



## **RETINOBLASTOMA EM CRIANÇAS: ATRASOS NO DIAGNÓSTICO, SINAIS DE ALERTA E DESFECHOS CLÍNICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Retinoblastoma In Children: Diagnostic Delays, Warning Signs, And Clinical Outcomes – An Integrative Review

### **RESUMO**

Este estudo teve como objetivo analisar a relação entre os atrasos no diagnóstico do retinoblastoma em crianças, os principais sinais de alerta e os desfechos clínicos associados. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa com incorporação de dados quantitativos secundários, realizada nas bases MEDLINE e LILACS, com inclusão de artigos publicados entre 2020 e 2025, selecionados por dois revisores independentes. Os achados demonstraram que o atraso entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico favorece a apresentação de formas intraoculares avançadas ou extraoculares, elevando a necessidade de enucleação, o risco histopatológico e a mortalidade. A leucocoria foi o sinal de alerta mais frequente, seguida por estrabismo, hiperemia ocular, proptose e massa orbitária, sobretudo em contextos de maior vulnerabilidade social e menor acesso aos serviços especializados. Conclui-se que o reconhecimento precoce desses sinais, a qualificação da atenção primária, o encaminhamento oportuno e o uso de estratégias de rastreamento são fundamentais para reduzir atrasos diagnósticos e melhorar o prognóstico e a sobrevida das crianças acometidas.

#### **Jozadake Petry Fausto**

Doutoranda no Curso de Geografia da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” (UNESP/SP), no Programa de Desenvolvimento Territorial na América Latina e Caribe.

#### **Rosenildo Souza da Silva**

Graduado em Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

#### **José Tadeu Aranha Nunes**

Graduando em Medicina, Centro Universitário Integrado

#### **Laura de Oliveira D’Amico**

Graduada em Medicina, Universidade de Caxias do Sul (UCS)

#### **Henrique Vitor Bevilaqua**

Graduado em Medicina, Universidade Paranaense (UNIPAR)

#### **Pedro Marlo Triches**

Graduando em Medicina, Universidade Positivo (UP)

#### **Fernando Daniel Pereira Barbosa**

Graduando em Medicina, Universidade de Rio Verde (UniRv)

#### **Karynne Monteiro de Lima**

Graduanda em Medicina, Universidade de Rio Verde Campus Goianésia - UniRV

**Palavras-chave:** Diagnóstico Tardio; Leucocoria; Retinoblastoma; Revisão Integrativa; Saúde da Criança.



## ABSTRACT

---

**\*Autor correspondente:**

**Jozadake Petry Fausto**

*jozadakepetryfausto@gmail.com*

---

Recebido em: [19-03-2026]

Publicado em: [30-03-2026]

This study aimed to analyze the relationship between delayed diagnosis of retinoblastoma in children, the main warning signs, and the associated clinical outcomes. It is an integrative literature review with a qualitative approach and incorporation of secondary quantitative data, conducted in the MEDLINE and LILACS databases, including articles published between 2020 and 2025 and selected by two independent reviewers. The findings showed that delays between symptom onset and diagnosis favor the presentation of advanced intraocular or extraocular disease, increasing the need for enucleation, histopathological risk, and mortality. Leukocoria was the most frequent warning sign, followed by strabismus, ocular hyperemia, proptosis, and orbital mass, especially in contexts of greater social vulnerability and limited access to specialized care. It is concluded that early recognition of these signs, strengthening primary health care, timely referral, and the use of screening strategies are essential to reduce diagnostic delays and improve prognosis and survival among affected children.

**KEYWORDS:** The keywords should be three to six terms in alphabetical order, using DeCS or MeSH terminology to define them, separated by;



## INTRODUÇÃO

O território não se configura apenas como um recorte espacial, mas como uma construção histórica e social, marcada por relações de poder, desigualdades e disputas que impactam diretamente as condições de vida e saúde das populações. Conforme Santos (2007), o território deve ser compreendido como o chão mais a população, sendo, portanto, indissociável das práticas sociais que nele se desenvolvem.

Essa perspectiva permite compreender como as desigualdades territoriais influenciam o acesso oportuno aos serviços de saúde especializados, impactando diretamente o tempo de diagnóstico e os desfechos clínicos do retinoblastoma<sup>1</sup> em crianças.

Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a relação entre os atrasos no diagnóstico do retinoblastoma em crianças, os principais sinais de alerta identificáveis e os desfechos clínicos associados. Parte-se da hipótese de que atrasos diagnósticos estão diretamente associados à apresentação em estágios mais avançados da doença e a piores desfechos clínicos, especialmente em contextos de baixa e média renda.

## MATERIAL E MÉTODOS

As etapas desta revisão integrativa compreenderam a delimitação do problema e a elaboração da questão norteadora; a realização da busca bibliográfica e a seleção dos estudos conforme critérios previamente estabelecidos; a avaliação metodológica e a extração sistematizada das informações de cada artigo; a síntese dos achados; e a análise e organização dos resultados para apresentação. Nesse sentido, trata-se de uma revisão integrativa, de abordagem predominantemente qualitativa, com incorporação de dados quantitativos secundários, de caráter bibliográfico e documental, adequada à análise crítica de fenômenos

---

<sup>1</sup> Shields e Shields (2015) definem o retinoblastoma como uma neoplasia maligna intraocular primária da infância, originada das células da retina, geralmente associada a mutações no gene RB1, caracterizando-se por crescimento rápido, potencial invasivo e risco de disseminação local e sistêmica quando não diagnosticado e tratado precocemente. Knudson (1971) define o gene RB1 como um gene supressor tumoral responsável pelo controle do ciclo celular, atuando na regulação da proliferação celular por meio da inibição da progressão desordenada da divisão celular. A inativação desse gene, decorrente de mutações, compromete o controle do crescimento celular e favorece o desenvolvimento do retinoblastoma, especialmente na infância.



clínicos e epidemiológicos complexos relacionados ao retinoblastoma infantil. Segundo Minayo (2014), esse tipo de abordagem permite compreender significados, contextos e relações sociais que não podem ser reduzidos a dados quantitativos, sendo amplamente utilizada em estudos no campo das ciências sociais e da saúde.

Na sequência, detalham-se os procedimentos adotados em cada uma dessas etapas para o presente estudo (Whittemore; Knafl, 2005).

Para construir a questão norteadora, utilizou-se a estratégia PICO, definindo-se a população como crianças, a intervenção/exposição como a presença de atrasos no diagnóstico e a observação de sinais de alerta para retinoblastoma, e os desfechos como os resultados clínicos associados. Dessa forma, a pergunta central desta revisão integrativa foi: Quais evidências científicas descrevem a relação entre atrasos no diagnóstico do retinoblastoma em crianças, os principais sinais de alerta identificáveis e os desfechos clínicos observados?

Para a etapa de seleção dos estudos, foram considerados elegíveis artigos publicados em português, inglês e espanhol, no período compreendido entre 2020 e 2025. A delimitação temporal foi definida a partir da necessidade de concentrar a análise nas evidências científicas mais recentes sobre o retinoblastoma em crianças, especialmente no que se refere aos atrasos no diagnóstico, à identificação de sinais clínicos de alerta e aos desfechos clínicos descritos na literatura.

As buscas foram realizadas nas bases bibliográficas *International Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), selecionadas por sua relevância e abrangência na indexação de estudos clínicos, epidemiológicos e de saúde global relacionados à oncologia pediátrica e à oftalmologia.

Nessas fontes, empregaram-se descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH), combinados por operadores booleanos, conforme a estratégia: retinoblastoma AND (leucocoria OR leucocoria OR strabismus OR estrabismo) AND ("delayed diagnosis" OR "late diagnosis" OR "diagnostic delay" OR "atraso no diagnóstico" OR "diagnóstico tardio").

Para avaliar a pertinência dos estudos identificados nas bases consultadas, dois revisores extraíram e sintetizaram, de maneira independente, as informações de interesse, procedendo posteriormente à análise temática do conteúdo. Os dados consolidados foram registrados em instrumento próprio e organizados em arquivos no Microsoft Word® 2007, constituindo um



banco de dados. Eventuais discordâncias foram solucionadas por consenso, após discussão entre os avaliadores.

O processo de seleção dos estudos foi apresentado por meio de fluxograma, elaborado de forma adaptada às recomendações do PRISMA, considerando a natureza integrativa da revisão.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de forma descritiva, considerando desenho do estudo, clareza dos objetivos, adequação metodológica e consistência dos resultados, sem aplicação de instrumento de escore, em consonância com a natureza integrativa da revisão.

A síntese dos dados foi realizada por meio de análise temática narrativa, organizada em eixos: atrasos diagnósticos, sinais de alerta e desfechos clínicos.

**Figura 1.** Fluxograma dos artigos selecionados



Fonte: Dados da pesquisa, 2026.

**RESULTADOS**

Os resultados e a análise dos dados são apresentados de forma descritiva.

**Tabela 1.** Tabela de resultados (síntese das evidências)

Autor/Ano	Contexto desenho	Evidência de atraso (diagnóstico/apresentação)	Principais sinais de alerta identificáveis	Desfechos clínicos observados (e relação com atraso)
(Chantada; Villanueva; Abramson, 2025)	LMICs (países de baixa/média renda) – artigo de síntese/perspectiva	Atraso no diagnóstico e tratamento descrito como determinante central da alta mortalidade em LMICs	Leucocoria (com discussão de teste do reflexo vermelho e apps)	Reduzir atrasos (detecção + encaminhamento rápido) é apontado como capaz de reduzir casos extraoculares, melhorar sobrevida e diminuir abandono de tratamento
(Pereira <i>et al.</i> , 2024)	Ceará, Brasil – retrospectivo descritivo/transversal (2007–2021), n=105	“Atraso” discutido como associado a pior prognóstico visual e maior mortalidade; recomendação de reduzir tempo até diagnóstico, sobretudo em área rural (sem tempo numérico no resumo)	Leucocoria (57,1%); hiperemia ocular associada a estágio mais avançado	Zona rural associada a maior estadiamento. Achados de exame (p.ex., descolamento de retina, lesões vascularizadas, semeadura vítrea) aumentaram chance de enucleação — quadro compatível com



				apresentação mais tardia/complexa
(Roble <i>et al.</i> , 2024)	Somália – relato de caso (criança 3 anos)	Sintomas por 3 meses antes do diagnóstico	Leucocoria + esotropia (estrabismo)	Classificação grupo D (IIRC) com semeadura vítrea → manejo incluiu enucleação. Ilustra que mesmo “meses” de atraso podem culminar em doença avançada intraocular e perda do globo ocular
(Sherief <i>et al.</i> , 2022)	Etiópia – transversal hospitalar (2015–2019), n=217	Lag time mediano: 5 meses (intraocular) vs 12 meses (extraocular), p<0,001	Leucocoria (37,3%); massa fundante(31,8%)	Extraocular: 40,1%. Entre intraoculares, 73,3% já em grupo D/E. Alto risco histopatológico: 54,4% dos olhos. Atraso maior se associou a doença extraocular e maior gravidade
(Issa; Nour; Neknek, 2022)	Etiópia – retrospectivo (2017–2020), 101 tumores; 78 retinoblastomas	Não mensura tempo, mas reforça que diagnóstico tardio em países em desenvolvimento aumenta morbimortalidade	Proptose (77,2%) como queixa principal; leucocoria (15,8%)	Predomínio de apresentação avançada com extensão orbitária e intracraniana (padrão típico de apresentação tardia)

Fonte: Dados da pesquisa, 2026.



As evidências reunidas apontam, de forma consistente, que o atraso entre o início dos sinais/sintomas e o diagnóstico/tratamento do retinoblastoma em crianças se associa a apresentação mais avançada (intraocular grave ou extraocular) e, conseqüentemente, a desfechos clínicos piores. Em síntese focada em países de baixa e média renda, Chantada; Villanueva; Abramson (2025) descrevem o atraso diagnóstico-terapêutico como determinante central da elevada mortalidade nesses contextos, destacando que intervenções de detecção e encaminhamento rápido tendem a reduzir casos extraoculares e abandono de tratamento, com impacto potencial em sobrevida.

Na saúde coletiva, os processos de adoecimento são analisados a partir do território por pesquisadores, profissionais e gestores da saúde, em diálogo com as comunidades locais, considerando que é nesse espaço vivido que se manifestam as desigualdades sociais, ambientais e de acesso aos serviços que condicionam a saúde da população. De acordo com Buss e Pellegrini Filho (2007), fatores sociais, econômicos, culturais e ambientais condicionam de maneira desigual o acesso aos serviços e a produção da saúde, evidenciando profundas iniquidades.

No Ceará, Brasil, Pereira *et al.* (2024), em série retrospectiva (2007–2021), discutem “atraso” como elemento associado a pior prognóstico visual e maior mortalidade e apontam maior estadiamento em pacientes de zona rural, sugerindo barreiras de acesso e de fluxo de referência como componentes do atraso.

Quanto aos sinais de alerta identificáveis, a leucocoria aparece como o achado sentinela mais frequente e acionável para detecção precoce, sendo destacada tanto como principal sinal clínico quanto como alvo de estratégias simples de triagem (teste do reflexo vermelho) e apoio por tecnologias (p.ex., aplicativos) (Chantada; Villanueva; Abramson, 2025; Pereira *et al.*, 2024). Além da leucocoria, sinais como estrabismo/esotropia (Roble *et al.*, 2024), hiperemia ocular (associada a estadiamento mais avançado) (Pereira *et al.*, 2024) e manifestações de doença muito avançada — como massa “fungante” e proptose — emergem especialmente em cenários onde o lag time é maior (Sherief *et al.*, 2022; Issa; Nour; Neknek, 2022). Em estudo transversal hospitalar na Etiópia, Sherief *et al.* (2022) quantificaram esse intervalo e mostraram diferença marcante: mediana de 5 meses nos casos intraoculares versus 12 meses nos extraoculares ( $p < 0,001$ ), reforçando que “meses a mais” podem ser decisivos para a progressão além do globo ocular.



Nos desfechos clínicos, o padrão observado indica que atrasos mais longos se associam a maior gravidade ao diagnóstico (grupos D/E, semeadura vítrea, doença extraocular) e maior probabilidade de tratamentos mutiladores e/ou de pior prognóstico (enucleação, extensão orbitária/intracraniana, risco histopatológico elevado), além de maior mortalidade. No estudo etíope, houve alta proporção de extraocular (40,1%), predominância de grupos D/E entre intraoculares (73,3%) e alto risco histopatológico em mais da metade dos olhos, com associação entre maior atraso e doença extraocular/menor gravidade (Sherief *et al.*, 2022). Em Somália, Roble *et al.* (2024) ilustram, por relato de caso, que 3 meses de sintomas podem culminar em doença intraocular avançada (grupo D, com semeadura vítrea) e necessidade de enucleação, exemplificando a “janela curta” em que o atraso altera o desfecho ocular. Já na Etiópia, Issa; Nour; Neknek (2022) reforçam o diagnóstico tardio como padrão em países em desenvolvimento, com proptose como queixa dominante e predomínio de apresentação avançada com extensão orbitária e intracraniana — achados classicamente vinculados à demora em reconhecer leucocoria/estrabismo e em acessar referência oncológica/ofthalmológica.

Em conjunto, a literatura analisada sustenta que: (1) leucocoria (e, em segundo plano, estrabismo) são sinais de alerta-chave e potencialmente triáveis na atenção primária; (2) atrasos de meses se associam a migração do espectro intraocular tratável para formas graves (D/E) e/ou extraoculares; e (3) esse deslocamento clínico aumenta enucleação, risco histopatológico, extensão loco-regional e mortalidade, especialmente em contextos rurais e de baixa/média renda, onde fluxos de encaminhamento e acesso oportuno permanecem fragilizados (Chantada; Villanueva; Abramson, 2025; Pereira *et al.*, 2024; Sherief *et al.*, 2022).

## DISCUSSÃO

Retinoblastoma é um tumor maligno intraocular raro mas significativo em crianças pequenas, representando um desafio importante em oncologia pediátrica mundial. Com incidência variando entre 1 em 15.000 a 20.000 nascimentos, dependendo da região geográfica e do desenvolvimento socioeconômico, retinoblastoma permanece como o câncer intraocular mais comum da infância, representando aproximadamente 3% de todas as malignidades pediátricas (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Enquanto países desenvolvidos alcançaram taxas de sobrevivência superiores a 95%, países em desenvolvimento enfrentam desfechos



significativamente piores, com sobrevida de apenas 30-40%, destacando disparidades críticas no acesso ao cuidado (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025).

A doença afeta predominantemente crianças menores de 5 anos, com idade média ao diagnóstico variando entre 18 a 36 meses dependendo da apresentação clínica (Pereira *et al.*, 2025). A incidência é mais elevada em regiões da África Subsaariana e países em desenvolvimento, onde diagnósticos tardios frequentemente resultam em doença avançada e letalidade aumentada (Roble *et al.*, 2024). Aproximadamente 45% dos casos são hereditários, frequentemente bilaterais, enquanto 55% são não-hereditários e tipicamente unilaterais, resultado de mutações no gene RB1 localizado no cromossomo 13q14 (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025).

A apresentação clínica de retinoblastoma é variada, mas existem sinais de alerta específicos que devem alertar clínicos e cuidadores para investigação oftalmológica urgente. Leukocoria, definida como reflexo pupilar branco ou aberrante, representa o sinal mais comum, observado em aproximadamente 57% dos casos em centros de referência brasileiros e africanos (Pereira *et al.*, 2024; Sherief *et al.*, 2022). Este achado, frequentemente notado pelos pais durante fotografia casual ou observação em condições de baixa luminosidade, deve sempre ser investigado (Munson *et al.*, 2019).

Estrabismo é o segundo sinal de alerta mais frequente, presente em 20-32% dos pacientes no momento do diagnóstico (Moez Uddin *et al.*, 2020; Surukrattanaskul; Keyurapan; Wangtiraumnay, 2022). Frequentemente representa esotropia ou exotropia<sup>2</sup> resultante da perda visual ou deslocamento do globo pela massa tumoral. Proptose apresenta-se em aproximadamente 12-37% dos casos, particularmente em apresentações avançadas com extensão extraocular (Sherief *et al.*, 2022; Surukrattanaskul; Keyurapan; Wangtiraumnay, 2022). Outros sinais de apresentação incluem hiperemia ocular associada a estágios mais avançados (Pereira *et al.*, 2024), dor ocular, glaucoma secundário, e fotofobia resultante de inflamação anterior (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025).

Kanski e Bowling (2016) descrevem que a hiperemia ocular corresponde ao aumento da vascularização conjuntival e episcleral, manifestando-se como vermelhidão ocular, frequentemente associada a processos inflamatórios ou congestivos, sendo mais comum em

---

<sup>2</sup> Von Noorden e Campos (2002) descrevem que a **esotropia** e a **exotropia** correspondem a tipos específicos de estrabismo, definidos pela direção do desvio ocular. A **esotropia** caracteriza-se pelo desvio convergente do globo ocular, no qual o eixo visual se direciona medialmente, em sentido ao nariz, enquanto a **exotropia** refere-se ao desvio divergente, com o eixo visual orientado lateralmente, afastando-se da linha média facial.



estágios avançados de determinadas patologias oftalmológicas. Leslie, Soon-Sutton e Aeddula (2025) explicam que a dor ocular decorre da ativação de terminações nervosas sensoriais, geralmente relacionadas à inflamação, ao aumento da pressão intraocular ou ao comprometimento de estruturas profundas do olho. Os mesmos autores indicam que o glaucoma secundário caracteriza-se pela elevação da pressão intraocular resultante de condições oculares subjacentes, como inflamações, neoplasias ou alterações anatômicas, podendo levar a dano progressivo do nervo óptico. Ainda segundo Leslie, Soon-Sutton e Aeddula (2025), a fotofobia consiste na sensibilidade exacerbada à luz, frequentemente associada à inflamação do segmento anterior do olho, especialmente da íris e do corpo ciliar.

A apresentação atípica de retinoblastoma pode complicar o diagnóstico precoce. Casos podem simular pseudotumor orbitário inflamatório com edema e sinais inflamatórios anteriores sem calcificação radiológica óbvia (Hraib *et al.*, 2022). Alguns pacientes apresentam-se com proptose progressiva dolorosa, simulando inicialmente celulite orbitária, com diagnóstico confirmado apenas após evolução clínica adversa (Hraib *et al.*, 2022). Hifema espontânea, uveíte anterior, glaucoma neovascular e hemorragia vítrea podem ser manifestações iniciais (Moez Uddin *et al.*, 2020).

Casos bilaterais apresentam-se em idade significativamente menor (mediana de 6 meses) comparado a casos unilaterais (28 meses), com apresentação na infância muito precoce em aproximadamente 37% dos casos bilaterais (Mohammad *et al.*, 2024). Doença trilateral, envolvendo tumores da pineal, ocorre em 1-5% dos pacientes, particularmente em portadores de mutações RB1 germinativas (Hazarika *et al.*, 2022).

Atrasos no diagnóstico constituem fator crítico determinando desfechos em retinoblastoma, particularmente em países em desenvolvimento. Análise prospectiva de 1.120 pacientes de múltiplos centros indianos identificou tempo total médio de atraso de 4,2 meses entre início dos sintomas e iniciação do tratamento (intervalo: 0,5-61,6 meses) (Das *et al.*, 2025b). Este atraso subdivide-se em três componentes críticos: atraso parental (tempo do sintoma ao primeiro atendimento) contribuindo 44% do tempo total, atraso diagnóstico (primeiro atendimento ao diagnóstico) contribuindo 26%, e atraso de tratamento (diagnóstico à iniciação de terapia) representando 31% (Das *et al.*, 2025b).

Em populações pediátricas não-selecionadas com câncer infantil, mediana de tempo diagnóstico de 3 semanas foi observada, mas atrasos paterno-relacionados ocorreram em 40% dos casos, enquanto atrasos relacionados ao sistema de saúde foram documentados em



46,7% (Evans *et al.*, 2015). Em Sri Lanka, 58% dos pacientes experimentaram atraso superior a 4 semanas para primeira consulta de cuidado terciário, com tempo mediano de 15 meses do diagnóstico (Kugalingam *et al.*, 2024).

Múltiplos fatores sociodemográficos e sistêmicos correlacionam-se com aumento significativo de tempo diagnóstico. Consulta inicial com profissional não-especialista aumenta risco de atraso aumentado com odds ratio de 3,2 (Das *et al.*, 2025b). Status socioeconômico reduzido associa-se com atrasos aumentados (OR=2,1), assim como distância geográfica aumentada do centro de tratamento (OR=2,8) (Das *et al.*, 2025b). Idade materna jovem na gravidez, histórico familiar de câncer e educação materna reduzida também demonstram associações significativas com apresentação tardia (Das *et al.*, 2025b).

Análise de índice de oportunidade na vizinhança nos Estados Unidos revelou que crianças residindo em vizinhanças com baixo escore geral de oportunidade (OR=1,62) e particularmente com baixa oportunidade educacional (OR=1,77) apresentavam-se com retinoblastoma avançado (grupos D ou E) (Altamirano-Lamarque *et al.*, 2024). Disparidades rurais também foram documentadas, com pacientes de áreas rurais apresentando-se com estágios tumorais significativamente mais avançados comparado a populações urbanas (Pereira *et al.*, 2024).

Revisão qualitativa sistemática de 12 estudos em África Subsaariana identificou múltiplas barreiras ao diagnóstico oportuno e tratamento de câncer infantil, incluindo: barreiras de serviços de saúde com atrasos do sistema de cuidado, falta de serviços diagnósticos/terapêuticos e ausência de políticas de câncer infantil (Gizaw *et al.*, 2025). Barreiras relacionadas a profissionais de saúde incluem conhecimento inadequado de diagnóstico e caracterização, carga de trabalho alta e treinamento insuficiente em rastreamento de câncer (Gizaw *et al.*, 2025).

Desafios populacionais incluem compreensão limitada de câncer infantil, desafios financeiros relacionados a pobreza, desafios emocionais/psicológicos, comportamento inadequado de busca de cuidado, estigma/discriminação e suporte social limitado com crenças culturais (Gizaw *et al.*, 2025). Em avaliação de necessidades de serviços de saúde na Etiópia, demonstrou-se que recursos humanos e materiais para cuidado de retinoblastoma estão gravemente limitados, com apenas 36,8% de 19 unidades de saúde tendo oftalmologista dedicado a tratamento de retinoblastoma (Sherief *et al.*, 2023).



O diagnóstico de retinoblastoma repousa em avaliação clínica combinada com técnicas de imagem avançadas e, quando apropriado, testes moleculares. Exame oftalmológico sob anestesia permanece padrão-ouro, permitindo avaliação detalhada da retina com oftalmoscopia indireta e documentação fotográfica (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Ultrassonografia orbitária é ferramenta diagnóstica prática inicial, particularmente em casos com opacificação de mídia óptica, diferenciando patologia sólida de lesões císticas (Gupta *et al.*, 2022).

Ressonância magnética é particularmente valiosa para detectar invasão de nervo óptico pós-laminar, um fator prognóstico crítico, demonstrando sensibilidade moderada de 66,7% e especificidade de 71,1% para esta característica de alto risco (Kheir *et al.*, 2025). Tomografia computadorizada mostra calcificação tumoral com alta densidade (geralmente >100 unidades Hounsfield) e demonstra precisão diagnóstica de 96,96% comparado a achados histopatológicos (Zhao *et al.*, 2024). Análise molecular de gene RB1 confirma retinoblastoma hereditário e direciona aconselhamento genético familiar e rastreamento de parentes em risco (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025).

Técnicas emergentes de biopsia líquida detectam DNA derivado de tumor em humor aquoso ou plasma, oferecendo abordagem promissora não-invasiva para diagnóstico e monitoramento (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Inteligência artificial e aprendizado de máquina demonstram potencial significativo para auxiliar detecção e classificação de retinoblastoma em imagens de fundo, com modelos recentes alcançando sensibilidade de 96% e especificidade de 94% para detecção do tumor (Kaliki *et al.*, 2023).

Classificação precisa é essencial para determinar estratégias de tratamento e prever desfechos. A Classificação Internacional Intraocular de Retinoblastoma (IIRC) categoriza tumores intraoculares em 5 grupos (A-E) baseado em tamanho tumoral, localização e extensão (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Grupo A representa doença minimamente severa, enquanto Grupo E compreende doença avançada requerendo enucleação (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025).

Sistema TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) é utilizado para doença extraocular, incorporando dispersão sistêmica, envolvimento de linfonodos regionais e metástases distantes (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Doença extraocular está presente em 25,2% de pacientes no momento do diagnóstico em centros multicêntricos, frequentemente representando fator prognóstico adverso (Das *et al.*, 2025b). Análise de achados radiológicos pré-operatórios em 256 crianças demonstrou que distância aumentada entre tumor e disco óptico, ausência de



fatores de risco clínicos de alto risco, padrão de crescimento endógeno e ausência de implantação/implantação limitada associam-se com melhor prognóstico (Zhao *et al.*, 2024).

O tratamento de retinoblastoma evoluiu dramaticamente nas últimas décadas, com ênfase crescente em preservação de globo e visão. Terapias focais como crioterapia, termoterapia e fotocoagulação laser são empregadas para tumores pequenos localizados (grupos A-B), fornecendo controle excelente com toxicidade mínima (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Para tumores maiores (grupos C-D), quimiorredução sistêmica é frequentemente utilizada para encolher a neoplasia antes da aplicação de terapias focais, estratégia que reduziu significativamente a necessidade de enucleação e radioterapia de feixe externo (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025).

Quimioterapia intraarterial revolucionou o tratamento ao fornecer altas concentrações locais de quimioterápicos com exposição sistêmica limitada, particularmente efetiva para doença intraocular avançada (grupos C-E) (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Estudo de 20 olhos tratados com quimioterapia intracameral para seeding aquoso demonstrou controle inicial de 100%, com taxa de preservação ocular de 85% em período médio de seguimento de 45 meses, e 82% dos olhos preservados mantiveram visão útil a normal (Stathopoulos *et al.*, 2024).

Quimioterapia intravítrea oferece entrega direcionada ao espaço vítrico, agora considerada segura e efetiva para doença com seeding vítreol (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Análise de 47 pacientes com seeding subretiniano primário mostrou que tratamento com quimioterapia intravenosa resultou em controle tumoral retiniano em 76% dos olhos, mas seeding subretiniano recorreu em 29%, com 78% alcançando preservação ocular (Bakal *et al.*, 2023).

Disparidades globais em sobrevida refletem diferenças críticas em acesso ao cuidado e capacidade de tratamento. Análise prospectiva de 491 crianças das Américas de 23 países demonstrou taxas de sobrevida de 3 anos de apenas 60% em países de baixa renda comparado a 99,2% em países de alta renda (Berry *et al.*, 2024). Revisão sistemática de retinoblastoma na Índia de 15 estudos envolvendo 4.147 pacientes revelou sobrevida total de 5 anos acumulada de 78,7%, com taxas de preservação de globo oscilando entre 13% a 54,7%, aumentado para >50% em estudos recentes principalmente devido ao uso de quimioterapia intraarterial após 2019 (Das *et al.*, 2025a).

Análise de qualidade de vida em 62 crianças tratadas na China mostrou sobrevida geral de 90,32% e taxa geral de preservação de globo de 64,79%. Taxa de preservação por estágio



IIRC foi 100% para grupos A-C, 71,43% para Grupo D, e apenas 36,84% para Grupo E, com nenhum olho preservado em doença extraocular. Crianças com globo preservado demonstraram pontuações significativamente maiores em medidas de qualidade de vida comparadas àquelas submetidas a enucleação, particularmente em domínios de aparência, funcionamento social e funcionamento de papel (Russo *et al.*, 2025a).

Análise de 71 olhos em centro único de tratamento na China com seguimento médio de 42,9 meses demonstrou sobrevida geral de 90,32%, com taxa de preservação ocular de 64,79% para doença intraocular (Russo *et al.*, 2025a). Estudo prospectivo AIEOP RTB 012 de 60 pacientes com doença de alto risco (grupos C/D) seguido por mediana de 8,71 anos demonstrou taxas de sobrevida ocular sem evento de 31,1% em 2 anos e 29,5% em 5 anos (Russo *et al.*, 2025b).

Enquanto avanços terapêuticos melhoraram significativamente desfechos, complicações tratamento-relacionadas requerem monitoramento cuidadoso. Estudo de 20 olhos tratados com quimioterapia intracamerar para seeding aquoso documentou atrofia de íris em 25% dos casos, catarata em 20%, sinequia posterior em 10%, e heterocromia de íris em 5%, mas nenhum paciente sofreu perda visual irreversível (Stathopoulos *et al.*, 2024). Complicações de quimioterapia intraarterial em 20 pacientes com retinoblastoma incluíram efeitos sistêmicos adversos em 25% (incluindo neutropenia em 20% e broncoespasmo em 6%), complicações relacionadas ao procedimento em 22% de injeções (incluindo falha de procedimento 7%, espasmo de artéria oftálmica 6%, acidente cerebrovascular intraprocédural 3%), e complicações oculares em 25% (hemorragia vítrea 15%, descolamento de retina 10%, atrofia óptica 10%) (Yousef *et al.*, 2025).

Todos os 4 infantes menores de 12 meses desenvolveram complicações em coorte de quimioterapia intraarterial, incluindo 2 eventos de acidente cerebrovascular (Yousef *et al.*, 2025). Análise de 254 olhos enucleados entre 2005-2021 demonstrou que olhos enucleados em anos recentes eram mais prováveis de ser enucleados por sintomas do paciente, terem tido tratamento prévio, menor estadiamento tumoral, nenhum tumor viável residual, e apresentarem-se com degeneração intraocular, enfatizando importância de interpretação patológica especializada (August *et al.*, 2025).

O diagnóstico de retinoblastoma representa experiência traumática para famílias, com estudo qualitativo de 31 pais revelando que para maioria, processo diagnóstico foi breve, mas em casos com atraso diagnóstico, pais descreveram frustração e culpa por sintomas



negligenciados. Recebimento do diagnóstico de retinoblastoma foi descrito como experiência surrealista acompanhada de choque, luto e perda de controle (Lou *et al.*, 2025).

Pais enfrentaram desafios em se adaptar a decisões médicas rápidas e demandas não-familiares de protocolos hospitalares. Encontrar com especialistas clínicos foi aliviador, com pais sentindo-se em mãos capazes e experimentando comunicação empática e plano de tratamento claramente delineado. Pais enfatizaram importância de sistemas de suporte, incluindo família, profissionais de saúde e resiliência da criança, como crucial para lidar e gerenciar o diagnóstico (Lou *et al.*, 2025).

Análise de desfechos de qualidade de vida documentou que crianças com globo preservado pontuaram significativamente mais alto em medidas validadas comparadas àquelas submetidas a enucleação. Déficits de qualidade de vida foram mais pronunciados em aparência, participação social e funcionamento de papel após enucleação. Pais de crianças submetidas a enucleação frequentemente experimentam ansiedade aumentada sobre visão e integração social da criança (Russo *et al.*, 2025a).

A identificação precoce de retinoblastoma é dependente de educação de cuidadores e profissionais de saúde primários sobre sinais de alerta. Aplicativo de smartphone CRADLE (Detector Computadorizado Assistido de Leucocoria) detectou leucocoria fotográfica em 80% de crianças com transtornos oculares até 1,3 anos antes do diagnóstico clínico, demonstrando potencial de rastreamento fotográfico aumentado (Munson *et al.*, 2019). Revisão sistemática de 33 estudos de tecnologia de smartphone demonstrou aplicações efetivas em detectar causas importantes de transtornos oculares pediátricos como estrabismo, retinopatia da prematuridade, calázio e erros refrativos, oferecendo oportunidades promissoras para teleoftalmologia (Vijendran *et al.*, 2025).

Programa de treinamento de profissionais de saúde implementado em Gana para ensinar sinais de alerta precoce e sintomas de câncer infantil foi bem-recebido pelos participantes, com percepção de impactos positivos na prática diária, embora desafios no nível de paciente e sistema tenham sido identificados, incluindo crenças culturais/religiosas sobre doenças, restrições financeiras de pacientes e sistemas de saúde inadequadamente financiados (Vijendran *et al.*, 2025).

Estratégia de integração de serviços de cuidado de mama em hospital distrital em Zâmbia para mulheres com doença sintomática resultou em minimização de atrasos múltiplos: entre apresentação inicial e realização de diagnósticos clínicos, entre recebimento de



diagnóstico patológico definitivo e iniciação de cirurgia, e entre diagnóstico patológico e referência (Fowokan *et al.*, 2022). Aplicação de modelo similar para retinoblastoma em centros cirúrgicos periféricos poderia potencialmente reduzir atrasos diagnósticos.

Compreensão avançada da base genética de retinoblastoma está abrindo caminhos para terapias personalizadas. Imunoterapia, inibidores de moléculas pequenas, e terapia gênica estão sob investigação para retinoblastoma refratário ou metastático, com potencial para melhorar desfechos em pacientes de alto risco (Leslie; Soon-Sutton; Aeddula, 2025). Avanços em biópsia líquida, diagnóstico pré-natal, biomarcadores prognósticos e novos métodos cirúrgicos como tyelectomia e quimioplasmas apontam para direções futuras promissoras em cuidado personalizado (Nag; Khetan, 2024; Songiso *et al.*, 2020).

Identificação de 13 mutações RB1 germinativas novamente descritas em coorte iraniana de 167 pacientes com retinoblastoma oferece insights valiosos para gerenciamento e aconselhamento genético de pacientes com retinoblastoma e parentes em risco (Faranoush *et al.*, 2025). Iniciativa da Organização Mundial da Saúde para Câncer Infantil Global (GICC) com meta de alcançar 60% de sobrevivência de câncer infantil até 2030 fornece estrutura coordenada para melhorias globais (Pritchard-Jones *et al.*, 2021)

## CONCLUSÃO

O presente estudo analisou, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a relação entre os atrasos no diagnóstico do retinoblastoma em crianças, os sinais de alerta mais frequentemente descritos e os desfechos clínicos associados. As evidências examinadas demonstram de forma consistente que o prolongamento do intervalo entre o surgimento dos primeiros sinais clínicos e o diagnóstico definitivo constitui um fator central na determinação da gravidade da doença no momento da apresentação e na ocorrência de desfechos desfavoráveis.

Os resultados indicam que a não identificação precoce de sinais de alerta, especialmente a leucocoria e o estrabismo, contribui significativamente para a progressão do retinoblastoma para estágios intraoculares avançados ou formas extraoculares. Tal progressão associa-se a maior necessidade de intervenções terapêuticas mutiladoras, como a enucleação, a elevação do risco histopatológico, à maior extensão loco-regional da doença e ao aumento da mortalidade. Esses efeitos mostram-se particularmente acentuados em contextos de baixa e média renda e



em populações com acesso limitado a serviços especializados, evidenciando importantes desigualdades no cuidado oncológico pediátricos.

A literatura analisada aponta que os atrasos diagnósticos decorrem de uma interação complexa entre fatores individuais, sociais e estruturais, incluindo barreiras socioeconômicas, limitações geográficas, fragilidades nos fluxos de referência e contrarreferência, além de lacunas na capacitação de profissionais da atenção primária para o reconhecimento oportuno dos sinais clínicos da doença. Esses elementos reforçam a necessidade de abordagens sistêmicas voltadas à redução das iniquidades em saúde e ao fortalecimento das redes de atenção.

Diante desse cenário, os achados do estudo indicam a relevância de estratégias voltadas à detecção precoce do retinoblastoma, com ênfase na qualificação de profissionais de saúde para a realização e interpretação do teste do reflexo vermelho, no encaminhamento oportuno aos serviços especializados e na incorporação de tecnologias digitais de apoio ao rastreamento. A implementação de ações educativas direcionadas a cuidadores e comunidades também se mostra fundamental para ampliar o reconhecimento precoce dos sinais de alerta.

### AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos às instituições acadêmicas e científicas que, por meio da disponibilização de bases de dados e do acesso a produções científicas, contribuíram indiretamente para o desenvolvimento desta pesquisa. Adicionalmente, salientamos que todos os autores participaram de forma colaborativa em todas as etapas do estudo, incluindo a concepção e o delineamento da pesquisa, a busca, seleção e análise dos estudos, a redação do manuscrito e a revisão crítica do conteúdo intelectual, responsabilizando-se pelo conteúdo apresentado.

### REFERÊNCIAS

ALTAMIRANO-LAMARQUE, Francisco *et al.* Association of Neighborhood Opportunity With Severity of Retinoblastoma at Presentation. **American Journal of Ophthalmology**, v. 261, p. 1–6, maio 2024.

AUGUST, Ari H. *et al.* Evolving trends in retinoblastoma management: A 16-year clinicopathological analysis of enucleated eyes. **Taiwan Journal of Ophthalmology**, v. 15, n. 1, p. 88–102, jan. 2025.

BAKAL, Komal *et al.* Primary Subretinal Seeding in Retinoblastoma: Clinical Presentation and Treatment Outcomes. **Ocular Oncology and Pathology**, v. 9, n. 1–2, p. 32–39, 2023.



BERRY, Jesse L. *et al.* Retinoblastoma Outcomes in the Americas: A Prospective Analysis of 491 Children With Retinoblastoma From 23 American Countries. **American Journal of Ophthalmology**, v. 260, p. 91–101, abr. 2024.

BUSS, Paulo Marchiori; PELLEGRINI FILHO, Alberto. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 77–93, 2007.

CHANTADA, Guillermo L.; VILLANUEVA, Gabriela; ABRAMSON, David H. Challenges for Early Diagnosis in Retinoblastoma in Low- and Middle-Income Countries. **Pediatr Blood Cancer**, v. 72, n. 9, p. e31859–e31859, 2025.

DAS, Shreyasi *et al.* Survival outcomes and globe salvage rates of retinoblastoma in India – A systematic review. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 73, n. 8, p. 1116–1123, ago. 2025a.

DAS, Sima *et al.* Lag time for diagnosis and treatment in 1120 retinoblastoma children: Analysis from InPOG-RB-19-01. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 73, n. 8, p. 1124–1131, ago. 2025b.

EVANS, N. T. *et al.* Familial diagnostic experiences in paediatric oncology. **British Journal of Cancer**, v. 112, n. 1, p. 20–23, 30 jan. 2015.

FARANOUSH, Mohammad *et al.* Delving Into Retinoblastoma Genetics: Discovery of Novel Mutations and Their Clinical Impact: Retrospective Cohort Study. **Cancer Medicine**, v. 14, n. 9, 2 maio 2025.

FOWOKAN, Adeleke *et al.* Evaluation of a Health Care Worker Training Intervention to Improve the Early Diagnosis and Referral of Childhood Cancers in Ghana: A Qualitative Descriptive Study. **JCO Global Oncology**, n. 8, nov. 2022.

GIZAW, Abraham Tamirat *et al.* Barriers to timely diagnosis and treatment of childhood cancer in Sub-Saharan Africa: a qualitative systematic review. **BMC Cancer**, v. 25, n. 1, p. 1600, 17 out. 2025.

GUPTA, Amit *et al.* Paediatric orbital ultrasound: Tips and tricks. **Australasian Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 25, n. 4, p. 200–206, 22 nov. 2022.

HAZARIKA, Munlima *et al.* Clinicoepidemiological Profile and Treatment Outcomes in Children with Retinoblastoma: Experience from a Cancer Care Center in Northeast India. **South Asian Journal of Cancer**, v. 11, n. 03, p. 269–273, 27 jul. 2022.

HRAIB, Munawar *et al.* An atypical clinical/radiological presentation of Retinoblastoma in a 4-year-old child: A case report & educational lessons from Syria. **Annals of Medicine & Surgery**, v. 78, jun. 2022.

ISSA, Semira Abrar; NOUR, Amal Saleh; NEKNEK, Getachew Assefa. Pediatric Oculo-orbital Tumor Characteristics, Imaging and Histopathology Agreement in a Tertiary Level Teaching Hospital, Ethiopia. **Ethiop J Health Sci**, v. 32, n. 2, p. 313–320, 2022.



KALIKI, Swathi *et al.* Artificial intelligence and machine learning in ocular oncology: Retinoblastoma. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 71, n. 2, p. 424–430, fev. 2023.

KANSKI, J. J.; BOWLING, B. **Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

KHEIR, Wajiha J. *et al.* High-risk features in retinoblastoma: the association between histopathology and MRI. **BMJ Open Ophthalmology**, v. 10, n. 1, p. e002170, 2 out. 2025.

KNUDSON, A. G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 68, n. 4, p. 820–823, 1971.

KUGALINGAM, Nirosha *et al.* Retinoblastoma patients treated in Sri Lanka from 2014 to 2020: epidemiology, clinical status and correlates of lag time in seeking tertiary care services. **BMC Ophthalmology**, v. 24, n. 1, p. 292, 17 jul. 2024.

LESLIE, T.; SOON-SUTTON, T.; AEDDULA, N. R. Ocular pain, photophobia and secondary glaucoma: clinical aspects and pathophysiology. **StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing**, 2025.

LOU, Stina *et al.* At the epicentre: a qualitative study of how parents of a child with *de novo* retinoblastoma experience the diagnostic process and primary treatment. **BMJ Open**, v. 15, n. 11, p. e106738, nov. 2025.

MOEEZ UDDIN, Muhammad *et al.* Different Types of Clinical Presentations and Stages of Retinoblastoma Among Children. **Cureus**, 26 set. 2020.

MOHAMMAD, Mona *et al.* The Impact of Tumor Laterality (Unilateral vs. Bilateral) on Presentation and Management Outcome in Patients with Retinoblastoma. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 7, p. 2146, 8 abr. 2024.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. 14. ed. São Paulo: Hucitec, 2014.

MUNSON, Micheal C. *et al.* Autonomous early detection of eye disease in childhood photographs. **Science Advances**, v. 5, n. 10, 11 out. 2019.

NAG, Adwaita; KHETAN, Vikas. Retinoblastoma – A comprehensive review, update and recent advances. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 72, n. 6, p. 778–788, jun. 2024.

PEREIRA, Samuel Montenegro *et al.* Retinoblastoma in Ceara: An epidemiological study in a Brazilian pediatric oncology referral center. **Arq Bras Oftalmol**, v. 88, n. 2, p. e20230265–e20230265, 2024.



PRITCHARD-JONES, Kathy *et al.* The threat of the COVID-19 pandemic on reversing global life-saving gains in the survival of childhood cancer: a call for collaborative action from SIOP, IPSO, PROS, WCC, CCI, St Jude Global, UICC and WHPCA. **ecancermedicalsecience**, v. 15, 15 fev. 2021.

ROBLE, Abdullahi Ali *et al.* Case report from Somalia: access to diagnose retinoblastoma among children in a resource-limited country. **J Surg Case Rep**, v. 2024, n. 9, p. rjae593–rjae593, 2024.

RUSSO, Ida *et al.* Eye Salvage and Vision Preservation in High-Risk Intraocular Retinoblastoma Patients: Long-Term Results From the Prospective Phase II AIEOP RTB 012 Study. **Cancer Medicine**, v. 14, n. 17, 2 set. 2025a.

RUSSO, Ida *et al.* Eye Salvage and Vision Preservation in High-Risk Intraocular Retinoblastoma Patients: Long-Term Results From the Prospective Phase II AIEOP RTB 012 Study. **Cancer Medicine**, v. 14, n. 17, 2 set. 2025b.

SANTOS, Milton. **O espaço do cidadão**. 7. ed. São Paulo: Edusp, 2007.

SHIELDS, C. L.; SHIELDS, J. A. **Retinoblastoma: management, diagnosis and genetic counseling**. New York: Springer, 2015.

SHERIEF, Sadik Taju *et al.* Clinicopathological Presentation of Retinoblastoma in Ethiopia. **Ocul Oncol Pathol**, v. 8, n. 3, p. 168–174, 2022.

SHERIEF, Sadik Taju *et al.* Health Services Needs Assessment for Retinoblastoma in Ethiopia. **JCO Global Oncology**, n. 9, jun. 2023.

SONGISO, Mutumba *et al.* Minimizing Delays in the Breast Cancer Pathway by Integrating Breast Specialty Care Services at the Primary Health Care Level in Zambia. **JCO Global Oncology**, n. 6, p. 859–865, nov. 2020.

STATHOPOULOS, Christina *et al.* Ten-year experience with intracameral chemotherapy for aqueous seeding in retinoblastoma: long-term efficacy, safety and toxicity. **British Journal of Ophthalmology**, v. 108, n. 1, p. 124–130, jan. 2024.

SURUKRATTANASKUL, Supawan; KEYURAPAN, Bungornrat; WANGTIRAUMNUAY, Nutsuchar. Correlation between clinical presentations, radiological findings and high risk histopathological features of primary enucleated eyes with advanced retinoblastoma at Queen Sirikit National Institute of Child Health: 5 years result. **PLOS ONE**, v. 17, n. 7, p. e0270362, 20 jul. 2022.

VIJENDRAN, Sruthi *et al.* Effectiveness of smartphone technology for detection of paediatric ocular diseases—a systematic review. **BMC Ophthalmology**, v. 25, n. 1, p. 323, 30 maio 2025.

VON NOORDEN, G. K.; CAMPOS, E. C. **Binocular vision and ocular motility: theory and management of strabismus**. 6. ed. St. Louis: Mosby, 2002.



WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2 dez. 2005.

YOUSEF, Yacoub A. *et al.* Intra-Arterial Melphalan Chemotherapy for Retinoblastoma in a Developing Nation: Real-World Outcomes and Prognostic Factors. **Cancers**, v. 17, n. 12, p. 1955, 12 jun. 2025.

ZHAO, Jianshe *et al.* Multimodal imaging for the differential diagnosis and efficacy evaluation of intraocular retinoblastoma in children with selective ophthalmic artery infusion. **Translational Pediatrics**, v. 13, n. 7, p. 1022–1032, jul. 2024.