



RETINOBLASTOMA: contextualização dos principais achados literários

(1) Álef Lamark Alves Bezerra; (2) Daniel Sarmiento Bezerra; (3) André Ricardo Bezerra Bonzi; (4) José Artur de Paiva Veloso

- (1) Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, aleflamark@gmail.com;
- (2) Faculdade de Medicina Nova Esperança, sarmentomeddaniel@gmail.com;
- (3) Faculdade Maurício de Nassau, bonzipb@gmail.com;
- (4) Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, arturvelosofisio@gmail.com;

RESUMO: O retinoblastoma é um tipo raro de tumor maligno, com origem na neuroectoderme, que afeta especialmente as crianças e possui como característica dominante ser unilateral em até 70% dos casos. É válido ressaltar que um maior conhecimento sobre a enfermidade melhora o prognóstico, por isso, fez-se esse trabalho com o objetivo de caracterizar os artigos inerentes à patologia e sumarizar os achados para disseminar conhecimentos a profissionais envolvidos no atendimento de pacientes com essa patologia. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada através de pesquisa em bancos de dados: BVS, SciELO e PubMed, utilizando-se o Descritores em Ciências da Saúde da BIREME: “retinoblastoma AND treatment AND infant”; encontrando-se um total de 39.366 artigos. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em texto gratuito e completo no período de 2013 até agosto de 2016 nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola que envolvessem seres humanos. E em contrapartida, os fatores de exclusão foram artigos repetidos ou que não contemplassem a proposta do trabalho. Do total de artigos encontrados, foram selecionados 2367 para leitura, entretanto foram analisados apenas os 50 primeiros artigos na ordem de relevância segundo os critérios das bases de dados, sendo selecionados um total de 8 artigos para compor a construção do presente trabalho. Concluiu-se que a quimioterapia adjuvante deve ser iniciada em casos com anatopatológico de alto risco; ademais os pacientes com retinoblastoma não devem receber quimioterapia prévia ao tratamento cirúrgico já que pesquisas indicam que existe uma grande chance de haver uma melhora mascarada das células tumorais. Sendo o diagnóstico até o primeiro ano de vida responsável por menores perdas cognitivas como, por exemplo, na comunicação verbal dos pacientes acometidos.

PALAVRAS-CHAVE: Retinoblastoma. Neoplasias. Prognóstico. Terapêutica. Crianças.



INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é um tipo raro de tumor maligno, com origem na neuroectoderme, que afeta especialmente as crianças e possui como característica dominante ser unilateral em até 70% dos casos (1). Ademais, o índice de casos onde existe a necessidade da enucleação ocular pode chegar a 10% (2). Os países em vias de desenvolvimento são mais afetados, assim como a zona rural (3).

Estes tumores são resultados da inativação dos alelos *RB1* (gene originalmente encontrado na retina da criança). Além disso, os casos hereditários são até 25% bilaterais e um dos sinais mais comuns é o “olho de gato”, que é conhecido no meio médico como leucocoria (4). O tumor afasta a retina diametralmente no sentido anterior e o mesmo pode ser visto através da pupila do paciente (5).

Quanto ao tratamento de escolha, depende da existência ou não de comprometimento do olho, sendo indicado o método conservador caso inexista e a enucleação, mesmo que sem expectativas de melhora, caso exista. Somando a isso, é válido ressaltar que em casos de tumor orbital ou invasão do tecido nervoso retrolaminar existe grande chance de haver metástases associadas, logo, nesses casos se deve realizar tratamento quimioterápico adjuvante. Além disso, estudos anteriores demonstram que a instalação de glaucoma neovascular provoca a difusão do tumor, já que facilita as escavações e provoca o espalhamento do mesmo através da esclerótica e da córnea (2).

Diante da importância da temática fez-se necessário uma revisão integrativa com objetivo de caracterizar os principais achados da literatura para que haja um maior entendimento sobre a enfermidade e com isso viabilizar um diagnóstico mais célere e que traga melhores prognósticos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura em que inicialmente, criou-se uma pergunta norteadora “o que os artigos que abordam a patologia Retinoblastoma trazem a respeito dos seus principais achados e da sua prevalência na população?”. Após isso, foi realizada uma pesquisa nos bancos de dados BVS, SciELO e PubMed, utilizando o Descritor em Ciências da Saúde da BIREME denominado “retinoblastoma and treatment and infant”, encontrando-se um total de 39.366 artigos. Os critérios de inclusão foram artigos publicados



no período de 2013 até agosto de 2016 nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola que envolvesse seres humanos. E em contrapartida, os fatores de exclusão foram artigos repetidos ou que não contemplassem a proposta do trabalho.

Do total de artigos encontrados, foram selecionados 2367 para leitura, entretanto foram analisados apenas os 50 primeiros artigos na ordem de relevância segundo os critérios das bases de dados, sendo selecionados um total de 8 artigos que estavam entre os anos de 2013 e 2016 para compor a construção do presente trabalho. Após, a seleção dos artigos, destacaram-se os resultados encontrados para depois realizar uma discussão. Dessa forma, o artigo buscou fazer uma discussão sobre os temas encontrados com o descritor supracitado de modo a contemplar o objetivo da pesquisa.

ID	TÍTULOS	OBJETIVOS	RESULTADOS
A1	Retinoblastoma outcome at a single institution in South Africa	Comparar o desfecho de crianças com RB tratados no Kalafong Hospital, Pretória, África do Sul (SA), durante dois períodos de tempo (1993 - 2000 e 2001 - 2008, após intervenções de sensibilização em 2000 e introdução de serviço comunitário obrigatório para médicos, em 1998).	O estudo avaliou 53 pacientes entre 1993 e 2000; além de 73 entre 2001 e 2008. O primeiro grupo teve 22% de incidência bilateral da doença; o grupo 2 teve 33%. A sobrevida máxima foi de 43%.
A2	Orbital retinoblastoma: case report.	Relatar o caso de um paciente de 9 meses de idade com retinoblastoma unilateral.	A enucleação está indicada em casos onde a recuperação da visão é pouco provável. Sendo a terapia neoadjuvante (pré-enucleação) importante no combate às metástases.



A3	Peso y talla en niños con retinoblastoma.	Determinar a frequência do tamanho e peso de crianças mexicanas com retinoblastoma correlacionar com variáveis ambientais.	Altura e peso médio de crianças com retinoblastoma são em média, menores que o geral, além disso é diretamente proporcional ao avanço da doença.
A4	Maternal diet during pregnancy and unilateral retinoblastoma.	Examinar a relação entre dieta materna e retinoblastoma unilateral.	Observou-se relação negativa com a ingestão de frutos e negativa com a ingestão de carnes curadas e alimentos fritos.
A5	Sporadic Retinoblastoma and Parental Smoking and Alcohol Consumption before and after Conception: A Report from the Children's Oncology Group.	Analizou se o tabagismo dos pais ou o consumo de álcool (pré ou pós-concepção) contribuem para os dois fenótipos (bilateral ou unilateral) do retinoblastoma esporádico.	Tabagismo materno antes e durante a gravidez consiste em risco para acometimento unilateral da doença.
A6	Cognitive function and social attainment in adult survivors of retinoblastoma: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study.	Analisar a regressão linear múltipla do momento do diagnóstico relacionando a doença, o tratamento e os resultados cognitivos.	Os sobreviventes diagnosticados antes de 1 ano de vida possuem maior desempenho cognitivo.
A7	Advantages of a next generation sequencing targeted approach for the molecular diagnosis of retinoblastoma.	Relato de experiência em coorte de pacientes RB utilizando uma abordagem combinada de Next-Generation Sequencing (NGS)	Dos 29 casos de RB bilateral, 28 resultaram positivos (96,5%) para a investigação



		e RB1 personalizado matriz de Hibridização Genômica Comparativa (aCGH).	genética: 22 mutações pontuais e 6 rearranjos genômicos (quatro intragenic e duas macrodeletion). Uma nova duplicação intragênica de linha germinal, de exon18 a exon 23.
A8	Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period.	Análise da exposição ao ambiente com gases tóxicos específicos no período perinatal e a relação com o desenvolvimento do retinoblastoma.	O aumento do risco foi observado com a exposição da gravidez a muitos dos poluentes listados no fator 1. Orto-xileno, tolueno, etil benzeno, 1,3 butadieno, benzeno e meta / para-xileno aumentaram o risco de retinoblastoma.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quanto ao numerativo de artigos em cada revista publicada, não houve superioridade em número de publicações de uma determinada revista em detrimento de outra, contudo o maior número de publicações se concentrou em revistas tendo o câncer como tema principal (3/9). No que concerne aos anos em que mais houve publicação, o primeiro foi o ano de 2015, tendo um total de seis publicações e seguido dele vieram os anos de 2013, 2014 e 2016 com apenas uma publicação cada.



Os pacientes com retinoblastoma não devem receber quimioterapia prévia ao tratamento cirúrgico já que pesquisas indicam que existe uma grande chance de haver uma melhora mascarada das células tumorais (2). Além do mais, os índices de mortalidade aumentaram quando a conduta terapêutica precedeu o procedimento enucleador. Porém, muitos autores entendem que a quimioterapia adjuvante deve ser iniciada em casos com anatopatológico de alto risco (2).

Por outro lado, uma pesquisa executada no México discorre sobre a necessidade de países em vias de desenvolvimento fazerem uso tanto da quimioterapia (além do diagnóstico preciso e rápido) intravenosa quanto intraocular como meio de controle de tumores mais agressivos. Na África do Sul foram introduzidos dois programas: em 1994 implantaram-se ações de cuidados com crianças menores de 6 anos e em 1998 houve a ampliação do atendimento médico com inclusão do setor rural (1).

Ademais, estes países, principalmente nas suas áreas rurais, apresentam dados epidemiológicos importantes, já que são áreas negligenciadas pelos órgãos de saúde pública (3). Os índices de sobrevivência, segundo estudos, em geral, giram em torno de 95% para um período de 5 anos pós-tratamento. Embora, ainda não sejam conhecidas as causas que afetam esses parâmetros (6).

Um estudo com pacientes da faixa etária entre 30 e 35 anos concluiu que esse público possui algum tipo de déficit cognitivo, sendo importante por sua vez que haja diagnósticos rápidos, principalmente antes do primeiro ano de vida. Estes pacientes apresentam melhores coeficientes de cognição que os de idade mais avançada, por exemplo, no desenvolvimento da comunicação verbal. Países em desenvolvimento possuem um diagnóstico tardio elevado e conseqüentemente o prognóstico destes pacientes se torna ruim (6).

Do ponto de vista genético temos que a mutação dos alelos *RB1* é responsável pelo desencadeamento do processo neoplásico na retina da criança já que estes são supressores tumorais naturais do organismo humano (4). O diagnóstico de Retinoblastoma atualmente é feito por investigação cromossômica da mutação dos alelos *RB1* utilizando os métodos Multiplex Ligation-dependente Probe Amplification (MLPA) e sequenciamento Sanger (4).

Além deles, têm sido utilizados com bons resultados o sequenciamento Next-Generation Sequencing (NGS) e a Hibridização Comparação Genômica (aCGH) do *RB1* (7). Por outro lado, mesmo diante dos achados genéticos, ainda existe uma parte sombria relacionada aos fatores externos e ambientais que possam estar envolvidos ao processo mutagênico e cancerígeno. Nos Estados Unidos da América a taxa de sobrevivência ao Retinoblastoma é de cerca de 93% embora a perda visual seja algo constante (8).



Em estudo feito na Califórnia com a análise de crianças nascidas entre 1997-2007 demonstrou que a exposição a certos gases tóxicos como o benzeno, o 1,3-butadieno, o tolueno, o etilbenzeno e a xilenos também implica no desenvolvimento de Retinoblastoma. Os Retinoblastomas unilaterais, em geral, se desenvolvem após o nascimento e consequente exposição aos fatores ambientais e também alimentares (8).

A pesquisa da autora do estudo supracitado teve como objetivo relacionar o consumo de certos grupos de alimentos pela mãe e o aparecimento da doença entre os filhos. Alimentos que contenham aminas heterocíclicas ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos como os gerados pelo cozimento da carne vermelha em altas temperaturas e também acrilamidas presentes em alimentos fritos, assados e grelhados estão entre os prováveis mutagênicos. Por outro lado, a presença de antioxidantes de frutas e vegetais podem reduzir as mutações e ainda ser benéficos e protetores (4).

O mesmo estudo demonstrou que as mulheres latino-americanas possuem maiores chances de ter filhos com Retinoblastoma unilateral que as mexicanas; além disso, fatores como exposição a raios-x durante o primeiro trimestre de gravidez e poluição atmosférica também foram estudados e já fazem parte dos possíveis agentes de mutagênese (4). Além disso, o tabaco e o álcool consumidos durante a gestação possuem influência no desenvolvimento tumoral esporádico bilateral e unilateral. Estudos desenvolvidos nos Estados Unidos e Canadá do tipo caso-controle multicêntricos e que analisaram 488 casos - Oncology Group – implicam uma forte relação entre o Retinoblastoma e os fatores de risco supracitados (5).

CONCLUSÃO

O Retinoblastoma é um tumor raro que afeta crianças a partir de mutações genéticas com histórico familiar, mas também pode ocorrer de forma esporádica. O crescimento tumoral afeta a retina afastando-a no sentido pósterio-anterior e leva à perda da visão na grande maioria dos casos; sendo o diagnóstico rápido e decisivo para um bom prognóstico e tratamento. Ademais, o diagnóstico mais eficiente e seguro do Retinoblastoma, é feito por investigação cromossômica da mutação dos alelos *RB1*, portanto, grupos de risco e crianças sob suspeita devem ser examinadas com maior rigor. Ainda, como fatores de risco tem-se o uso do tabaco, do álcool e também de determinados alimentos. O que precisa ser esclarecido através de mais pesquisas que fundamentem essas observações. Diante do que já existe na



literatura fica claro que é indispensável que se faça uma vigilância aos grupos de gestantes, principalmente, para que elas possam aderir a condutas seguras e a exames preventivos. Assim, através de uma junção de medidas e ações como campanhas e novas pesquisas científicas se pode diminuir o impacto da doença junto à sociedade.

REFERÊNCIAS

1. KRUGGER, M. et al. Retinoblastoma outcome at a single institution in South Africa. *S Afr Med J*, v. 104, n. 12, p. 859-63, 2014.
2. MABTUM, ED. et al. Orbital retinoblastoma: case report. *Arq. Bras. Oftalmol*, v. 76, n. 4, p. 247-9, 2013.
3. RIDAURA-SANZ, C. et al. Peso y talla en niños con retinoblastoma. *Acta Pediatr Mex*, v. 36, n. 2, p. 81-8, 2015.
4. LOMBARDI, C. et al. Maternal diet during pregnancy and unilateral retinoblastoma. *Cancer Causes Control*, v. 26, n. 3, p. 387-97, 2015.
5. AZARY, S. et al. Sporadic Retinoblastoma and Parental Smoking and Alcohol Consumption before and after Conception: A Report from the Children's Oncology Group. *PloS one*, v. 11, n. 3, 2016.
6. BRINKMAN, TM. Et al. Cognitive function and social attainment in adult survivors of retinoblastoma: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*, v. 121, n. 1, p. 123-31, 2015.
7. GROTTA, S. Advantages of a next generation sequencing targeted approach for the molecular diagnosis of retinoblastoma. *BMC Cancer*, v. 15, n. 1, 2015.
8. HECK, JE. et al. Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, v. 25, n. 2, p. 182-6, 2015.