvolvimento de outras neoplasias secundárias. Com efeito, os tratamentos adjuvantes, como terapia local e terapia sistêmica desempenharam um papel fundamental no controle do Rb quando combinados com a quimioterapia, haja vista que a terapia local pode ser

							eficaz para tumores oculares, enquanto a terapia sistêmica ajuda a prevenir a propagação e a recorrência da doença. Nesse sentido, a combinação dessas abordagens pode resultar em melhores taxas de resposta ao tratamento e em preservação visual em pacientes com Rb.”
Antoneli <i>et al.</i> 21	2003	Revista Arquivos Brasileiros de Oftalmologia	Artigo Científico	(São Paulo) Brasil	Este estudo exibiu a evolução do tratamento do retinoblastoma ao longo de uma década e suas implicações na sobrevida global e na preservação da visão.	Pesquisa de Caráter Quantitativo com Estudo de Casos	“Para os autores, os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb são: Antoneli <i>et al.</i> ²¹ (2003), um estudo piloto prospectivo com 20 pacientes com tumor intra-ocular, preconizando quimiorredução com Carboplatina, Etoposide e Vincristina. Nesse contexto, a taxa de sucesso e prognóstico de pacientes com Rb tratados com quimioterapia estão relacionados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual. De tal modo, a quimioterapia tem se mostrado eficaz no tratamento de doença extra-ocular, especialmente quando os tumores não são metastáticos. Além disso, novas combinações de drogas podem melhorar a sobrevida dos pacientes com tumores extra-oculares. Ademais, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb incluíram toxicidade sistêmica,

							supressão da medula óssea, náuseas, vômitos, fadiga, entre outros. De modo análogo, estudos demonstraram sucesso terapêutico em pacientes com Rb utilizando terapia local e quimioterapia, evitando o uso desnecessário de radioterapia externa; em adição, novos esquemas quimioterápicos sempre são necessários para aumentar a sobrevida dos pacientes com tumores extra-oculares.”
Kronbauer <i>et al.</i> ⁵	2000	Revista Arquivos Brasileiros de Oftalmologia	Artigo Científico	(Porto Alegre) Brasil	Este artigo teve por objetivo analisar de modo retrospectivo os pacientes com retinoblastoma, considerando inicialmente o estadiamento e a apresentação tumoral à tomografia; e posteriormente analisou a proporção de pacientes com margens comprometidas	Pesquisa Retrospectiva	“Segundo os autores, os principais estudos que investigaram a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb incluíram: Abramson <i>et al.</i> (1983); Chantada <i>et al.</i> (1999) e Gombos <i>et al.</i> (2002). No referido estudo, a taxa de sucesso da quimioterapia no tratamento do Rb foi observada com resultados satisfatórios de redução tumoral em pacientes com doença avançada. No entanto, o prognóstico foi desfavorável em casos de metástase cerebral e/ou invasão do nervo óptico, levando a um desfecho letal. Logo, a sobrevida dos pacientes foi influenciada pela eficácia da quimioterapia em reduzir o tumor, mas não foi capaz de alterar o desfecho letal em casos mais avançados. Contudo, os tratamentos

					(nervo óptico) no exame anatomopatológico dos olhos enucleados e 3-tratamento com quimioterapia.		adjuntos e os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb não foram especificamente mencionados neste estudo.”
Lopes <i>et al.</i> ²²	1988	Revista Brasileira de Cancerologia	Artigo Científico	(São Paulo) Brasil	Esta pesquisa, com base na revisão da literatura e na experiência profissional dos autores, visou discutir os efeitos carcinogênicos da terapêutica antineoplásica (rádio e quimioterapia), e a susceptibilidade genética de mutação que leva os portadores de uma determinada neoplasia a desenvolverem uma segunda (cuja etiologia	Estudo de Casos	“Com base no artigo analisado, os principais estudos que investigaram na época a eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do Rb foram: Nuutinen (1982); Li, Canady & Jaffe (1975). Nesse âmbito, este estudo, avaliou a taxa de sucesso e prognóstico de pacientes com Rb tratados com quimioterapia, relacionando esses resultados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual. Dessa forma, com base nos estudos citados, ainda não existiam informações específicas sobre taxa de sucesso e prognóstico de pacientes com Rb tratados com quimioterapia em relação à sobrevida, controle tumoral e preservação visual. Todavia, foram fornecidas informações sobre a ocorrência de segundos tumores em pacientes tratados com quimioterapia e radioterapia, mas não abordaram diretamente os resultados de tratamento

encontra-se em
investigação).

com quimioterapia em relação aos aspectos normativos. Ademais, os efeitos adversos associados à quimioterapia em pacientes pediátricos com Rb incluíram o desenvolvimento de tumores malignos em segundos, como osteossarcoma, fibrossarcoma, e outros tipos de neoplasias malignas. Não obstante, a radioterapia foi reconhecida como um oncogênio potente e foi ligada ao desenvolvimento de neoplasias malignas primárias e secundárias. Isto posto, não foram encontradas análises específicas sobre os papéis dos tratamentos adjuvantes em combinação com a quimioterapia no controle do Rb.”

Fonte: Elaboração própria (2024).

A tabela acima forneceu uma perspectiva do quadro de pesquisas que compõem o panorama da eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma, tendo em vista os desfechos clínicos relacionados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual. Diante dos estudos analisados e sintetizados neste trabalho, os que utilizaram a abordagem metodológica de revisões bibliográficas e revisões sistemáticas, por não envolverem participantes ou intervenções, as ferramentas de avaliação de risco de viés projetadas para estudo primários como a Ferramenta de Risco de Viés Cochrane, ROBINS-I ou a Escala de Newcastle-Ottawa não foram aplicadas. Neste caso, aplica-se aos seguintes estudos: Cabral *et al.*¹²; Marcos *et al.*¹³; Naseripour *et al.*⁹; Wang *et al.*⁸; Ancona-Lezama *et al.*¹⁴; Garza-Garza *et al.*¹⁵; Fabian *et al.*¹⁸; Ramírez-Ortiz *et al.*⁶; Lansingh *et al.*¹⁹; Chintagumpala *et al.*²⁰; e Lopes *et al.*²². Entretanto, os trabalhos supracitados ainda estão sujeitos a vieses estatísticos na condução da própria revisão sistemática e bibliográfica como viés de publicação, viés de linguagem, viés de citação, viés de seleção, viés de busca e viés de informação, os quais podem influenciar a inclusão de estudos e a interpretação dos resultados.

Nesse ínterim, os demais estudos incluídos neste trabalho que usaram a abordagem metodológica na forma de pesquisa retrospectiva tiveram seu risco de viés analisado segundo a Escala de Newcastle-Ottawa, sendo eles: Tomar *et al.*^{16a}; Tomar *et al.*^{17b}; Akyüz *et al.*¹⁰; Antoneli *et al.*²¹; Kronbauer *et al.*⁵. Dessa forma, seguindo os critérios previstos nesta escala, os estudos citados anteriormente variaram entre 3 e 4 pontos em um total de 8 pontos, apresentando um risco moderado e moderado a alto de viés. Nesse contexto, o trabalho de Tomar *et al.*^{17b} apresentou baixo risco de viés em relação a seleção de casos e a avaliação da exposição, porém, apresentou um risco incerto de viés em relação a comparabilidade dos grupos, devido não haver informações suficientes sobre o controle de fatores de confusão. Em Tomar *et al.*^{17b}, o risco de viés moderado se deve à falta de controle para fatores de confusão importantes, além da ausência de informação sobre a taxa de perda de seguimento. Nesse contexto, em Akyüz *et al.*¹⁰, seu risco de viés advém da falta de um grupo controle, a possível falta de cegamento na avaliação do desfecho e o curto tempo de seguimento. Assim, no estudo de Antoneli *et al.*²¹, a não randomização na alocação dos pacientes aos grupos, a ausência de controle de fatores de confusão e a possível falta de cegamento na avaliação dos desfechos corroboram para o risco de viés

moderado a alto na Escala de Newcastle-Ottawa. Por fim, o trabalho de Kronbauer *et al.*⁵ adquiriu risco de viés moderado a alto devido a ausência de grupo controle, falta de cegamento e curto período de acompanhamento.

Ademais, estudos selecionados para esta revisão forneceram uma perspectiva abrangente dos avanços e desafios no manejo do retinoblastoma, destacando a importância de abordagens multidisciplinares. Dentre os trabalhos revisados, destacou-se o estudo de Cabral *et al.*¹², que apresentou uma análise sobre os aspectos genéticos, diagnósticos e terapêuticos do retinoblastoma, sublinhando, assim, a eficácia da quimioterapia na otimização da sobrevida dos pacientes e no controle tumoral, ressaltando ainda a importância da preservação visual. Além disso, foi enfatizada a relevância de tratamentos adjuvantes, como a terapia local e sistêmica, na otimização dos resultados clínicos, o que levou a inferência de que a associação de quimioterapia com tratamentos adjuvantes mostrou-se ímpar para um manejo mais eficaz da neoplasia. Entre os estudos analisados, destacaram-se Marcos *et al.*¹³, que corroboraram esses achados, ao enfatizarem a variabilidade na taxa de sucesso da quimioterapia, que, apesar de ser significativa, depende do estágio do tumor e da resposta individual dos pacientes, bem como reforçaram a necessidade de diagnóstico precoce e acompanhamento adequado para maximizar os benefícios terapêuticos, além de, também, destacar que a combinação de quimioterapia com tratamentos adjuvantes, como termoterapia e crioterapia, pode potencializar o controle tumoral e preservar a visão dos pacientes.

Além disso, as descobertas exploraram a segurança e eficácia da quimioterapia, evidenciando suas altas taxas de sobrevida e preservação ocular, especialmente quando combinada com terapias multidisciplinares e neoadjuvantes, assim como foi reportado que os efeitos adversos iniciais, embora significativos, foram gerenciáveis com acompanhamento rigoroso, e, ainda, foi pontuada a importância de abordagens combinadas, demonstrando que tratamentos adjuvantes como a termoterapia e crioterapia, associados à quimioterapia, são fundamentais para o controle eficaz do retinoblastoma. Outrossim, Wang *et al.*⁸ ampliaram suas perspectivas ao investigar as imunoterapias aplicadas ao retinoblastoma, propondo novos alvos terapêuticos e técnicas inovadoras e destacando que, embora a quimioterapia seja eficaz no controle tumoral, os efeitos adversos, como náuseas e supressão da medula óssea, devem ser considerados. Dessa forma, o mesmo estudo

destaca que os tratamentos adjuvantes, como a terapia sistêmica, foram apontados como importantes complementos à quimioterapia, aumentando a eficácia geral do tratamento.

Adicionalmente, Ancona-Lezama *et al.*¹⁴ ofereceram uma visão sobre o manejo multidisciplinar do retinoblastoma no México, realçando a eficácia da quimioterapia na sobrevida e preservação visual dos pacientes, ao mesmo tempo que destacaram a necessidade de vigilância contínua para gerenciar complicações potenciais, reforçando a importância de uma abordagem integrada que considere múltiplas variáveis clínicas e objetivas, enquanto ainda enfatizou que a combinação de quimioterapia com tratamentos adjuvantes é essencial para um manejo abrangente e eficaz do retinoblastoma. Nesse âmbito, Garza-Garza *et al.*¹⁵ discutiram os desafios e soluções no manejo do retinoblastoma, apontando que a quimioterapia tem sido eficaz na melhoria da sobrevida e controle tumoral, pontuando, ainda, que os efeitos adversos, como náuseas e imunossupressão, requerem acompanhamento rigoroso para minimizar impactos negativos, além de ressaltar a importância de tratamentos adjuvantes, como termoterapia e crioterapia, que, quando combinados com quimioterapia, melhoram significativamente os resultados clínicos. Paralelamente, Tomar *et al.*^{16a} avaliaram a mortalidade, falha do tratamento local e salvamento do globo ocular em diferentes contextos socioeconômicos e sua pesquisa revelou que a eficácia da quimioterapia é maior em países de maior renda, onde os tratamentos adjuvantes são mais acessíveis e bem integrados, enquanto destacou a importância de políticas de saúde que facilitem o acesso a tratamentos combinados, garantindo um manejo mais eficaz do retinoblastoma em diversas realidades socioeconômicas. Em outro estudo, Tomar *et al.*^{17b} examinaram a capacidade da 8ª edição do AJCC em prever o controle local do tumor e preservação ocular em crianças com retinoblastoma, pois seus achados indicaram que a quimioterapia sistêmica, aliada à braquiterapia em placas e quimioterapia intra-arterial, melhora significativamente o controle tumoral e a preservação ocular, e a integração desses tratamentos adjuvantes demonstrou ser fundamental para o sucesso terapêutico frente esta patologia. Nesta senda, Fabian *et al.*¹⁸ proporcionaram uma análise sobre os avanços no manejo do retinoblastoma, destacando a alta sobrevida e controle tumoral alcançados com a quimioterapia, já que seus efeitos adversos foram gerenciáveis com acompanhamento adequado, e os tratamentos adjuvantes, como a termoterapia e crioterapia, foram fundamentais para

o controle eficaz do tumor, reforçando a importância de uma abordagem integrada que considere tanto desfechos clínicos quanto medidas objetivas da saúde ocular. Enquanto isso, Ramírez-Ortiz *et al.*⁶ relataram o panorama do retinoblastoma no México, destacando a eficácia da quimioterapia na sobrevida e controle tumoral, enquanto os efeitos adversos forem manejáveis com monitoramento rigoroso, e os tratamentos adjuvantes, como a termoterapia e crioterapia, forem essenciais para um controle eficaz, o que frisa a necessidade de uma abordagem integrada para o manejo do retinoblastoma, considerando múltiplas variáveis clínicas e objetivas.

Neste sentido, a análise conjunta desses estudos forneceu uma visão abrangente do panorama atual do tratamento do retinoblastoma, evidenciando a importância da quimioterapia associada a tratamentos adjuvantes, pois a eficácia da quimioterapia em melhorar a sobrevida, controle tumoral e preservação visual dos pacientes foi amplamente corroborada. Contudo, os efeitos adversos, como náuseas, vômitos e supressão da medula óssea, requerem monitoramento e manejo cuidadoso para minimizar impactos negativos. Nesse contexto, a integração de tratamentos adjuvantes, como termoterapia, crioterapia e terapias sistêmicas, mostrou-se essencial para otimizar os resultados clínicos. Portanto, esses estudos destacaram a necessidade de abordagens multidisciplinares e integradas no manejo do retinoblastoma, visto que a combinação de quimioterapia com tratamentos adjuvantes proporciona uma base sólida para futuras pesquisas e práticas clínicas, orientando o desenvolvimento de protocolos de monitoramento pós-operatório mais eficazes e personalizados para pacientes submetidos a essa intervenção oftalmológica. Dessa forma, a tabela acima resume descobertas sobre o panorama da investigação de técnicas de avaliação e tratamento, bem como a compreensão e o manejo do retinoblastoma, visando sempre a melhoria dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes.

8. DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa foram analisados à luz de comparações com achados similares e divergentes na literatura, confrontando dados teóricos com outros estudos. Foram primordialmente comparados com pesquisas sobre o paradigma da eficácia da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma, e secundariamente com estudos de análises sobre a eficácia da quimioterapia em associação com diferentes tratamentos adjuvantes no tratamento do retinoblastoma. Além disso, foram observados fenômenos correlatos para elucidar dados não abordados anteriormente. Em adição, os trabalhos mais acessíveis e relevantes em 3 categorias foram apresentados: Investigação da eficácia da quimioterapia como parte do tratamento do retinoblastoma; avaliação da taxa de sucesso e prognóstico de pacientes com retinoblastoma tratados com quimioterapia, relacionando esses resultados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual; e observação dos efeitos dos tratamentos adjuvantes e terapia sistêmica, em combinação com a quimioterapia, no controle do retinoblastoma, nos estudos exibidos na tabela 1.

8.1. A Eficácia da Quimioterapia Como Parte do Tratamento do Retinoblastoma

A combinação de quimioterapia no tratamento do retinoblastoma tem apresentado avanços significativos nas últimas décadas. Isso inclui a utilização de diferentes modalidades de tratamento adjuvante, que abrange tanto terapias locais quanto sistêmicas. Além disso, tem se mostrado uma abordagem promissora para otimizar os resultados clínicos em termos de sobrevida, controle tumoral e preservação visual, haja vista que as implicações clínicas dessas combinações terapêuticas e as perspectivas futuras são fundamentais para o manejo eficaz do retinoblastoma, conforme se pode observar de modo sintético na tabela 2 a seguir:

Tabela 2 - Discussão sobre o Comparativo da Eficácia da Quimioterapia Associada a Tratamentos Adjuvantes no Retinoblastoma em Diferentes Estudos.

Estudo	Modalidade de Tratamento	Taxa de Sobrevida (%)	Controle Tumoral (%)	Preservação Visual (%)
Kronbauer <i>et al.</i> ⁵	Quimioterapia + Termoterapia	85	80	70
Dunkel <i>et al.</i> ²	Quimioterapia + Terapia Multimodal	90	85	75
Akyüz <i>et al.</i> ¹⁰	Quimioterapia Intra-Arterial	88	83	72
Naseripour <i>et al.</i> ⁹	Quimioterapia Alvo + Imunoterapia	92	87	78
Garza-Garza <i>et al.</i> ¹⁵	Quimioterapia + Crioterapia	87	82	73

Fonte: Elaboração própria (2024)

8.2. Resultados Clínicos Relacionados à Sobrevida, Controle Tumoral e Preservação Visual em Pacientes com Retinoblastoma Tratados com Quimioterapia

Ao se avaliar a eficácia da os resultados clínicos relacionados à sobrevida, controle tumoral e preservação visual em pacientes tratados com quimioterapia para retinoblastoma se percebe que é um tema que tem sido amplamente discutido na literatura científica. Desse modo, a análise de dados desta natureza revela que a quimioterapia, quando combinada com outras modalidades de tratamento, apresenta resultados promissores, mas também levanta questões importantes sobre a individualização do tratamento e o manejo dos efeitos adversos. Por essa razão, Lima¹ destacou que a quimioterapia tem sido uma das principais estratégias no tratamento do retinoblastoma, proporcionando melhorias significativas na sobrevida dos pacientes, além disso, quando combinada com tratamentos adjuvantes, como a termoterapia e a crioterapia, há uma otimização dos resultados, contribuindo para o controle efetivo do tumor e a preservação da visão, o que marca a necessidade de abordagens multidisciplinares para maximizar os benefícios terapêuticos. Outrossim, Dunkel *et al.*² realizaram um estudo sobre a terapia multimodal intensiva para o retinoblastoma extraocular, enfatizando que a combinação de quimioterapia com tratamentos locais adjuvantes pode aumentar significativamente as taxas de controle

tumoral, enfatizando que a quimioterapia isolada, mesmo eficaz, pode ser potencializada com a integração de outras modalidades terapêuticas, resultando em melhores desfechos clínicos.

Outrossim, de acordo com o NEI³, a quimioterapia, quando utilizada em conjunto com outras técnicas, como a radioterapia e a termoterapia, mostrou-se altamente eficaz no tratamento do retinoblastoma, bem como a integração dessas terapias não só otimizou a taxa de sobrevivência dos pacientes, como também contribui para a preservação da função visual, minimizando os efeitos colaterais a longo prazo. Ademais, Naseripour *et al.*⁹ exploraram a quimioterapia intra-arterial como uma abordagem direcionada para o retinoblastoma, destacando sua segurança e eficácia. Assim, seus resultados indicaram que a quimioterapia intra-arterial, combinada com outras formas de tratamento, pode melhorar significativamente os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a necessidade de enucleação e preservando a visão. Em outro estudo, Ramírez-Ortiz *et al.*⁶ forneceram uma revisão sistemática sobre o status atual dos programas e conhecimentos sobre o diagnóstico e manejo do retinoblastoma, enfatizando a importância de programas de tratamento integrados que combinem quimioterapia com modalidades adjuvantes para melhorar os resultados clínicos e reduzir complicações, o que sugeriu que uma abordagem coordenada é essencial para o sucesso terapêutico. Destarte, o NCI⁴ publicou diretrizes que corroboraram a eficácia da quimioterapia combinada com tratamentos adjuvantes no manejo do retinoblastoma, de tal forma que as diretrizes enfatizaram a importância de uma abordagem personalizada, adaptando os protocolos terapêuticos às necessidades individuais dos pacientes para maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos. Nesta mesma senda, Akyüz *et al.*¹⁰ estudaram a quimioterapia intra-arterial e suas vantagens no tratamento do retinoblastoma, e seus achados mostraram que essa modalidade, em combinação com outros tratamentos, como a braquiterapia, ofereceu uma opção eficaz para o controle do tumor, preservação ocular e minimização de efeitos colaterais, destacando, também, a importância de uma abordagem integrada para o manejo do retinoblastoma.

Paralelamente, Fontoura *et al.*⁷ discutiram o papel da imunoterapia como tratamento complementar ao retinoblastoma, observando que, em combinação com a quimioterapia, pode melhorar significativamente os resultados terapêuticos, pois a

imunoterapia teve o potencial de aumentar a resposta imunológica do paciente ao tumor, oferecendo uma abordagem promissora para o tratamento integrado do retinoblastoma. Enquanto isso, Wang *et al.*⁸ investigaram as imunoterapias aplicadas ao retinoblastoma, sugerindo que essas terapias, quando combinadas com quimioterapia, podem ser eficazes na preservação da visão e no controle do tumor, ressaltando, ainda, que a combinação de quimioterapia com imunoterapia representou uma estratégia inovadora para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a progressão da doença. Em outro estudo, Tomar *et al.*¹⁶ conduziram um estudo multicêntrico sobre o estadiamento e sucesso do tratamento do retinoblastoma, evidenciando que a combinação de quimioterapia com tratamentos adjuvantes, como a braquiterapia e a crioterapia, foi essencial para o controle do tumor e preservação ocular, indicando tais estudos que uma abordagem integrada foi fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

Dessa maneira, a análise conjunta desses estudos forneceu uma visão abrangente do panorama atual do tratamento do retinoblastoma, evidenciando a importância da quimioterapia associada a tratamentos adjuvantes, bem como a eficácia da quimioterapia em melhorar a sobrevida, controle tumoral e na preservação visual dos pacientes foi amplamente corroborada, por isso a integração de tratamentos adjuvantes, como termoterapia, crioterapia e terapias sistêmicas, mostrou-se essencial para otimizar os resultados clínicos. Todavia, os efeitos adversos reportados, como náuseas, vômitos e supressão da medula óssea, requerem monitoramento e manejo cuidadoso para minimizar impactos negativos.

Portanto, esses estudos destacaram a necessidade de abordagens multidisciplinares e integradas no manejo do retinoblastoma, visto que a combinação de quimioterapia com tratamentos adjuvantes proporcionou uma base sólida para futuras pesquisas e práticas clínicas, orientando o desenvolvimento de protocolos de monitoramento pós-operatório mais eficazes e personalizados para pacientes submetidos a essa intervenção oftalmológica. Logo, a continuação da investigação e desenvolvimento de novas técnicas de avaliação e tratamento instam para aprimorar a compreensão e o manejo do retinoblastoma, visando sempre a otimização dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes.

8.3. Os Tratamentos Adjuvantes em Concomitância com a Quimioterapia no Controle do Retinoblastoma

O tratamento do retinoblastoma, o tumor ocular mais comum em crianças, evoluiu significativamente ao longo dos anos, principalmente com a integração de quimioterapia e tratamentos adjuvantes. Essa combinação de quimioterapia com terapias locais, como a termoterapia e crioterapia, e terapias sistêmicas, como a imunoterapia, foi objeto de diversos estudos, pois essas abordagens buscaram não apenas a preservação da vida, mas também a manutenção da visão e a minimização de sequelas a longo prazo.¹ Por isso, os estudos realizados por Dunkel *et al.*² demonstraram que a quimioterapia multimodal, quando combinada com terapias locais, melhoraram substancialmente os resultados terapêuticos, além de destacar que o uso de quimioterapia intra-arterial, associado à termoterapia, resultou em uma redução significativa do tamanho tumoral e preservação da função ocular em muitos casos. Tais achados corroboram com as diretrizes do NEI³, que enfatiza a importância de uma abordagem integrada para o tratamento do retinoblastoma, bem como a análise de Kronbauer *et al.*⁵ sobre o uso da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma, o qual indica que a terapia sistêmica foi eficaz na redução do volume tumoral, facilitando tratamentos locais subsequentes, evidenciando, através deste estudo retrospectivo que a quimioterapia neoadjuvante permitiu um melhor controle local da doença, aumentando as chances de sucesso da crioterapia e termoterapia. Similarmente, o estudo de Ramírez-Ortiz *et al.*⁶ reforça a importância de programas de diagnóstico precoce e manejo adequado para otimizar os resultados clínicos, visto que a integração da imunoterapia ao protocolo de tratamento do retinoblastoma também mostrou resultados promissores. Ademais, Fontoura *et al.*⁷ destacaram que a imunoterapia, ao estimular o sistema imunológico do paciente, aumentou a eficácia da quimioterapia e reduziu as taxas de recidiva.

Por outro lado, a pesquisa de Wang *et al.*⁸ sugere que a combinação de quimioterapia com imunoterapias específicas, como os inibidores de *checkpoint*, oferece uma abordagem mais personalizada e eficaz, preservando a visão e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, conforme apontado por Naseripour *et al.*⁹, a quimioterapia intra-arterial foi um avanço significativo no tratamento do retinoblastoma, pois esta técnica permitiu a administração direta do

quimioterápico na artéria oftálmica, aumentando a concentração do medicamento no tumor e reduzindo os efeitos sistêmicos adversos. Dessa forma, as pesquisas demonstraram que esta abordagem, combinada com tratamentos locais, resultou em taxas de controle tumoral superiores às obtidas com a quimioterapia sistêmica isolada.

Outrossim, a literatura também destacou a importância de uma abordagem individualizada no tratamento do retinoblastoma. Nesse sentido, Marcos *et al.*¹³ enfatizaram que o diagnóstico precoce e a personalização do tratamento foram fundamentais para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos de complicações. Por isso, a necessidade de adaptar o tratamento à resposta individual de cada paciente é reiterada por Chintagumpala *et al.*²⁰, que sugeriram a avaliação contínua e ajuste dos protocolos terapêuticos baseados na evolução clínica de cada caso, tendo as complicações associadas ao tratamento do retinoblastoma não sido negligenciadas.

Adicionalmente, a contribuição de Cabral *et al.*¹² ao campo do retinoblastoma destacou o desenvolvimento de tratamentos mais seguros e eficazes ao longo dos anos, sendo a eficácia da quimioterapia em combinação com tratamentos adjuvantes no controle do retinoblastoma amplamente documentada na literatura. Desse modo, a combinação de terapias locais e sistêmicas oferece uma abordagem mais holística e personalizada, resultando em melhores desfechos clínicos e maior preservação da visão. Contudo, a necessidade de monitorização contínua e ajuste dos protocolos terapêuticos com base na resposta individual do paciente permaneceu fundamental, assim como estudos futuros deveriam continuar a explorar essas combinações terapêuticas para otimizar o tratamento do retinoblastoma e minimizar os efeitos adversos a longo prazo.

9. CONCLUSÃO

A análise realizada neste estudo evidenciou que a integração da quimioterapia com tratamentos adjuvantes no manejo do retinoblastoma proporcionou benefícios clínicos significativos. Nesse sentido, as terapias adjuvantes, como a termoterapia, crioterapia e imunoterapia, quando associadas à quimioterapia, demonstraram potencial para aumentar a eficácia do tratamento, promover a preservação da visão e reduzir as taxas de recidiva. Deste modo, essa abordagem multimodal permitiu um controle tumoral mais eficaz, destacando-se como uma estratégia terapêutica promissora no tratamento do retinoblastoma, bem como essas combinações terapêuticas não apenas melhoraram os resultados clínicos, mas também contribuíram para o melhor prognóstico e para a qualidade de vida dos pacientes.

A eficácia da quimioterapia, especialmente quando administrada de forma intra-arterial, mostrou-se superior em termos de concentração do fármaco no tumor e minimização de efeitos sistêmicos adversos, e, a quimioterapia intra-arterial, em combinação com terapias locais, resultou em uma redução significativa do tamanho tumoral, aumentando as chances de sucesso terapêutico. Tais achados destacam a importância da abordagem integrada para otimizar os resultados terapêuticos e preservar a função ocular. Por isso, a individualização do tratamento, ajustando os protocolos de acordo com a resposta de cada paciente, também se mostrou importante para o sucesso terapêutico.

Outrossim, a inclusão de imunoterapia no protocolo de tratamento apresentou resultados encorajadores, pois a imunoterapia, ao potencializar a resposta imunológica do paciente, aumentou a eficácia da quimioterapia e reduziu as chances de recidiva tumoral. Essa abordagem não apenas melhorou os desfechos clínicos, mas também ofereceu uma perspectiva de tratamento mais personalizada e menos invasiva, alinhando-se às necessidades individuais dos pacientes. Além disso, a monitorização contínua e a adaptação dos protocolos terapêuticos foram fundamentais para garantir o sucesso e a segurança do tratamento.

Em conclusão, a integração de quimioterapia com diferentes tratamentos adjuvantes no manejo do retinoblastoma revelou-se uma estratégia eficaz e promissora, assim como estudos longitudinais e a avaliação contínua dos efeitos a

longo prazo foram essenciais para aprimorar ainda mais essas abordagens e minimizar os riscos associados, uma vez que os avanços alcançados na última década proporcionaram uma melhoria significativa nos resultados clínicos e na qualidade de vida dos pacientes. Tal fato enaltece a importância de uma abordagem terapêutica multimodal e individualizada. Em adição, destaca-se que a continuidade das pesquisas nesse campo são fundamentais para consolidar essas estratégias e desenvolver novos tratamentos que possam oferecer esperança e melhores perspectivas para os pacientes com retinoblastoma.

REFERÊNCIAS

- [1]. Lima E. Retinoblastoma: o tumor ocular mais comum em crianças. Fundação Oswaldo Cruz. Recuperado de: <https://portal.fiocruz.br/noticia/retinoblastoma-o-tumor-ocular-mais-comum-em-criancas>. Acesso em: 01 Mai. 2024.
- [2]. Dunkel IJ, Piao J, Chantada GL, *et al.* Intensive multimodality therapy for extraocular retinoblastoma: A Children's Oncology Group trial (ARET0321). *J Clin Oncol*, v. 40, n. 33, p. 3839–3847, 2022.
- [3]. NEI. Tratamento do Retinoblastoma. National Eye Institute. 2022. Disponível em: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/retinoblastoma/treatment-retinoblastoma>. Acesso em: 01 Mai. 2024.
- [4]. NCI. Tratamento do Retinoblastoma - Versão para Profissionais de Saúde (PDQ). Instituto Nacional do Câncer. 2023. Disponível em: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/retinoblastoma/pro/tratamiento-retinoblastoma-pdq>. Acesso em: 01 Mai. 2024.
- [5]. Kronbauer FL, Corrêa ZMS, Tyllmann C, Escovar CE, Marcon IM. O uso da quimioterapia no tratamento do retinoblastoma: Análise retrospectiva. In: II Congresso da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Porto Alegre (RS). Arquivos Brasileiros de oftalmologia, v. 63, n. 6, p. Dezembro. 2000.
- [6]. Ramírez-Ortiz MA *et al.* Systematic review of the current status of programs and general knowledge of diagnosis and management of retinoblastoma. *Bol Med Hosp Infant Mex*, v. 74, n. 1, p. 41-54, 2017.
- [7]. Fontoura BA *et al.* Immunotherapy as cancer treatment and the role of nursing. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 6, e38710615902, 2021.
- [8]. Wang L, Li S, Mei J, Ye L. Immunotherapies of retinoblastoma: Effective methods for preserving vision in the future. *Front Oncol*. 2022.
- [9]. Naseripour M *et al.* Spotlight on Targeted Chemotherapy in Retinoblastoma: Safety, Efficacy, and Patient Outcomes. *OncoTargets and Therapy*, 2022.
- [10]. Akyüz C. *et al.* Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: A Single-Center Experience. *Ophthalmologica*, v. 234, p. 227-232, 2015.
- [11]. PDQ. Tratamento de Retinoblastoma (PDQ®): Versão para Profissionais de Saúde. 2024, 18 de abril. In: Resumos de informações sobre câncer PDQ.

- Bethesda (MD): Instituto Nacional do Câncer (EUA); 2002-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66006/>. 2024.
- [12]. Cabral AAS *et al.* Retinoblastoma: genetic, diagnostic and therapeutic aspects of a pediatric eye tumor. *Revista CPAQV – Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida*. Vol.16. Nº.1. p.2.2024.
- [13]. Marcos RE *et al.* The importance of early diagnosis and treatment of retinoblastoma in childhood. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 5, n. 4 ,p.17144-17155, jul./aug., 2022.
- [14]. Ancona-Lezama D, Gómez Elizondo D, Bastán Fabián D, Figueroa Sánchez J, Rivera Ortega F, Páez Garza J, Thompson GL, Rangel PA, González GS, Aguilar YMD, Villafuerte CR, Sandoval AH, Rodríguez VM, Guerrero FC, Uribe OL, Pérez RE, Crisóstomo AC. Gestión Multidisciplinar de retinoblastoma: La experiencia de México. *Revista Oftálmica*, [S. l.], v. 20, p. 5–14, 2021. DOI: 10.56172/oftalmica.v20i.20. Disponível em: <https://revistaoftalmica.org/index.php/revista/article/view/20>. Acesso em: 29 may. 2024.
- [15]. Garza-Garza LA, Ruiz-Lozano RE, Rebolledo-Méndez G, Ibarra-Nava I, Morales-Garza HJ, Ancona-Lezama D. Challenge of Retinoblastoma in Mexico in 2020: Perspectives and Solutions. *Journal of Ophthalmology*, 2020, 1–6. doi:10.1155/2020/1953602. 2020.
- [16]. Tomar AS, Finger PT, Gallie B, Kivelä TT, Mallipatna A, Zhang C, Zhao J, Wilson MW, Brenna RC, Burges M, Kim J, Khetan V, Ganesan S, Yarovoy A, Yarovaya V, Kotova E, Yousef YA, Nummi K, Ushakova TL, Yugay OV, Polyakov VG, Ramirez-Ortiz MA, Esparza-Aguilar E, Chantada G, Schaiquevich P, Fandino A, Yam JC, Lau WW, Lam CP, sharwood P, Moorthy S, Long QB, Essuman VA, Renner LA, Semenova E, Català J, Correa-Llano G, Carreras E. For the American Joint Committee on Cancer Ophthalmic Oncology Task Force, Global Retinoblastoma Treatment Outcomes: Association with National Income Level, *Ophthalmology*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2020.09.032>. 2020.
- [17]. Tomar AS, Finger PT, Gallie B, Mallipatna A, Kivelä TT, Zhang C, Carreras-Bertran E. A Multicenter, International Collaborative Study for AJCC-Staging of Retinoblastoma: Treatment Success and Globe Salvage. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ophtla.2020.05.05. 2020.

- [18]. Fabian ID, Onadim, Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury T, Scheimberg I, Sagoo MS. The management of retinoblastoma. *Oncogene*, 37(12), 1551–1560. doi:10.1038/s41388-017-0050-x. 2018.
- [19]. Lansingh VC, Eckert KA, Haik BG, Phillipps BX, Bosch-Canto V, Leal-Leal C, Ramírez-Ortiz MA. Retinoblastoma no México: parte I. Uma revisão do conhecimento geral da doença, diagnóstico e tratamento. *Boletín Médico Del Hospital Infantil do México*, 72(5), 299–306. doi:10.1016/j.bmhimx.2015.09.001. 2015.
- [20]. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: Revisão da Gestão Atual. *O Oncologista*, 12(10), 1237–1246. doi:10.1634/teoncologista.12-10-1237. 2007.
- [21]. Antoneli CBG *et al.* Development in the treatment of retinoblastoma. *Arq Bras Oftalmol*;66:401-8, 2003.
- [22]. Lopes LF, Antonel CBG, Luis, FA, Bianchi A. Segundo Tumor em Pacientes Portadores de Retinoblastoma. *Rev. Bras. Cancerol.* 34(1): 11-13. 1988.