

## Retinoblastoma: a relação com o acompanhamento oftalmológico infantil

## Retinoblastoma: the relationship with child ophthalmological follow-up

DOI:10.34119/bjhrv6n6-096

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 13/11/2023

### **Ariane Santos Oliveira**

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)  
Instituição: Unidade de Cuidados Intermediário em Saúde 24hs Dr. Eitel Abdallah  
Haje Atue Neme

Endereço: R. José Viana da Silveira, s/n, São Pedro, Teresópolis - RJ, CEP: 25955-170  
E-mail: arianasantosoliveira13@gmail.com

### **Isabel Andretto de Oliveira**

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)  
Instituição: Hospital Regional de Barbacena, Hospital Santa Casa de Misericórdia de  
Barbacena, UBS Pinheiro Grosso

Endereço: R. São Vicente de Paula, 104, Pinheiro Grosso, Barbacena - MG  
E-mail: isah.andretto@gmail.com

### **Luiza Machado Borges**

Graduada em Medicina  
Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)  
Endereço: Av. Alberto Torres, 111, Alto, Teresópolis - RJ  
E-mail: luizamborges2@gmail.com

### **João Maria Ferreira**

Especialização em Oftalmologia  
Instituição: Hospital São José  
Endereço: R. Judite Maurício de Paula, 40, Lucas, Teresópolis - RJ, CEP: 25964-220  
E-mail: clinoft@hotmail.com

## **RESUMO**

O câncer ocular mais comum na infância é denominado retinoblastoma. Ele é potencialmente fatal se não diagnosticado e tratado precocemente e é causado pela mutação do gene RB1, um supressor tumoral. Objetivo: Apresentar a relação do acompanhamento oftalmológico infantil e o Retinoblastoma. Trata-se de um estudo do qual consta em revisão de literatura sistemática e observacional, realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. Os artigos que foram selecionados são da língua inglesa, francesa e portuguesa, que foram publicados entre os anos de 2012 a 2022. O retinoblastoma tem uma prevalência de 1/15.000 nascimentos, podendo ser hereditário ou não hereditário. A incidência do retinoblastoma é maior até os 5 anos de idade ou em lactentes, chegando a uma média de 400 casos por ano no Brasil. A Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica (SBOP) propõe que, além do acompanhamento ocular pelo pediatra ou pelo profissional da atenção primária de saúde, seja realizado pelo menos um exame oftalmológico completo entre as idades de 3 a 5 anos em todas as crianças saudáveis, idealmente precedido de um exame realizado entre 6 e 12 meses de idade. A necessidade de realizar rastreamento na infância segue sendo a melhor forma de diagnosticar

alterações características da neoplasia precocemente. Com diagnóstico precoce e tratamento correto, o prognóstico de melhora e a sobrevida pode ser superior a 90%.

**Palavras-chave:** Retinoblastoma, diagnóstico precoce, infância, gene RB1, incidência.

## ABSTRACT

The most common eye cancer in childhood is called retinoblastoma. It is potentially fatal if not diagnosed and treated early and is caused by mutating the RB1 gene, a tumor suppressor. Aims: To present the relationship between children's ophthalmologic follow-up and Retinoblastoma. This is a study that is part of a systematic and observational literature review, carried out in the electronic databases Scielo, EBSCOhost, Lilacs and PubMed The articles that were selected are in English, French and Portuguese, which were published between the years from 2012 to 2022. Retinoblastoma has a prevalence of 1/15,000 births, and may be hereditary or non-hereditary. The incidence of retinoblastoma is higher up to 5 years of age or in infants, reaching an average of 400 cases per year in Brazil. The Brazilian Society of Pediatric Ophthalmology (SBOP) proposes that, in addition to eye monitoring by a pediatrician or primary health care professional, at least one complete ophthalmological examination be performed between the ages of 3 and 5 years in all healthy children, ideally preceded by an examination performed between 6 and 12 months of age. The need to carry out screening in childhood remains the best way to diagnose characteristic changes in the neoplasm early. With early diagnosis and correct treatment, the prognosis of improvement and survival can be greater than 90%.

**Keywords:** Retinoblastoma, early diagnosis, childhood, RB1 gene, incidence.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer ocular mais comum na infância é denominado retinoblastoma (RT). Ele é potencialmente fatal se não diagnosticado e tratado precocemente, sendo causado pela mutação do gene RB1, um supressor tumoral.<sup>1</sup>

A incidência de retinoblastoma constante no mundo de 1 caso por 15.000 a 20.000 nascidos vivos, ou seja, cerca de 9.000 novos casos/ano.<sup>1</sup> É um câncer considerado de prognóstico sombrio em países de baixa e média renda, onde mais de 80% dos casos globais ocorrem.<sup>2</sup> No estado de Sergipe, no Brasil, a prevalência foi maior no gênero feminino (53,7%) dos casos estudados e a faixa etária mais frequente foi a compreendida entre zero a quatro anos correspondendo a 90,7% dos casos.<sup>3</sup>

Uma importante ferramenta para o diagnóstico precoce de alterações visuais na infância é o Teste do Reflexo Vermelho (TRV), um método simples, de baixo custo e não invasivo que consiste na emissão de luz pelo oftalmoscópio nos olhos da criança, obtendo um reflexo contínuo de cor avermelhada quando sem alterações. Tal resultado traduz que as estruturas internas do olho estão transparentes possibilitando que a retina seja atingida de forma plena.<sup>4</sup>

Este reflexo, quando alterado, sofre alteração de cor, simetria binocular e homogeneidade, indicando que há alguma anomalia que dificulte ou impossibilite a chegada da luz adequadamente, necessitando assim de investigações complementares com um especialista.<sup>4</sup> As Recomendações da Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica sugerem que o TRV seja repetido pelo pediatra durante as consultas de puericultura durante os primeiros 3 anos de vida.<sup>5</sup>

A leucocoria (das palavras gregas *leukos* = branco e *koria* = pupila) corresponde a um reflexo pupilar anormal branco e é o sinal inicial mais comum de retinoblastoma. Apresenta grande relevância, pois o tumor permanece intraocular e com grande potencial de cura por 3 a 6 meses após o primeiro sinal de leucocoria.<sup>6</sup>

O manejo do retinoblastoma é variado e depende de uma série de fatores particulares de cada paciente.<sup>2</sup> Para seu sucesso é imprescindível um diagnóstico precoce e a cooperação entre uma equipe multidisciplinar. Além disso, é de suma importância fornecer assistência às famílias, principalmente quando se analisa que o abandono da terapia é a principal causa de falha terapêutica em crianças curáveis de média e baixa renda.<sup>1</sup>

Apesar da individualidade do tratamento, os objetivos são os mesmos ao visar reduzir a mortalidade, prevenir metástases, preservar o globo ocular e, por fim, otimizar a visão da criança levando em consideração o impacto da mesma na formação do indivíduo como um todo.<sup>2</sup>

Na infância a percepção visual é de extrema importância na construção da compreensão do mundo a sua volta e um dos mais importantes sentidos no desenvolvimento neuropsicomotor.<sup>7</sup> Na literatura, alguns dados sugerem uma correlação linear entre a prevalência de cegueira e a mortalidade abaixo de 5 anos. No Brasil, de acordo com dados do IBGE, a estimativa é de 4 casos de cegueira a cada 10.000 crianças.<sup>8</sup>

Diante disso, levando em consideração a relevância desse tipo de tumor na população infantil, o retinoblastoma tem potencial de tratamento eficaz quando feito um diagnóstico precoce, de fácil suspeição, porém muitas vezes não é percebido pela família, pois na sua idade de maior incidência a criança ainda não consegue se comunicar de forma plena. Sendo assim, o médico assume um papel fundamental de se atentar a esse aspecto do exame físico, visto que, como supracitado a visão interfere no desenvolvimento infantil como um todo, na qualidade de vida, cognição, personalidade e até mesmo na sobrevivência desses pacientes.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 PRIMÁRIO

Apresentar a relação do acompanhamento oftalmológico infantil e o Retinoblastoma.

### 2.2 SECUNDÁRIO

Avaliar a importância do profissional da atenção primária na triagem das alterações oftalmológicas.

Descrever o teste do reflexo vermelho como importante ferramenta na detecção precoce do Retinoblastoma.

## 3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura sistemática e observacional, com pesquisas realizada nas bases de dados eletrônicas Scielo, EBSCOhost, Lilacs e PubMed. A realização de consulta utilizou os descritores: “Retinoblastoma”, “diagnóstico precoce”, “infância”, “leucocoria”, “gene RB1”, “incidência”, “tratamento retinoblastoma” e “teste do reflexo vermelho” e seus respectivos correspondentes em inglês “Retinoblastoma”, “early diagnosis”, “childhood”, “leucocoria”, “RB1 gene”, “incidence”, “retinoblastoma treatment” e “red reflex teste”.

Para elaboração do estudo percorreram-se as seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivo da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos; e análise dos resultados e discussão.

Os critérios de inclusão foram diretrizes, jornais, periódicos e artigos que se propuseram a relação do retinoblastoma com o diagnóstico precoce e o aumento das chances de um tratamento de sucesso, explicando os primeiros sinais a serem observados na criança e a prevalência delas na infância. Além disso, também foram incluídos artigos que discutem sobre a necessidade do acompanhamento oftalmológico infantil, bem como os testes que podem ser feitos para verificar alguma alteração visual como o teste do reflexo vermelho. Os artigos selecionados são da língua inglesa, francesa e portuguesa, publicados entre os anos de 2012 a 2022.

Os critérios de exclusão foram os artigos que diziam respeito de outros tipos de cânceres que não o retinoblastoma e outras alterações visuais. Todos os artigos selecionados foram lidos em sua íntegra.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O retinoblastoma é o tumor intraocular mais comum da infância, com uma prevalência de 1/15.000 nascimentos, podendo ser hereditário ou não hereditário. Ele está associado a mutações somáticas, na linhagem germinativa ou em ambas, nos dois alelos do gene RB1, um supressor tumoral que se encontra no braço longo do cromossomo 13, responsável por codificar a proteína do retinoblastoma.<sup>9,10</sup>

O retinoblastoma hereditário tende a ser bilateral e acontece em 30% dos casos, onde há uma alteração congênita no gene RB1. Normalmente, essa mutação é transmitida de um dos pais, embora também possa ser uma nova mutação que começa com o paciente e é transmitida aos seus descendentes. Ademais, como essa mutação está presente em todas as células do corpo, o risco de desenvolver outros tipos de câncer, especialmente o osteossarcoma, aumenta em 50%.<sup>11,12</sup>

O retinoblastoma não hereditário sucede em cerca de 70% dos casos da doença. Neste tipo a alteração no gene RB1 se desenvolve espontaneamente em uma única célula retiniana de um olho, o que leva o tumor a ser geralmente monocular e frequentemente diagnosticado em idades mais avançadas do que a forma hereditária. A neoplasia maligna se desenvolve após modificações genéticas ou epigenéticas que levam à proliferação descontrolada, pela ausência da função de supressão tumoral da proteína do retinoblastoma (pRB).<sup>11,13</sup>

A incidência desse tumor é maior até os 5 anos de idade ou em lactentes, chegando a uma média de 400 casos por ano no Brasil.<sup>5</sup> Se detectado em estágio inicial, ele é curável e tem grandes chances de preservação da visão. O diagnóstico precoce, a qualquer sinal de alerta, é essencial para a cura e para prevenir a cegueira infantil.<sup>14</sup> Para que ele ocorra é necessário o olhar atento do profissional de saúde, em especial dos pediatras nas consultas de puericultura, pois são os responsáveis por reconhecer os primeiros sinais de problemas oculares e informar aos pais sobre estas anormalidades visuais, como estrabismo e leucocoria. Assim, uma vez feita a suspeição de alguma alteração visual, é fundamental encaminhar a criança para uma avaliação com o especialista.<sup>5</sup>

Em estudos referentes às crianças com deficiência visual, os resultados apontam comprometimento da qualidade de vida, podendo também ocorrer dependência para a realização das tarefas cotidianas e implicação emocional, como a formação de crianças mais inseguras, pessimistas, intuitivas e retraídas.<sup>1</sup>

Uma importante ferramenta da atenção básica é o teste do reflexo vermelho (TRV), sendo este uma das formas mais eficientes e sensíveis para diagnóstico de um amplo grupo de doenças oculares, incluindo o retinoblastoma. É realizado utilizando um oftalmoscópio direto,

sem a necessidade de colírios, a 30 cm do olho do paciente, em sala escurecida. Este teste é oferecido de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) logo após o nascimento do bebê, antes da alta da maternidade e, pelo menos, duas a três vezes ao ano, nos três primeiros anos de vida. O teste é simples e pode detectar qualquer alteração visual, levantando a suspeita da existência de um tumor, que pode ser confirmado por exames mais específicos.<sup>6,14,15</sup>

Portanto, a prevenção da deficiência visual na infância necessita de uma atuação abrangente desde Atenção Básica, responsável por rastrear os pacientes, até atendimento em serviços terciários de alta complexidade, onde eles serão submetidos a uma avaliação oftalmológica, por meio dos exames diagnósticos e posterior acompanhamento.<sup>6</sup>

A maioria das neoplasias malignas exigem a realização de uma biópsia para confirmação do diagnóstico. No entanto, para o retinoblastoma, este exame não é realizado. Os motivos são pelo alto risco de disseminação das células cancerígenas para outros sítios além da retina, e pelo fato do diagnóstico poder ser feito com precisão por meio de exames oftalmológicos e de imagem.<sup>16</sup>

Dentre os principais exames, a oftalmoscopia indireta com pupila farmacologicamente dilatada geralmente se mostra eficiente para diagnóstico definitivo. Nela, observa-se uma massa branco-acinzentada, de aspecto friável no fundo do olho. A ultrassonografia ocular auxilia na definição diagnóstica, pois identifica com 92,5% de acurácia a calcificação, uma característica do tumor. Há também alguns exames que são realizados com a finalidade de estadiar e classificar o tumor, direcionando o tratamento, tais como a ressonância magnética que costuma ser solicitada a fim de avaliar a invasão do nervo óptico, a radiografia de crânio, mielograma e citológico do líquido cefalorraquidiano. A realização da tomografia computadorizada não é aconselhável nestes pacientes, pois a radiação pode induzir o desenvolvimento de outros cânceres primários nos portadores de mutação.<sup>11,17,18</sup>

O diagnóstico tardio contribui para um pior desfecho e maior taxa de mortalidade.<sup>19</sup>

Quanto ao tratamento de pacientes com retinoblastoma, são levados em consideração vários aspectos da doença, como a apresentação unilateral ou bilateral, a localização e o tamanho, bem como os riscos para a visão e a possível natureza hereditária da doença.<sup>20</sup>

Várias formas de tratamento estão disponíveis para pacientes com retinoblastoma e a escolha será feita com base nos itens supracitados. Dente eles estão a fotocoagulação a laser, crioterapia, quimioterapia local e sistêmica, braquiterapia e a enucleação que, ainda é frequentemente necessária na doença unilateral e a decisão pelo tratamento adjuvante é feita de acordo com os fatores de risco histológicos. O tratamento conservador apresentou avanços terapêuticos recentes muito importantes, sendo proposto para pelo menos um dos dois olhos na

maioria dos casos bilaterais, como o laser isolado ou em combinação com quimioterapia, crioterapia ou braquiterapia.<sup>20</sup>

Recentemente, novas técnicas foram desenvolvidas com o intuito de preservar a função visual, diminuir a necessidade de radioterapia externa e diminuir o número de enucleações das crianças portadoras de retinoblastoma, sendo elas a perfusão quimioterápica seletiva intra-arterial e as injeções intravítreas.<sup>10,11</sup>

No que diz respeito à metástase, a invasão orbital e a invasão do nervo óptico, são os maiores fatores de risco. A invasão orbital do retinoblastoma pode levar à disseminação sistêmica através dos vasos sanguíneos e linfáticos, já o risco de metástases por invasão do nervo óptico depende da extensão da penetração do tumor. Na suspeita de metástases, a aspiração e biópsia da medula óssea, punção lombar e cintilografia óssea são indicadas para avaliação diagnóstica.<sup>11</sup>

A doença apresenta uma taxa de cura elevada, com sobrevida de 98% dos casos, 90% com preservação do olho e 80% com preservação da visão em países com sistemas de saúde altamente desenvolvidos, porém, 25% nos países mais carentes.<sup>21</sup>

No entanto, no mundo, a mortalidade é considerada alta quando o diagnóstico é feito de forma tardia. A doença, se não manejada, tende a metastatizar em 6 meses, invadindo a órbita, estruturas do globo ocular, o nervo óptico e o sistema nervoso central, levando à morte em poucos anos. Dessa forma, o prognóstico está diretamente relacionado com o intervalo de tempo entre o início da manifestação da doença, diagnóstico e intervenção, bem como, o local de origem da criança afetada.<sup>19,22</sup>

## 5 CONCLUSÃO

O retinoblastoma, apesar de considerado neoplasia rara, corresponde à parcela importante dos tumores da infância, especialmente nos primeiros anos de vida, e pode ser fatal se não for corretamente diagnosticado e manejado. A avaliação diagnóstica, classificação e o tratamento do tumor evoluíram muito nos últimos anos. Destaca-se, nesse cenário, o aprimoramento das técnicas de quimioterapia (intra-artéria oftálmica, intravítreo e sistêmica) e o avanço nos estudos em relação aos danos associados à radioterapia externa, que no momento apresenta indicações restritas. A necessidade de realizar rastreamento na infância segue sendo a melhor forma de diagnosticar alterações características da neoplasia precocemente. Com diagnóstico precoce e tratamento correto, o prognóstico de melhora e a sobrevida pode ser superior a 90%.

Considerando as ações de saúde ocular como sendo de atenção primária, cabe destacar a importância de ações preventivas e de promoção da saúde ocular serem realizadas pelas equipes profissionais de serviços que prestam cuidados iniciais e de monitoramento infantil, como as unidades básicas de saúde.



## REFERÊNCIAS

1. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Gronsdahl P, White A, Chan HS, et al. Retinoblastoma. *The Lancet* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Nov 23];379(9824):1436–46. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61137-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61137-9/fulltext)
2. Shields C, Ancona-Lezama D, Dalvin L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020;68(11):2356
3. Junior EB da S. Retinoblastoma: epidemiologia e sobrevida em Sergipe. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente* [Internet]. 2013 Jun 27 [cited 2022 Jan 31];1(3):79–86. Available from: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/566>
4. Por que, como e quando devo realizar o teste do olhinho? – BVS Atenção Primária em Saúde [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://aps.bvs.br/aps/por-que-como-e-quando-devo-realizar-o-teste-do-olhinho/>
5. Rossetto JD, Hopker LM, Carvalho LEMR de, Vadas MG, Zin AA, Mendonça TS, et al. Brazilian guidelines on the frequency of ophthalmic assessment and recommended examinations in healthy children younger than 5 years. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 31];84(6). Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/7sCCbDbqpSRZCDd6CQS8M3K/?lang=en>
6. Montandon Júnior ME, Figueirêdo S da S, Jacob BM, Montandon C, Ribeiro FA de S, Nóbrega BB da, et al. Leucocoria na infância: diagnóstico diferencial por ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiologia Brasileira*. 2014 Apr;37(2):129–38.
7. Messa AA, Nakanami CR, Lopes MCB. Qualidade de vida de crianças com deficiência visual atendidas em Ambulatório de Estimulação Visual Precoce. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2012 Aug;75(4):239–42.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE [Internet]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_saude\\_ocular\\_infancia.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_saude_ocular_infancia.pdf)
9. Melo MCSC, Ventura LMV de O, Erwenne CM, Arcoverde ALAL. Retinoblastoma bilateral de aparecimento tardio: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2008 Jun 1;71:437–42. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/JcDdybjGtcGgHqVGHXJW55J/?lang=pt>
10. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F. Actualités du rétinoblastome. *Archives de Pédiatrie* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jul 2];23(1):112–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X15003681?via%3Dihub>
11. Assis Brasil E, Bencke E, Canevese F, Romanni F. RETINOBLASTOMA: ATUALIZAÇÃO SOBRE AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E TRATAMENTO RETINOBLASTOMA: DIAGNOSTIC EVALUATION AND TREATMENT UPDATE [Internet]. Available from: <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/37.pdf>

12. Moreno F, Sinaki B, Fandiño A, Dussel V, Orellana L, Chantada G. A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014 Apr 11;61(9):1610–5.
13. Retinoblastoma e a Importância do Diagnóstico Precoce [Internet]. SOPERJ. [cited 2022 Jul 5]. Available from: <http://soperj.com.br/retinoblastoma-e-a-importancia-do-diagnostico-precoce>
14. Retinoblastoma: diagnóstico precoce previne cegueira infantil [Internet]. Ministério da Saúde. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/fevereiro/retinoblastoma-diagnostico-precoce-previne-cegueira-infantil>
15. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, Erwenne CM, Novaes PERS, Arias V, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Jul 5];66:401–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/h4Q4KskrKsCMkpjNWbb4sTJ/?lang=pt#:~:text=Alguns%20autores%20demonstraram%20sucesso%20terap%C3%AAAutico>
16. Silvera VM, Guerin JB, Brinjikji W, Dalvin LA. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 27];42(4):618–26. Available from: <http://www.ajnr.org/content/42/4/618.long>
17. Leclerc R, Olin J. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients. *AORN Journal*. 2019 Dec 30;111(1):69–79.
18. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, Erwenne CM, Novaes PERS, Arias V, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Jul 5];66:401–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abo/a/h4Q4KskrKsCMkpjNWbb4sTJ/?lang=pt#:~:text=Alguns%20autores%20demonstraram%20sucesso%20terap%C3%AAAutico>
19. Mattosinho CCDS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatric Hematology and Oncology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Feb 9];36(2):55–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014139/>
20. Marcos RE, de Souza RR, Rodrigues SMA, Moreira MFM, Costa GM, Procópio e Silva JM, Soares CDR, Kumaira IHT. A importância do diagnóstico precoce e tratamento do retinoblastoma na infância: The importance of early diagnosis and treatment of retinoblastoma in childhood. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 31º de agosto de 2022 [citado 10º de outubro de 2023];5(4):17144-55. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/51647>
21. de Souza AG, Roriz SCR, Júnior WT da S, de Souza EL, Moreira PC, Damasceno LC, Carvalho FO, Souto JF, Nascimento MC, Borges ACR. Retinoblastoma pediátrico - visão geral / Pediatric retinoblastoma - overview. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 4º de abril de 2022 [citado 10º de outubro de 2023];5(2):5852-6. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/46016>
22. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Correction: Retinoblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 Sep 24;1(1).