

EFICÁCIA DA QUIMIOTERAPIA E SEUS EFEITOS COLATERAIS NO DIAGNÓSTICO DE RETINOBLASTOMA

Brenda dos Santos Crispim¹
Ana Beatriz Fernandes Leal²
Quérem Hadassa Matos Sena³
Luiz Capute Neto⁴

RESUMO: O retinoblastoma é um tumor que afeta, principalmente, crianças e pode se manifestar por leucocoria, estrabismo, redução da acuidade visual e dor ocular. Nesse sentido, este trabalho trata-se de uma revisão narrativa de literatura que tem como objetivo explorar a eficácia da quimioterapia e os possíveis efeitos colaterais desse tratamento no diagnóstico de retinoblastoma. Como desfecho secundário, também serão analisadas a infusão venosa ou intra-arterial da medicação e seus impactos. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando a base de dados PubMed. Os estudos analisados abordam o uso de palbociclib, vincristina e carboplatina (VC), vincristina e topotecano (VT) e vincristina, etoposide e carboplatina (VEC) ou ciclofosfamida, vincristina, etoposide e carboplatina (CyVEC). A maioria dos artigos demonstrou desfechos favoráveis nas terapias analisadas e reforçou a segurança dos quimioterápicos na prevenção do avanço do tumor e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa afecção. Assim, destaca-se a importância da quimioterapia como parte do tratamento dos pacientes, quando assertivamente indicada.

2428

Palavras-chave: Diagnóstico. Quimioterapia. Retinoblastoma.

ABSTRACT: Retinoblastoma is a tumor that primarily affects children and can manifest as leukocoria, strabismus, reduced visual acuity, and eye pain. Therefore, this work is a narrative literature review that aims to explore the efficacy of chemotherapy and its possible side effects in the diagnosis of retinoblastoma. As a secondary outcome, intravenous or intra-arterial infusion of the medication and its impacts will also be analyzed. To this end, a literature search was conducted using the PubMed database. The studies analyzed address the use of palbociclib, vincristine and carboplatin (VC), vincristine and topotecan (VT), and vincristine, etoposide, and carboplatin (VEC), or cyclophosphamide, vincristine, etoposide, and carboplatin (CyVEC). Most articles demonstrated favorable outcomes for the therapies analyzed and reinforced the safety of chemotherapy in preventing tumor progression and improving the quality of life of patients with this condition. Thus, the importance of chemotherapy as part of patient treatment when assertively indicated is highlighted.

Keywords: Diagnosis. Chemotherapy. Retinoblastoma.

¹Estudante, Universidade de Vassouras - RJ.

²Estudante, Universidade de Vassouras - RJ.

³Estudante, Universidade de Vassouras - RJ.

⁴Orientador, Universidade de Vassouras - RJ. Cirurgião oncológico, Universidade de Vassouras - RJ.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma configura-se como o tumor maligno ocular mais comum da infância, correspondendo a aproximadamente 14% de todos os casos de neoplasias pediátricas em menores de dois anos de idade. Essa doença pode se apresentar como unilateral (60% dos casos) ou nos dois olhos (40% dos casos). Nesse contexto, o diagnóstico precoce, quando aplicado, é uma doença curável, inclusive com a preservação da visão da criança (SBP, 2022).

Sob essa visão, a quimiorredução é a opção de tratamento de primeira linha comumente utilizada para o retinoblastoma intraocular e pode curar a recorrência e os tumores primários (WENG, 2020). Todavia, há estudos que relatam que a quimioterapia intra-arterial, dependendo da medicação aplicada, pode apresentar mais efeitos adversos como trombocitopenia, ototoxicidade e refratariedade da doença (GRUMME, 2022).

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos terapêuticos e colaterais da quimioterapia no diagnóstico de Retinoblastoma, por meio da análise da eficácia nas diferentes técnicas de tratamento com quimioterapia na redução do tamanho do câncer e seus sintomas.

MÉTODOS

2429

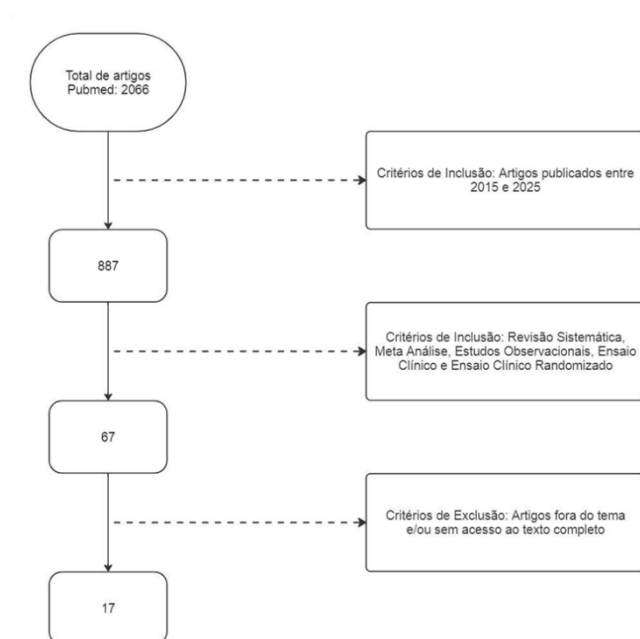
Este artigo trata-se de uma revisão de literatura, cujo levantamento bibliográfico foi realizado em agosto de 2025, por meio de uma busca na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “Retinoblastoma”, “diagnosis” e “Chemotherapy”. Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2025, cujo delineamento compreendia revisões sistemáticas, meta-análises, estudos observacionais, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados, desde que abordassem o tratamento com quimioterápicos e seus efeitos colaterais no diagnóstico de Retinoblastoma. Artigos duplicados, sem acesso ao texto completo ou que não contemplavam o desfecho de interesse - quimioterapia - foram excluídos.

Cabe destacar que esta pesquisa não demandou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que não envolveu a coleta de dados primários, tampouco a participação direta de seres humanos, estando, portanto, em conformidade com a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que isenta revisões bibliográficas puramente documentais dessa obrigatoriedade.

RESULTADOS

A busca inicial na base de dados PubMed resultou em 2.066 artigos. Após a exclusão das publicações anteriores ao ano de 2015, o número de estudos foi reduzido para 887. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade, os quais incluíam a presença do texto completo disponível e o foco explícito na temática proposta. Como resultado, 67 artigos foram inicialmente considerados relevantes. Entretanto, após análise detalhada dos títulos, resumos e estrutura metodológica, foram excluídos os estudos que não abordaram diretamente o câncer do tipo retinoblastoma ou que não incluíam a quimioterapia como tratamento primário ou secundário, nem seus potenciais efeitos colaterais. Ao final do processo seletivo, 15 artigos foram incluídos na presente revisão narrativa (Figura I).

Figura I - Fluxograma de identificação e seleção dos estudos incluídos na revisão (base: PubMed)



Fonte: Autores, 2025

Para facilitar a interpretação dos dados e sintetizar os principais achados dos estudos incluídos foi elaborada uma tabela descritiva (Tabela I), contemplando o autor e ano da publicação, o tipo de delineamento, a amostra investigada, o objetivo do estudo e os principais resultados observados.

Os estudos contemplaram diversos tratamentos com quimioterápicos, incluindo palbociclib, vincristina e carboplatina (VC) associadas a terapias oftálmicas locais, vincristina e topotecano (VT) e vincristina, etoposide e carboplatina (VEC) ou ciclofosfamida, vincristina,

etoposide e carboplatina (CyVEC), assim como compararam a quimioterapia intravenosa com a quimioterapia intra-arterial. De modo geral, os resultados demonstraram que a quimioterapia intravenosa ou a intra-arterial apresentam segurança e bons resultados com a preservação do globo ocular, redução dos sintomas com o mínimo de efeitos colaterais, além do impacto positivo na qualidade de vida após o tratamento.

Autor (Ano)	Tipo de estudo	Amostra	Objetivo do estudo	Resultados
ABRUZZO, T. A. et al. (2015)	Ensaio Clínico	17 pacientes	Avaliar técnicas para otimizar a hemodinâmica ocular em crianças submetidas a quimioterapia pela artéria oftálmica.	A infusão de verapamil pode modificar ainda mais favoravelmente o fluxo da Artéria oftálmica.
CHEN, Q. et al. (2018)	Meta-análise	26 estudos	Comparação entre quimioterapia intravenosa e intra-arterial para retinoblastoma.	A quimioterapia intra-arterial pode ser superior a quimioterapia intravenosa para o tratamento de retinoblastoma.
CHO, Y. J. et al. (2022)	Estudo observacional prospectivo	38 pacientes	Índice de reserva de oxigênio durante eventos cardiorrespiratórios em pacientes submetidos a quimioterapia arterial oftálmica.	O índice de reserva de oxigênio foi significativamente menor em pacientes com eventos cardiorrespiratórios do que naqueles sem eventos durante todo o procedimento.
DAS, S. et al. (2025)	Revisão sistemática	15 estudos	Resultado de sobrevivência e taxas de recuperação global do retinoblastoma na Índia.	As taxas de recuperação para RB na Índia se equiparam às de outros países de baixa e média renda. As medidas propostas para otimizar os resultados do RB incluem aconselhamento parental para o reconhecimento precoce e esforços para limitar o abandono do tratamento.
FRIEDMAN, D. L. et al. (2017)	Ensaio Clínico	28 pacientes	Avaliar a quimiorredução usando vincristina e carboplatina (VC) sistêmicas e terapias oftálmicas locais em pacientes com retinoblastoma intraocular.	A quimiorredução com VC em conjunto com a terapia local é uma excelente oportunidade para o salvamento ocular.
GAO, J. et al. (2016)	Estudo observacional retrospectivo	253 pacientes	Apresentação clínica e resultado do tratamento de retinoblastoma em crianças da região Sul na China Ocidental.	Ao longo de 10 anos, a taxa de enucleação diminuiu constantemente enquanto mais pacientes receberam quimioterapia.
GRÜMME, L. et al. (2022)	Estudo observacional prospectivo	358 pacientes	Comparação da eficácia e efeitos colaterais de dois quimioterápicos VEC ou CyVEC.	A sobrevida ocular livre de eventos foi maior após a quimioterapia VEC que contém doses mais elevada de

				carboplatina em comparação com CyVEC.
GUO, L. et al. (2019)	Meta-análise	9 ensaios clínicos	Avaliação do perfil de segurança e eficácia do palbociclibe no câncer.	Eventos adversos hematológicos foram comuns como neutropenia, leucopenia e anemia.
HAHN, S. M. et al. (2016)	Ensaio Clínico	12 pacientes	Quimioterapia intravenosa alternada com intra-arterial no diagnóstico de retinoblastoma.	O tratamento foi tolerável, sem complicações significativas.
KING, B. A. et al. (2021)	Estudo observacional prospectivo	27 pacientes	Quimioterapia neoadjuvante intravenosa com dois ciclos de vincristina e topotecana (VT) em retinoblastoma bilateral.	Redução mediana do volume tumoral estimado em 74%, com 61 de 75 tumores apresentando > 50% de redução.
LIMA, M. F. et al (2023)	Estudo observacional prospectivo	175 pacientes	Eventos cardiorrespiratórios durante quimioterapia intra-arterial em crianças com diagnóstico de retinoblastoma	A idade mais baixa esteve associada aos eventos cardiorrespiratórios observados.
PANT, G. et al. (2017)	Estudo observacional retrospectivo	41 pacientes	Quimioterapia neoadjuvante em crianças com retinoblastoma extraocular.	As altas taxas de abandono e escassa disponibilidade de recursos resultaram em baixa qualidade de vida.
RAVINDRAN, K. et al. (2019)	Revisão sistemática e meta-análise	20 estudos	Quimioterapia intra-arterial para o tratamento de retinoblastoma	Há escassez de evidências de alto nível sobre a segurança a longo prazo da quimioterapia intra-arterial e seu efeito na metástase do retinoblastoma.
SOLIMAN, S. E. et al. (2018)	Estudo observacional retrospectivo	71 pacientes	A quimioterapia com carboplatina e sua relação com ototoxicidade	A idade no diagnóstico e a idade no início da quimioterapia foram as únicas variáveis associadas à perda auditiva.
WENG, P.-Y. et al. (2020)	Estudo observacional retrospectivo	86 pacientes	Avaliar a sobrevida ocular e sobrevida livre de eventos de pacientes com retinoblastoma dos grupos D e E.	A sobrevida ocular em 5 anos foi de 70% para pacientes com olhos de grupo D tratados com quimiorredução.

DISCUSSÃO

O retinoblastoma constitui-se como um tumor maligno originado na retina, camada mais interna do globo ocular responsável pela transmissão das informações visuais ao cérebro. Esta neoplasia pode apresentar-se sob duas formas principais: unilateral, mais frequente, caracterizado por um único foco tumoral decorrente de mutação somática do gene RB1 após o nascimento; e o retinoblastoma bilateral, geralmente associado ao caráter hereditário, resultante

de mutação germinativa no referido gene durante o desenvolvimento embrionário, presente em todas as células do organismo e correlacionada a maior predisposição ao surgimento de outras neoplasias.

A fisiopatologia do retinoblastoma inicia-se por mutações no gene RB1, que levam à perda da função reguladora da proteína por ele codificada. Dessa forma ocorre a formação e o desenvolvimento do tumor, o qual se manifesta principalmente por leucocoria, estrabismo, redução da acuidade visual, dor ocular e abaulamento do globo ocular.

Nesse contexto, o rastreamento e o diagnóstico do retinoblastoma têm início, primordialmente, por meio da fundoscopia, exame indicado inclusive para crianças assintomáticas. À medida que a ressonância magnética de crânio e órbitas constitui-se um método para a avaliação do comprometimento extraocular, da extensão da invasão do nervo óptico e para a confirmação diagnóstica, resguardado para casos de dúvida.

Destarte, o tratamento do retinoblastoma apresenta elevada complexidade e requer atuação de equipe multidisciplinar especializada. O plano terapêutico deve ser individualizado, e as modalidades empregadas são variadas, destacando-se a quimioterapia como estratégia capaz de reduzir o volume tumoral e, assim, viabilizar a consolidação do tratamento com terapias conservadoras locais. As possibilidades incluem poliquimioterapia sistêmica (carboplatina + etoposídeo + vincristina – VEC) ou quimioterapia intra-arterial. Ademais, novas abordagens, como a administração do quimioterápico no espaço vítreo ou por meio de micro cateterização da artéria oftálmica, têm buscado elevar a concentração intraocular das drogas e minimizar seus efeitos sistêmicos. 2433

Os 15 estudos avaliados incluíram diversas terapias quimioterápicas e indicaram a segurança da quimioterapia para o tratamento de retinoblastoma. De modo geral, os achados convergem para o aumento da preservação ocular com o tratamento quimioterápico. GAO et al. (2016), por exemplo, evidenciou que, ao longo de uma década, a taxa de enucleação, procedimento de remoção do globo ocular, apresentou redução progressiva, associada ao aumento do número de pacientes submetidos à quimioterapia.

Em primeiro lugar, a comparação entre a quimioterapia intravenosa e a quimioterapia intra-arterial no tratamento do retinoblastoma foi analisada, e observou-se que a via intra-arterial pode apresentar superioridade em relação à intravenosa, especialmente por alcançar maiores taxas de sucesso terapêutico e maior preservação do globo ocular em olhos classificados como grupo D, correspondente às formas mais avançadas da doença. Além disso, a infusão de

verapamil pode modificar ainda mais favoravelmente o fluxo da Artéria Oftálmica. Entretanto, tais estudos apresentaram limitações decorrentes do curto período de acompanhamento, o que reforça a necessidade de estudos prospectivos e longitudinais que permitam avaliar o potencial da quimioterapia intra-arterial em reduzir o risco de metástases associadas ao retinoblastoma.

No que se refere ao perfil de segurança e à eficácia do quimioterápico inibidor das quinases dependentes de ciclina, o palbociclib apresentou maior taxa de sobrevida livre de progressão com baixa taxa de complicações graves, sendo eventos adversos hematológicos mais comuns como neutropenia, leucopenia e anemia, característicos de tratamentos quimioterápicos. À vista disso, a função do inibidor da cinase 4 e 6 dependente de ciclina é prevenir a fosforilação da proteína do retinoblastoma e, dessa forma, inibir a progressão do ciclo celular (GUO, L. et al., 2019).

No que tange ao uso sistêmico de vincristina e carboplatina (VC) associadas às terapias oftálmicas locais em pacientes com retinoblastoma intraocular do grupo B, verificou-se que essa estratégia representa uma opção eficaz para o salvamento ocular. Além disso, a administração das terapias locais em cada ciclo de quimioterapia demonstrou potencial para melhorar as taxas de preservação do globo ocular.

Outrossim, a redução tumoral com quimioterapia intravenosa com vincristina e topotecano (VT) foi realizada em todos os pacientes e na maioria dos casos após dois ciclos de VT. Com isso, houve redução nas dimensões do tumor comparável à redução com quimioterapia à base de platina; e a localização, distância do nervo óptico e a idade no momento do diagnóstico foram preditores significativos da resposta ao tratamento. (KING, B. A. et al., 2021). 2434

Em relação à eficácia e aos efeitos colaterais de dois tratamentos sistêmicos, sendo a primeira terapia contendo vincristina, etoposide e carboplatina (VEC) e a segunda, ciclofosfamida, vincristina, etoposide e carboplatina (CyVEC), GRÜMME, L. et al. (2022), cita que a sobrevida ocular livre de eventos (EFES) foi maior após VEC do que após CyVEC e a sobrevida ocular global não diferiu significativamente (OES de 2 anos: VEC: 82,1% vs. CyVEC: 84,8%). A EFES, portanto, foi maior após VEC quimioterapia que contém doses mais elevadas de carboplatina em comparação com CyVEC. Acerca da possibilidade de ototoxicidade relacionada à carboplatina, SOLIMAN, S. E. et al. (2018), evidenciou que não houve associação a nenhuma variante genética testada, sendo a idade no diagnóstico e a idade no início da quimioterapia foram as únicas variáveis associadas à perda auditiva, sob dose mediana de 1.400 mg/m².

No tocante aos possíveis efeitos colaterais, os estudos que abordaram os eventos cardiorrespiratórios durante a quimioterapia intra-arterial evidenciaram que há um mecanismo de redução da complacência pulmonar e bradicardia. No entanto, há divergência entre eles, pois um estudo abordou que todos os eventos ocorreram independentemente do uso de agentes quimioterápicos e se desenvolveram na seleção da artéria oftálmica com um microcateter antes da injeção do medicamento (CHO, Y. J. et al., 2022). Em contrapartida, houve a administração do quimioterápico na Artéria Oftálmica (AO) e nesse caso, houve uma associação entre a idade mais baixa e a ocorrência da complicação cardiorespiratória. Além disso, o índice de reserva de oxigênio foi significativamente menor em pacientes com eventos cardiorrespiratórios do que naqueles sem eventos durante todo o procedimento. Embora sejam predominantemente leves, o estudo cita que esses eventos devem ser diagnosticados e tratados rapidamente para evitar a piora e os desfechos mais graves (LIMA, M. F. et al., 2023).

Importante ressaltar que nenhuma das intervenções avaliadas foi associada a agravamento dos sintomas ou efeitos adversos significativos comprovados, reforçando a segurança do tratamento com os quimioterápicos avaliados nesta revisão de literatura. Em virtude disto, salienta-se a necessidade de medidas que otimizem os resultados da neoplasia como aconselhamento parental para o reconhecimento precoce, esforços para limitar o abandono do tratamento e melhoria do acesso a tratamento especializado, em especial em países de baixa e média renda.

2435

Diante disso, deve-se considerar a aplicação das classes de quimioterápicos, avaliadas neste estudo, no tratamento do retinoblastoma unilateral ou bilateral, quando indicado pela equipe multidisciplinar, uma vez que sua segurança clínica, associada à preservação do globo ocular e à ocorrência de efeitos colaterais mínimos, reforça que os benefícios superam os riscos do tratamento.

CONCLUSÃO

A quimioterapia constitui um dos principais recursos terapêuticos no manejo do retinoblastoma, apresentando eficácia significativa na preservação do globo ocular e na redução tumoral. No entanto, seus efeitos colaterais, especialmente os de natureza hematológica e sistêmica, configuram um desafio clínico relevante, uma vez que podem comprometer a adesão ao tratamento e impactar a qualidade de vida do paciente. Dessa forma, faz-se fundamental que novas terapêuticas sejam continuamente testadas e/ou associadas aos tratamentos

convencionais, a fim de maximizar os benefícios ao paciente, reduzindo, ao mesmo tempo, os riscos inerentes ao tratamento.

Em suma, recomenda-se considerar a quimioterapia como uma estratégia eficaz para o controle tumoral no retinoblastoma, mas também como uma intervenção que exige atenção contínua aos seus efeitos colaterais, a fim de minimizar impactos sistêmicos e preservar a qualidade de vida dos pacientes. A integração entre protocolos padronizados e uma abordagem individualizada deve orientar o avanço das práticas clínicas e das pesquisas translacionais nesse campo.

REFERÊNCIAS

ABRUZZO, T. A. et al. Adjunctive techniques for optimization of ocular hemodynamics in children undergoing ophthalmic artery infusion chemotherapy. *Journal of Neurointerventional Surgery*, v. 7, n. 10, p. 770-776, out. 2015. Disponível em: <https://jn.is.bmj.com/content/7/10/770.full.pdf>. Acesso em 31 ago. 2025.

CHEN, Q. et al. Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 18, n. 1, 27 abr. 2018. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4406-6>. Acesso em 31 ago. 2025.

CHO, Y. J. et al. Heart rate variability and oxygen reserve index during cardiorespiratory events in patients undergoing ophthalmic arterial chemotherapy: a prospective observational study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 36, n. 2, p. 557-567, abr. 2022.

DAS, S. 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, jan. 2025.

FRIEDMAN, D. L. et al. Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 64, n. 7, jul. 2017. DOI: 10.1002/pbc.26394.

GAO, J. et al. Clinical presentation and treatment outcome of retinoblastoma in children of South Western China. *Medicine*, v. 95, n. 42, p. e5204, 1 out. 2016.

GRÜMME, L. et al. Comparing efficacy and side effects of two systemic chemotherapy regimens for eye-preserving therapy in children with retinoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 69, n. 2, p. e29362, fev. 2022.

GUO, L. et al. Safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: a meta-analysis of clinical trials. *Cancer Medicine*, v. 8, n. 4, p. 1389-1400, 21 mar. 2019.

HAHN, S. M. et al. Favorable outcome of alternate systemic and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, v. 33, n. 1, p. 74-82, 2 jan. 2016.

KING, B. A. et al. Chemoreduction with topotecan and vincristine: quantifying tumor response in bilateral retinoblastoma patients. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 68, n. 4, p. e28882, 1 abr. 2021.

LIMA, M. F. et al. Association of lower age and cardiorespiratory events during intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a prospective observational study. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, v. 44, n. 7, p. 828–832, jul. 2023.

PANT, G. et al. Outcome of extraocular retinoblastoma in a resource-limited center from low middle income country. *Pediatric Hematology and Oncology*, v. 34, n. 8, p. 419–424, 17 nov. 2017.

RAVINDRAN, K. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurointerventional Surgery*, v. 11, n. 12, p. 1266–1272, 18 maio 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Cartilha digital sobre retinoblastoma. Publicado em 2022. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Cartilha-Retinoblastoma_digital.pdf. Acesso em: 25 agosto 2025.

SOLIMAN, S. E. et al. Clinical and genetic associations for carboplatin-related ototoxicity in children treated for retinoblastoma: a retrospective noncomparative single-institute experience. *Pediatric Blood & Cancer*, v. 65, n. 5, p. e26931, 19 jan. 2018.

WENG, P.-Y. et al. Clinical spectrum and treatment outcome of retinoblastoma with Group D and E diseases: a single institution retrospective review. *Medicine*, v. 99, n. 38, p. e22201, 2020.