

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO DE FARMACOLOGIA

**LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO DO TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO PARA O RETINOBLASTOMA**

Belo Horizonte

2020

BÁRBARA REIS SILVESTRINI

**LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO DO TRATAMENTO
QUIMIOTERÁPICO PARA O RETINOBLASTOMA**

Trabalho de Conclusão de Curso, como requisito parcial, para obter o título de Especialista em Farmacologia apresentado ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Dr. Walter Luís Garrido Cavalcante.

Belo Horizonte

2020

LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO PARA O RETINOBLASTOMA

Bárbara Reis Silvestrini

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 14 de dezembro de 2020, pela
Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Victor R. Santos

PROF. VICTOR RODRIGUES SANTOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Emylle Karoline Ramos Pinto

MA. EMYLLE KAROLINE RAMOS PINTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Walter Luis Garrido Cavalcante

PROF. WALTER LUÍS GARRIDO CAVALCANTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2020

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida, saúde, oportunidades, discernimento e paciência.

Aos meus pais por todo apoio, suporte, por serem minha inspiração, minha base e minha vida.

Ao Thiago por ser meu porto seguro, me acalmar e me incentivar a correr atrás dos meus sonhos.

Às minhas colegas de classe por terem tido tanta paciência com a bióloga no meio das farmacêuticas e da biomédica.

À Gabi por ter sido muito mais do que uma colega, uma amiga e um anjo que levarei para sempre ao meu lado.

Aos meus amigos do mestrado, Camila, Yago e Saulo que me apoiaram na loucura de seguir no mestrado e na especialização ao mesmo tempo.

Aos meus amigos que tive o prazer de fazer ao longo da vida e à minha família por entenderem que para atingir meus sonhos tive que me ausentar por diversas vezes.

Ao professor Walter por ter aceito o desafio de orientar um trabalho de revisão de uma aluna que chegou com um tema definido, porém, diferente e complicado.

À banca por ter aceito participar da defesa deste e por contribuir para o crescimento pessoal e profissional dessa estudante.

OBRIGADA!!!

RESUMO

O Retinoblastoma é o câncer intraocular primário que mais acomete crianças e adolescentes entre zero e 14 anos de idade. Apesar de raro, é agressivo e de rápido desenvolvimento e, se não for devidamente diagnosticado e tratado, pode levar a criança ao óbito. O número de quimioterápicos para o tratamento do Retinoblastoma é limitado, sendo caros e dolorosos, por causarem efeitos colaterais e não serem completamente eficazes. Portanto, a busca por novos fármacos é importante para aumentar a atividade antitumoral e diminuir os efeitos colaterais. Assim, esse trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico a fim de verificar as vantagens e desvantagens dos tratamentos quimioterápicos disponíveis contra o Retinoblastoma e identificar os fármacos utilizados. Os achados da literatura constataram que as vantagens dos tratamentos quimioterápicos variam conforme a via e os fármacos utilizados. A quimioterapia intravenosa protege o paciente a longo prazo contra metástase e pineoblastoma, a intra-arterial permite recuperar o globo ocular e a intravítrea reduz e elimina as sementes vítreas. As desvantagens da quimioterapia são o desenvolvimento de outras doenças, segundo tumor, toxicidade hematológica, metástase e consequente enucleação dos pacientes. Além disso, não há um padrão para o tratamento quimioterápico. Os fármacos utilizados são vincristina, etoposídeo, carboplatina, topotecano e melfalano. Neste sentido, a padronização do tratamento e a busca por novos quimioterápicos é importante para o avanço no tratamento de pacientes com Retinoblastoma e sementes vítreas.

Palavras-chave: Retinoblastoma, quimioterapia intravenosa, quimioterapia intra-arterial, quimioterapia intravítrea, sementes vítreas.

ABSTRACT

Retinoblastoma is the primary intraocular cancer that most affects children and adolescents between zero and 14 years of age. Although rare, it is aggressive and rapidly developing and, if not accurately diagnosed and treated, can lead the child to death. The number of chemotherapeutics for the treatment of Retinoblastoma is limited, being expensive and painful, as they cause side effects and are not completely effective. Therefore, the search for new drugs is important to increase antitumor activity and decrease side effects. Thus, this work aimed to carry out a bibliographic survey in order to verify the advantages and disadvantages of the chemotherapy treatments available against Retinoblastoma and to identify the drugs used. The findings in the literature found that the advantages of chemotherapy treatments vary according to the route and the drugs used. Intravenous chemotherapy protects the patient in the long term against metastasis and pineoblastoma, the intra-arterial allows to recover the eyeball and the intravitreal reduces and eliminates the vitreous seeds. The disadvantages of chemotherapy are the development of other diseases, according to the tumor, hematological toxicity, metastasis and the consequent enucleation of patients. In addition, there is no standard for chemotherapy treatment. The drugs used are vincristine, etoposide, carboplatin, topotecan and melphalan. In this sense, standardization of treatment and the search for new chemotherapeutic agents is important for advancing the treatment of patients with retinoblastoma and vitreous seeds.

Keywords: Retinoblastoma, intravenous chemotherapy, intra-arterial chemotherapy, intravitreal chemotherapy, vitreous seeds.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – Acidente vascular cerebral

CAM – Membrana colorioalantóica de ovo embrionado de galinha

EMA – Agência Médica Européia

ERG - Eletrorretinograma

FDA – Food and Drug Administration

MCD – Peptídeo degranulante de mastócitos

OMS – Organização Mundial da Saúde

P & D – Pesquisa e desenvolvimento

RB – Retinoblastoma

RM – Ressonância magnética

SKCa – Cálcio de pequena condutância

TC – Tomografia computadorizada

VEC – Vincristina, etoposídeo e carboplatina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Como é a formação de uma célula tumoral	14
Figura 2 - Olho saudável x olho com desenvolvimento de Retinoblastoma	15
Figura 3 – Estrutura da proteína p53	16
Figura 4 – Postulado de Knudson	17
Figura 5 – Sintomas do Retinoblastoma	18
Figura 6 – Terapias modernas para Retinoblastoma	22
Figura 7 – Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular	23
Figura 8 – Mecanismo de ação dos agentes alquilantes	24
Figura 9 – Mostarda nitrogenada (melfalano) aplicada na quimioterapia	25
Figura 10 – Estruturas moleculares da Cisplatina e Carboplatina	26
Figura 11 – Vincristina	27
Figura 12 – Etoposídeo	28
Figura 13 – Representação das taxas brutas de incidência por 1 milhão de câncer infanto-juvenil	32
Figura 14 – Análise patológica e histológica do globo ocular de paciente de RB 36	
Figura 15 – Morfologia da CAM com RB após tratamento com Melfalano	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de Reese-Ellsworth	20
Quadro 2 – Classificação Internacional de Retinoblastoma	20
Quadro 3 – Antineoplásicos utilizados no tratamento do RB. Resumo dos grupos de antineoplásicos, nome genérico e mecanismo de ação	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo geral	12
2.2. Objetivo específicos	12
3. JUSTIFICATIVA	13
4. REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1. Câncer	14
4.2. Retinoblastoma	15
4.2.1. <i>Genética</i>	16
4.2.2. <i>Incidência</i>	17
4.2.3. <i>Sintomas</i>	18
4.2.4. <i>Diagnóstico</i>	19
4.2.5. <i>Classificação</i>	19
4.2.6. <i>Tratamento</i>	21
4.2.7. <i>Antineoplásicos utilizados no tratamento contra o Retinoblastoma</i>	23
5. METODOLOGIA	28
6. RESULTADOS	29
6.2. Fármacos utilizados contra o RB	30
7. DISCUSSÃO	35
7.1. Quimioterapia intravenosa	35
7.2. Quimioterapia intra-arterial	36
7.3. Quimioterapia intraocular intravítrea	38
7.4. Comparação entre os tratamentos quimioterápicos para o RB	39
8. CONCLUSÃO	41
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. INTRODUÇÃO

O Retinoblastoma (RB) é um tipo de câncer originado na camada primária das células fotorreceptoras, devido à mutação no gene RB1 do cromossomo 13. Possui incidência de 1:15.000 a 20.000 nascidos vivos por ano no mundo. É o câncer ocular mais comum em crianças de zero a 14 anos de idade, com incidência de 10 a 15% até um ano de idade. O RB é o primeiro câncer comprovado de origem genética, relacionado à mutação do gene RB1, representando 40% dos casos encontrados.

O objetivo principal dos primeiros tratamentos utilizados para o RB era salvar a vida do paciente. A remoção do globo ocular era o tratamento de primeira linha, também conhecido como enucleação, realizado com o intuito de evitar a metástase para o outro olho e/ou outras partes do corpo.

Com o avanço das pesquisas científicas, diversos tratamentos farmacológicos para o RB passaram a ser utilizados em combinação, a fim de melhorar a eficácia desses compostos e reduzir os efeitos colaterais, evitando a metástase, a enucleação e o óbito. Portanto, o avanço no conhecimento da farmacocinética destes compostos e a redução dos riscos relacionados é fundamental para o tratamento.

Visto posto, este trabalho tem como objetivo revisar os tratamentos farmacológicos utilizados para o RB ao longo dos anos, focando nos fármacos e nas vias de administração utilizados (quimioterapia intravenosa, intra-arterial e intravítrea).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura sobre o tratamento farmacológico utilizado para o Retinoblastoma.

2.2. Objetivo específicos

- Verificar os tratamentos farmacológicos/quimioterápicos intravenosos, intra-arteriais e intravítreos disponíveis para o Retinoblastoma;
- Identificar as vantagens e desvantagens dos quimioterápicos atuais.

3. JUSTIFICATIVA

O Retinoblastoma (RB) representa cerca de 4% dos casos de cânceres infanto-juvenis que acometem crianças de zero a 14 anos de idade. Apesar de raro, apresenta desenvolvimento rápido e elevada agressividade. O tumor pode se alastrar e destruir o globo ocular, elevando o risco de migrar pelo nervo óptico e chegar ao outro olho, cérebro e, também, para quaisquer outras partes do corpo, elevando as chances de óbito do paciente.

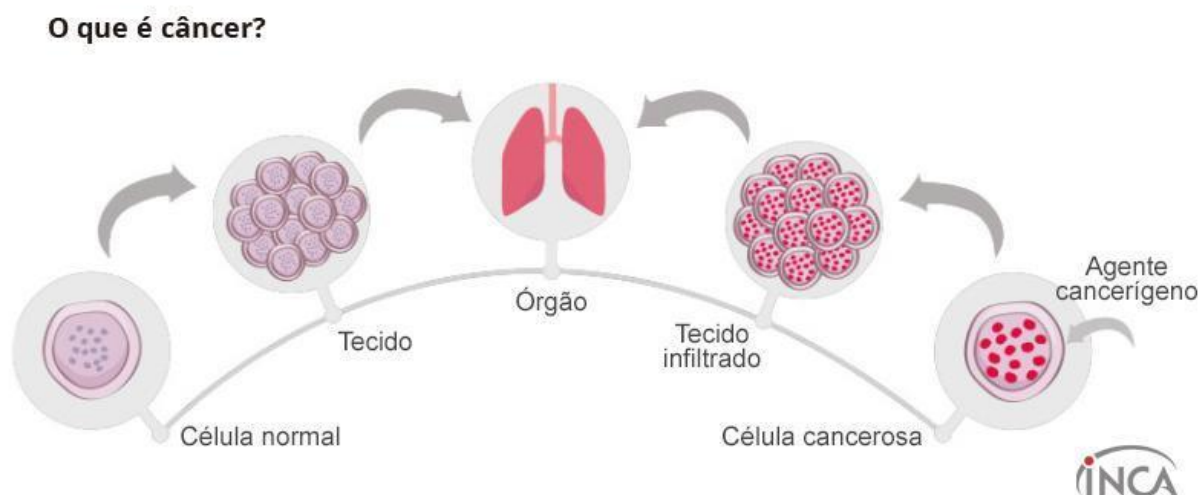
O primeiro tratamento utilizado contra o RB era a enucleação do paciente, realizada inicialmente sem anestésicos gerais. A enucleação isoladamente não elimina o tumor e poderia causar sérios efeitos adversos, como deformidades e formação de um segundo tumor. Atualmente, esta técnica é utilizada apenas como última opção, visando salvar a vida do paciente. Outras formas de tratamento, como o farmacológico, aumentaram os percentuais de recuperação do globo ocular e vida. Apesar da variedade de fármacos disponíveis para o RB, esta terapia apresenta limitações, tais como: elevado custo, sofrimento causado ao paciente, ineficácia e dificuldade de adesão em alguns casos. Portanto, o melhor conhecimento dos fármacos utilizados, bem como, as formas de combinação são fundamentais para avançar no conhecimento do tratamento farmacológico para o RB, além de mostrar as dificuldades encontradas na utilização desses compostos.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Câncer

O câncer é conceituado como a proliferação celular descontrolada, com crescimento de vasos e, conseqüente, invasão de órgãos ou tecidos (Figura 1) (ELLISEN; DANIEL, 2011). Essa proliferação desordenada se dá a partir de mutações genéticas, as quais tendem a ser agressivas e incontroláveis (INCA, 2019).

Figura 1 - Como é a formação de uma célula tumoral.



O câncer é formado a partir da proliferação desordenada de células normais, sendo diferenciados de acordo com sua capacidade e velocidade de invasão de órgãos e tecidos próximos ou distantes da proliferação celular primária. Fonte: INCA, 2019.

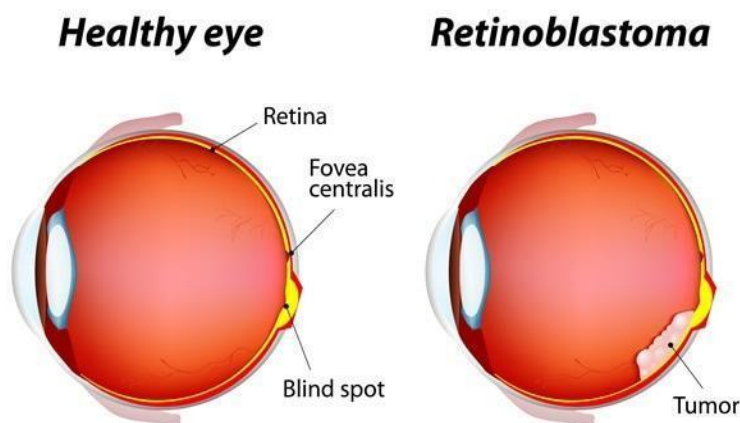
O tipo de câncer será determinado a partir de sua origem, o iniciado no tecido epitelial é denominado carcinoma e o iniciado no tecido conjuntivo é conhecido como sarcoma. Além disso, outro fator que diferencia o tipo de câncer é a velocidade de proliferação e invasão em órgãos ou tecidos próximos ou distantes do ponto inicial, conhecido como câncer metastático (INCA, 2019).

4.2. Retinoblastoma

Em 1657 foi relatado um tumor semelhante ao RB por Petrus Pawius, entretanto, só em 1809 que a doença foi descrita por James Wardrop (FABIAN *et al.*, 2018). No início dos anos 1920, o Retinoblastoma foi o primeiro câncer a ser tratado por braquiterapia e, na década de 1950, em conjunto com acelerador linear (FABIAN *et al.*, 2018). Há um século, a doença que causava 100% de mortalidade dos pacientes, hoje apresenta cerca de 95% de sobrevivência (FABIAN *et al.*, 2018).

O RB é o câncer primário intraocular mais comum em crianças de zero a 19 anos de idade. Apesar de raro (cerca de 4% dos cânceres infantojuvenis), o RB é agressivo e pode se desenvolver de forma intra-orbital e intracranial (Figura 2). Além disso, o desenvolvimento do RB pode ocasionar metástases sistêmicas (CHEN *et al.*, 2018). Por ser muito agressivo, o óbito pode ocorrer se não for diagnosticado e tratado rapidamente. Contudo, o maior número de mortes está relacionado com metástases e o surgimento de outras doenças (WYSE *et al.*, 2016).

Figura 2 - Olho saudável x olho com desenvolvimento de Retinoblastoma.

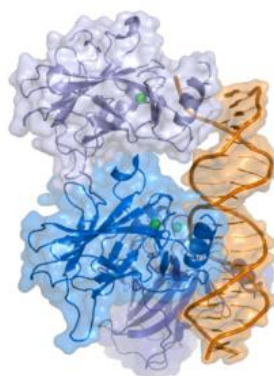


Olho saudável (esquerda) e olho com o desenvolvimento de RB (direita). Fonte: Retinoblastoma. Disponível em: <[https://www.news-medical.net/health/Retinoblastoma-Malignant-Tumor-of-the-Retina-Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Retinoblastoma-Malignant-Tumor-of-the-Retina-Portuguese).aspx)>.

4.2.1. Genética

O Retinoblastoma surge a partir de mutações na proteína p53 (Figura 3) do gene RB1. O gene RB1 foi descrito entre os anos 1970 e 1980 como o gene supressor tumoral encontrado no cromossomo 13q14 (DELOU, BIASOLI & BORGES, 2016; WYSE *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2018; FABIAN *et al.*, 2018). Entretanto, tais mutações não são específicas para RB, ocorrendo na maior parte dos tumores (cerca de 70%) (FLETCHER, EASTON & ANDERSON, 2004; MAREES, VAN LEEUWEN & DE BOER, 2009).

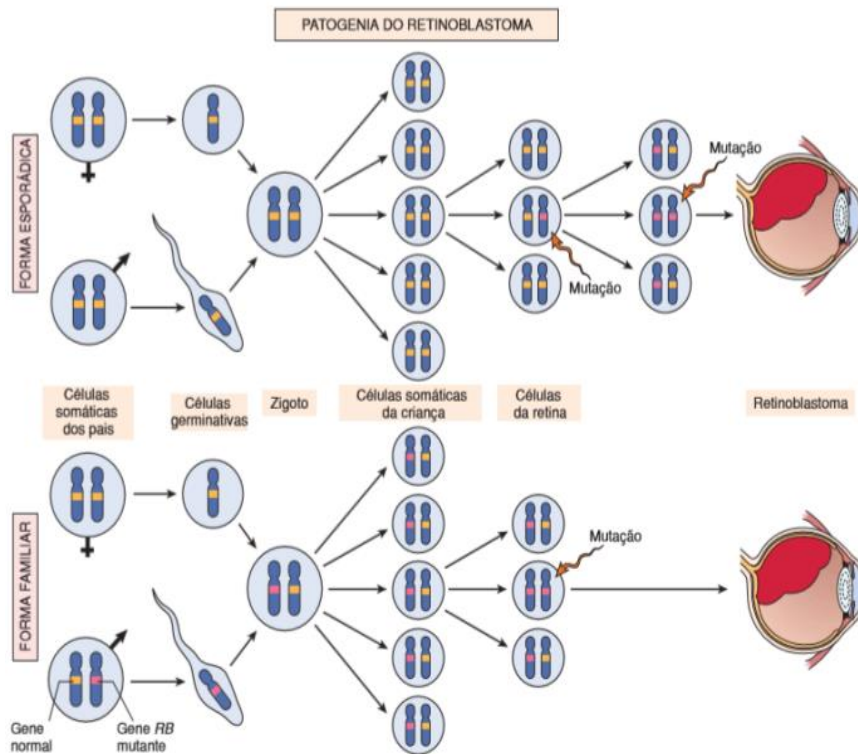
Figura 3 - Estrutura da proteína p53.



Estrutura tridimensional da proteína p53 associada a região do DNA do gene RB1. Fonte: Best of CDDpress 2018 on p53. Nature Research, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/collections/abhdhhdigd>>.

De acordo com o Postulado de Knudson (Figura 4), desenvolvido por Alfred Knudson no ano de 1971, duas mutações são necessárias para o desenvolvimento do RB (DELOU, BIASOLI & BORGES 2016; FABIAN *et al.*, 2018). A forma hereditária, ou familiar, que ocorre a partir da mutação do gene RB1 (linhagem germinativa), seguida de mutação na linhagem somática, sendo apresentada de forma bilateral em cerca de 40% do total de casos (FABIAN *et al.*, 2018). A forma esporádica, ou não hereditária, ocorre a partir de duas mutações na linhagem somática e é apresentada de forma unilateral em cerca de 60% dos casos (Figura 3) (DELOU, BIASOLI & BORGES, 2016; WYSE *et al.*, 2016; PORT & DE FREITAS CENTRO, 2019).

Figura 4 - Postulado de Knudson.



Patogenia do RB nos casos hereditários e esporádicos. Fonte: O que é Retinoblastoma? Disponível em: <<https://geneticaufc.wordpress.com/2016/04/03/rb-e-o-retinoblastoma/>>.

4.2.2. Incidência

O Retinoblastoma acomete crianças de zero a 14 anos em uma escala de 1:15.000 a 20.000 nascidos vivos, o que corresponde a cerca de 9 mil novos casos por ano, representando 4% dos cânceres pediátricos (FABIAN *et al.*, 2018; SINGH & KASHYAP, 2018). Anualmente, são detectados 5.000 novos casos em todo o mundo (YIN *et al.*, 2018), sendo dois terços diagnosticados antes dos 2 anos de idade e 95% antes dos 5 anos (INCA, 2018).

Apesar da necessidade de pelo menos uma mutação na linhagem germinativa, 95% dos casos de RB não são hereditários. Os tumores podem ser unilaterais (15% dos casos hereditários e 85% dos casos esporádicos), ou bilaterais (75% dos casos hereditários e 15% dos casos esporádicos) (SINGH & KASHYAP, 2018; PORT & DE FREITAS CENTRO, 2019).

4.2.3. Sintomas

O principal sintoma do Retinoblastoma é a leucocoria (Figura 5A), conhecida como reflexo do olho de gato. Este sintoma geralmente faz com que os pais levem os filhos ao oftalmologista, devido ao aparecimento de reflexos em fotos feitas com flash. Há outros sintomas, como dificuldade visual (Figura 5B), estrabismo completo ou parcial (Figura 5C e 5F), irritações oculares (Figura 5D), proptose (Figura 5E), fotofobia (sensibilidade exagerada à luz) (Figura 5G) e descolamento de retina com acometimento vítreo (INCA, 2018).

Figura 5 - Sintomas do Retinoblastoma.



A: Leucocoria; B: Dificuldade visual; C: Estrabismo; D: Irritações oculares; E: Proptose; F: Estrabismo; G: Fotofobia. Fontes: A, C, F: O que é Retinoblastoma, principais sintomas e tratamento. Disponível em: <<https://www.tuasaude.com/retinoblastoma/>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020; B: Dificuldade visual. Doença de Coats pode afetar crianças e levar a perda total da visão, entenda mais. Disponível em: <<https://alexandregrandinetti.com.br/doenca-de-coats-pode-afetar-criancas-e-levar-a-perda-total-da-visao/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020; D: Irritações oculares. Conjuntivite em bebê: como cuidar dos olhinhos vermelhos e cheios de remela. Disponível em: <<http://www.danonebaby.com.br/saude/conjuntivite-em-bebe/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020; E: Proptose. Primary orbital retinoblastoma. The right eye shows proptosis with extra scleral extension in the form of nodular masses. Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/Primary-orbital-retinoblastoma-The-right-eye-shows-proptosis-with-extra-scleral_fig4_255987766>. Acesso em: 15 de maio de 2020; G: Fotofobia. 7 explicações para a dor de cabeça do seu filho (e como solucioná-la). Disponível em: <<https://revistacrescer.globo.com/Crianças/Saude/noticia/2014/08/7-explicacoes-para-dor-de-cabeca-do-seu-filho-e-como-solucionar-la.html>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

4.2.4. Diagnóstico

O diagnóstico do RB é realizado pelo médico oftalmologista pediátrico através do exame de fundo de olho. Ao confirmar a doença, é realizado o estudo genético para verificar a origem, hereditária ou esporádica (INCA, 2018).

Diferente dos demais tumores, o diagnóstico do RB é feito sem a confirmação histopatológica por biópsia, pois não é possível retirar amostra intraocular. A confirmação é realizada por exame de imagem, com estudo completo da retina, sendo necessária a anestesia geral da criança. Além disso, há exames complementares para auxiliar no diagnóstico e, também, na extensão do tumor, como ultrassonografia bidimensional, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) (INCA, 2018).

4.2.5. Classificação

Os pacientes com RB são inseridos em grupos de classificação para definir a melhor forma de tratamento. No ano de 1960 foi desenvolvida a classificação de Reese-Ellsworth para o RB por Algernon B. Reese e Robert M. Ellsworth, após estudo realizado com 164 pacientes. Esta classificação é baseada nas chances de salvar o olho e a visão do paciente, conforme observado no quadro 1 (WYSE *et al.*, 2016). Com o avanço da pesquisa científica e das novas formas de tratamento, a Classificação de Reese-Ellsworth tornou-se obsoleta, sendo substituída em 2005 pela Classificação Internacional de Retinoblastoma, a qual é utilizada até os dias atuais (Quadro 2) (WYSE *et al.*, 2016; PORT & DE FREITAS CENTRO, 2019). A nova classificação tem como objetivo criar um sistema capaz de prever os resultados de sobrevida e quimiorredução. Dessa forma, a Classificação Internacional inclui sementes de tumor sub-retinais difusa e focais (WYSE *et al.*, 2016).

Quadro 1: Classificação de REESE-ELLSWORTH.

Classe	Situação de preservação do olho	Descrição
I	Muito favorável	Tumor único, menor que 4 mm diâmetro do disco Múltiplos tumores, nenhum maior que 4 mm diâmetro do disco
II	Favorável	Tumor único, 4-10 mm diâmetro do disco Múltiplos tumores, 4-10 mm diâmetro do disco
III	Duvidoso	Tumor único, maior que 10 mm diâmetro do disco
IV	Desfavorável	Múltiplos tumores, alguns maiores que 10 mm diâmetro do disco
V	Muito desfavorável	Tumores maciços que envolvem mais da metade da retina Sedimentação vítrea

Fonte: Adaptado de ERWENNE, C. M., *et al.*, 2003.

Quadro 2: Classificação Internacional de Retinoblastoma.

GRUPO	MNEMÔNICO	CARACTERÍSTICAS
A	Tumor pequeno	Tumores de 3 mm ou menores. Dimensão basal ou espessura a pelo menos 3 mm da fóvea e 1,5 mm do nervo óptico. Sem sementes vítreas ou sub-retinais.
B	Tumor maior ao lado da mácula ou nervo óptico	Tumores de 3 mm ou menores. Localizado na mácula (3 mm ou menos da fóvea), localização justa papilar (1,5 mm ou menos do nervo óptico)
C	Sementes vítreas contíguas	Acometimento sub-retiniano focal, vítreo ou vítreo
D	Sementes vítreas difusas	Acometimento sub-retiniano difuso, vítreo difuso ou vítreo e difuso
E	Tumor extenso	Glaucoma neovascular, hemorragia intraocular densa, celulite orbitária asséptica, tumor anterior à face vítrea, tumor toca o cristalino, é infiltrante difuso e atrofia degenerativa do globo ocular

Fonte: Adaptado de PORT & DE FREITAS CENTRO, 2019; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020.

4.2.6. Tratamento

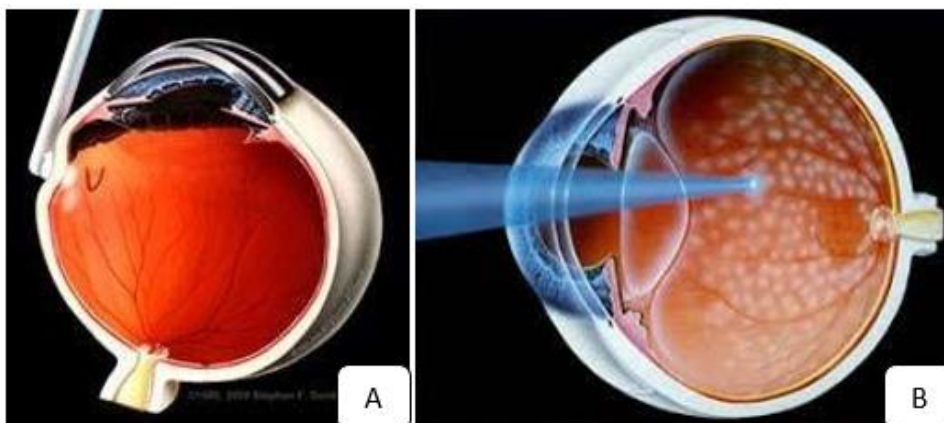
A cirurgia de enucleação era a principal forma de tratamento para o RB, realizada pela primeira vez em 1809 por James Wardrop, mesmo antes do surgimento do clorofórmio como anestésico cirúrgico (FABIAN *et al.*, 2018). Este tratamento causava perda de visão e problemas estéticos, ocasionando problemas psicológicos no paciente e na família (YIN *et al.*, 2018; FABIAN *et al.*, 2018). Assim, surgiram novas formas de tratamento, como a radioterapia, com objetivo de causar citotoxicidade e morte das células cancerosas. Contudo, células remanescentes eram frequentes e capazes de se proliferar, tornando-se resistentes às terapias (DELOU, BIASOLI & BORGES, 2016).

A radioterapia, desenvolvida na década de 20 por Foster Moore e Hyla Stallard, foi o primeiro tratamento focal com o intuito de conservar a visão do paciente (FABIAN *et al.*, 2018). Alguns anos depois, Hyla Stallard desenvolveu a braquiterapia, tipo de radioterapia na qual são inseridos materiais radioativos no órgão a ser tratado ou próximo a ele, como tentativa de terapia conservativa. Os primeiros tratamentos de braquiterapia utilizavam sementes de radônio, entretanto, após anos de uso, essa técnica foi abandonada devido ao elevado nível de radiação nos olhos, aumentando as chances de novos tumores (FABIAN *et al.*, 2018). Após alguns anos, a braquiterapia foi modificada, a partir da utilização de aplicadores de cobalto-60, para casos selecionados de RB (FABIAN *et al.*, 2018).

Na década de 1950, Henry Kaplan desenvolveu a radioterapia por feixe externo (EBRT). Ao demonstrar excelente resultado na preservação do olho, esta terapia passou a ser considerada o principal tratamento para os tumores intraoculares. Entretanto, após anos de uso, foi descoberto que a EBRT não só era ineficaz na redução e eliminação do RB como também aumentava o risco de novos tumores (FABIAN *et al.*, 2018).

Ao longo do tempo, surgiram outras formas de tratamento da doença, como a fotocoagulação a laser (uso direto de laser na pupila, atingindo o tumor e sua vascularização) (Figura 6B); termoterapia (laser com temperatura baixa com o objetivo de salvar células não cancerígenas); e crioterapia (congelamento de células tumorais) (Figura 6A) (WYSE *et al.*, 2016).

Figura 6 - Terapias modernas para Retinoblastoma.



A: Crioterapia, injeção de nitrogênio líquido no humor vítreo. B: Fotocoagulação a laser. Fontes: A: Crioterapia. ¿Qué es la crioterapia de retina? Disponível em: <<https://www.clinicasnovovision.com/tratamientos/crioterapia-de-retina/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020; B: Fotocoagulação a laser. Disponível em: <<https://retinacuritiba.com.br/cirurgias-2/fotocoagulacao-a-laser/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

As formas focais de terapia são utilizadas isoladamente quando o tumor é pequeno (grupos 1, 2 e 3 da Classificação de Reese-Ellsworth ou grupos A e B da Classificação Internacional), ou em conjunto com a quimioterapia quando o tumor for médio (2 a 4 mm) ou grande (maior que 4 mm) (WYSE *et al.*, 2016). Entretanto, com o passar dos anos, a enucleação passou a ser uma opção, não como forma de tratamento, mas para evitar que o paciente viesse a óbito quando as novas formas de tratamento não fossem capazes de retroceder o tamanho do tumor e seus danos, como a perda de visão (FABIAN *et al.*, 2018).

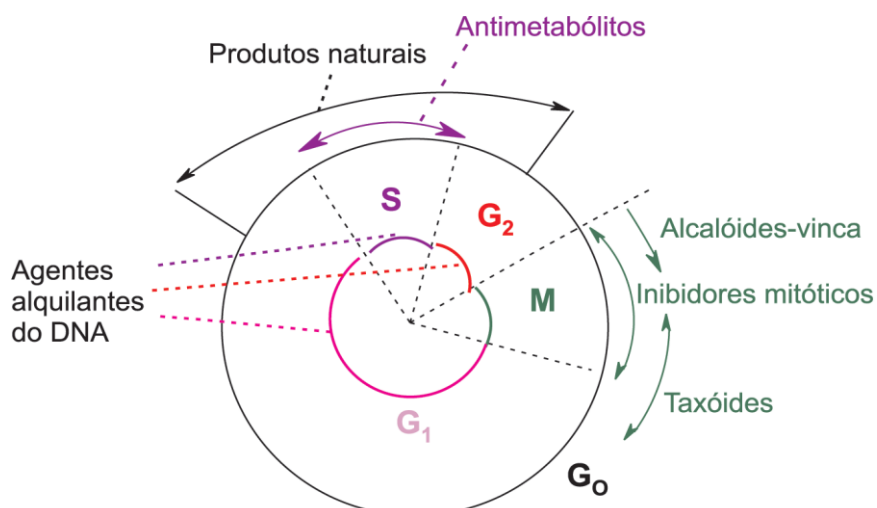
A quimioterapia provou ser eficiente em não causar nenhum dano a aparência e, conseqüentemente, menor incidência de problemas psicológicos aos pacientes, passando a ser a primeira linha de tratamento para o RB (YIN *et al.* 2018). Contudo, há um grupo limitado de fármacos disponíveis, os quais são acompanhados de diversos efeitos colaterais (YIN *et al.*, 2018). Além disso, a quimioterapia ainda não provou total eficácia para induzir à morte celular das células cancerosas (CHEN *et al.*, 2018; YIN *et al.*, 2018).

Os principais efeitos colaterais da quimioterapia são mielossupressão, neutropenia, infecções, anemia e queda de cabelo. Também pode causar resistência aos medicamentos se for feita de forma prolongada, além de elevar as chances de

reincidência e metástase (CHEN *et al.*, 2018). Portanto, há a necessidade da busca por novos compostos capazes de eliminar o câncer e que apresentem poucos efeitos colaterais (CHEN *et al.*, 2018; YIN *et al.*, 2018).

As formas de administração mais comuns dos quimioterápicos para o tratamento do RB são intravenosa, intra-arterial e intravítrea sendo os fármacos utilizados vincristina, etoposídeo, carboplatina, melfalano, topotecano e cisplatina (BERTELLI *et al.*, 2016). Estes fármacos atuam em diferentes fases do ciclo celular (Figura 7) com o intuito de evitar a resistência do tumor e, principalmente, novas mutações (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Figura 7 - Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular.



Fonte: Almeida *et al.*, 2005.

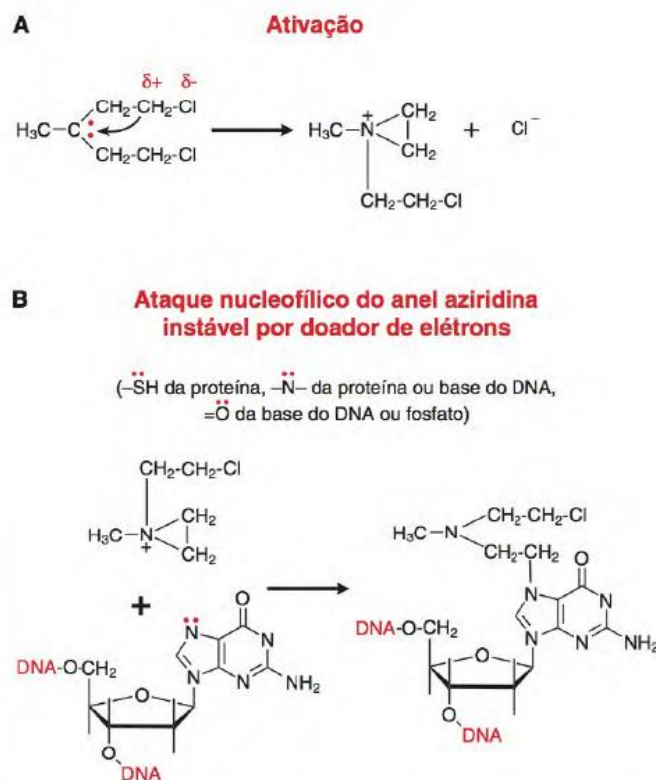
4.2.7. Antineoplásicos utilizados no tratamento contra o Retinoblastoma

4.2.7.1. Agentes alquilantes

Os agentes alquilantes promovem alquilação de aminas reativas, oxigênio ou fosfato no DNA. Estes fármacos interagem quimicamente com o DNA, podendo atuar em diversas etapas do ciclo celular (ALMEIDA *et al.*, 2005). O átomo de nitrogênio na posição 7 (N7) da guanina é suscetível à formação de ligação covalente com agentes alquilantes bifuncionais, sendo a posição N7 da guanina o principal sítio de alquilação no DNA. Assim, a cadeia lateral 2-cloroetila do fármaco sofre ciclização intramolecular de 1ª ordem, com a liberação de cloro e a formação de intermediário etilenoimino

altamente reativo (ALMEIDA *et al.*, 2005; CHABNER *et al.*, 2018). A seguir, a amina quaternária instável reage com uma variedade de sítios eletrodensos (substituição nucleofílica de 2ª ordem). Quando o N7 da guanina é alquilado, o resíduo de guanina passa a ser mais ácido. Com essa modificação a guanina pode emparelhar de forma incorreta com resíduos de timina na síntese de DNA, levando a substituição da citosina com timina (CHABNER *et al.*, 2018). Além disso, a alquilação do N7 cria labilidade no anel imidazol, levando à abertura do anel e excisão do resíduo de guanina modificado. O emparelhamento incorreto de timina e a abertura do anel imidazol podem levar a tentativas de reparo, causando danos aos filamentos de DNA e posterior ruptura (Figura 8) (CHABNER *et al.*, 2018).

Figura 8 - Mecanismo de ação dos agentes alquilantes.



(A) Reação de ativação. (B) Alquilação do N7 guanina. Fonte: CHABNER *et al.*, 2018.

O Melfalano (Melphalan) é um agente alquilante do tipo mostarda nitrogenada não vesicante (Figura 9) (CHABNER *et al.*, 2018). Atualmente, a presença de sementes vítreas remanescentes após os tratamentos disponíveis para o RB leva muitos pacientes a serem enucleados. As sementes vítreas são consideradas marcadores de elevado estágio da doença intraocular (KARL *et al.*, 2017). As quimioterapias intravítrea e intra-arterial com o melfalano entraram como uma alternativa de sucesso reduzindo cerca de 70% dessas sementes (KARL *et al.*, 2017).

Figura 9 - Mostarda nitrogenada (melfalano) aplicada na quimioterapia.



Fonte: CHABNER *et al.*, 2018.

4.2.7.2. Complexo de coordenação da platina

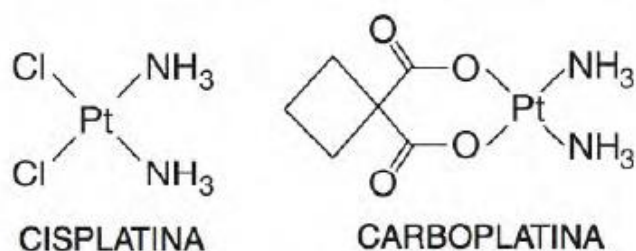
Os fármacos do complexo de coordenação da platina (análogos de platina), como a Cisplatina e a Carboplatina (Figura 10), são utilizados no tratamento de cânceres de ovário, cabeça, pescoço, bexiga, esôfago, pulmão e cólon. Estes compostos realizam ligações covalentes aos sítios nucleofílicos do DNA, promovendo resultado semelhante aos agentes alquilantes (CHABNER *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação dos análogos de platina consiste na alquilação do DNA através da inibição de sua síntese. Entretanto, estes compostos possuem diversos pontos negativos de uso, como, capacidade de formar ligações cruzadas inter e intrafilamentares ao DNA, podendo causar mutações gênicas e alterar a ligação DNA-proteína (ALMEIDA *et al.*, 2005).

A Cisplatina, descrita há mais de 150 anos, só passou a ser utilizada na clínica há 30 anos. Assim como os agentes alquilantes, o principal sítio de ligação desses compostos é o N7 da guanina, apresentando diferenças por interagirem covalentemente com a adenina e a citosina (ALMEIDA *et al.*, 2005).

A Carboplatina possui a molécula dicarboxilato tornando-a mais estável. Além disso, sua ligação com proteínas plasmáticas é menos irreversível, a excreção é mais rápida e possui menor toxicidade gastrointestinal e renal (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Figura 10 - Estruturas moleculares da Cisplatina e Carboplatina.



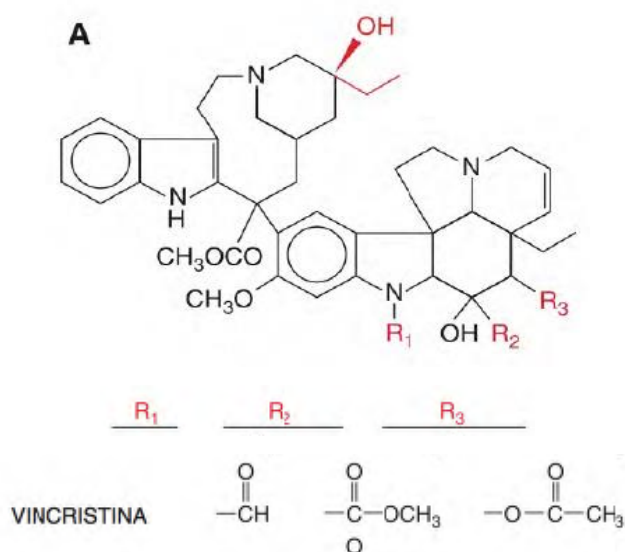
Complexos inorgânicos, divalentes e hidrossolúveis que contêm platina. Fonte: CHABNER *et al.*, 2018.

4.2.7.3. Produtos naturais

Os produtos naturais ciclo celular específicos são antineoplásicos originados a partir de alcaloides naturais (produtos naturais nitrogenados advindos de aminoácidos), destacando-se os Alcaloides da Vinca, Epipodofilotoxinas e Campotecinas.

Alcaloides da Vinca - são compostos diméricos assimétricos, formados pela condensação de subunidades vindolina e catarantina (CHABNER *et al.*, 2018). O mecanismo de ação consiste na ligação à β -tubulina dos microtúbulos, impedindo a polimerização com a α -tubulina e, conseqüentemente, inibindo a síntese do fuso mitótico. Esta inibição interrompe o processo de mitose durante a metáfase (CHABNER *et al.*, 2018). O alcaloide da vinca mais conhecido e utilizado no tratamento do RB é a Vincristina (Figura 11) (ALMEIDA *et al.*, 2005).

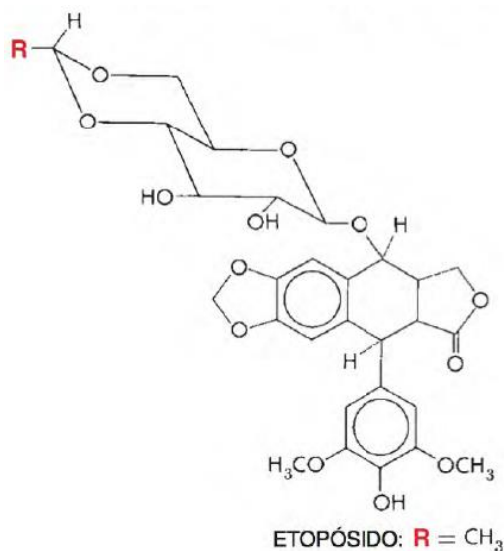
Figura 11 - Vincristina.



Estrutura molecular. Fonte: CHABNER *et al.*, 2018.

Epipodofilotoxinas - são derivados semissintéticos da podofilotoxina, a qual é extraída da raiz do podofilo (*Podophyllum peltatum*). Os Etoposídeos (Figura 12) pertencem ao grupo das epipodofilotoxinas, seu mecanismo de ação consiste na formação de um complexo com a topoisomerase II e o DNA, impedindo o reparo da quebra que ocorre após a ligação da topoisomerase ao DNA. A topoisomerase ligada à extremidade livre do DNA rompido, leva ao acúmulo de quebras de DNA com consequente morte celular. As células que estão na fase S e G2 do ciclo celular são mais susceptíveis ao efeito do Etoposídeo (CHABNER *et al.*, 2018).

Figura 12 – Etoposídeo.



Estrutura molecular. Fonte: CHABNER *et al.*, 2018.

Campotecinas - as Campotecinas e seus derivados, como o Topotecano, são agentes antineoplásicos citotóxicos que atuam através da ligação e estabilização com a topoisomerase I. Apesar de não ocorrer a clivagem da topoisomerase I, a religação dos filamentos de DNA é inibida, ocorrendo acúmulo de sequências quebradas no filamento único de DNA, levando a morte celular (CHABNER *et al.*, 2018). Entretanto, a sequência exata do processo completo de lesão do DNA até a morte celular não é bem definida até o momento (CHABNER *et al.*, 2018).

5. METODOLOGIA

5.1. Levantamento bibliográfico exploratório

A revisão de literatura foi realizada a partir de artigos científicos encontrados na base de dados PubMed com os seguintes termos: “*Retinoblastoma treatments*”, “*Retinoblastoma chemotherapy*”, “*Retinoblastoma pharmacological treatment*”. Além disso, foram aplicados os seguintes filtros: “*free full text*”, “*5 years*”, “*humans*”, “*English*” e “*Portuguese*”.

5.1.1. 1ª busca

“*Retinoblastoma treatments*”. A princípio, surgiram 2.875 artigos. A seguir foram aplicados os filtros, onde a busca foi reduzida para 245 artigos, desses, 88 falavam de fato sobre o assunto de interesse. Entretanto, o termo “*Retinoblastoma treatments*” é utilizado para todas as formas de tratamento relacionadas à doença, e como o trabalho tem como objetivo revisar as formas de tratamento quimioterápico, foram feitas novas buscas.

5.1.2. 2ª busca

“*Retinoblastoma chemotherapy*”. A princípio, surgiram 3.270 artigos. A seguir foram aplicados os filtros e a busca foi reduzida para 314 artigos, onde 89 eram a respeito do assunto de interesse.

5.1.3. 3ª busca

“*Retinoblastoma pharmacological treatment*”. A princípio, surgiram 1.029 artigos. A seguir foram aplicados os filtros, onde a busca foi reduzida para 341 artigos, onde 103 eram sobre o assunto de interesse.

Para complementação de informações e uso de algumas imagens foi utilizado o livro base da Farmacologia, “As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman, 13ª edição”, (BRUNTON, HILAL-DANDAN & KNOLLMANN, 2018).

Para auxiliar no entendimento da relevância de estudos relacionados ao RB, foram utilizados dados epidemiológicos relacionados ao câncer infanto-juvenil no Brasil obtidos a partir do site do Instituto Nacional do Câncer - INCA (www.inca.gov.br).

6. RESULTADOS

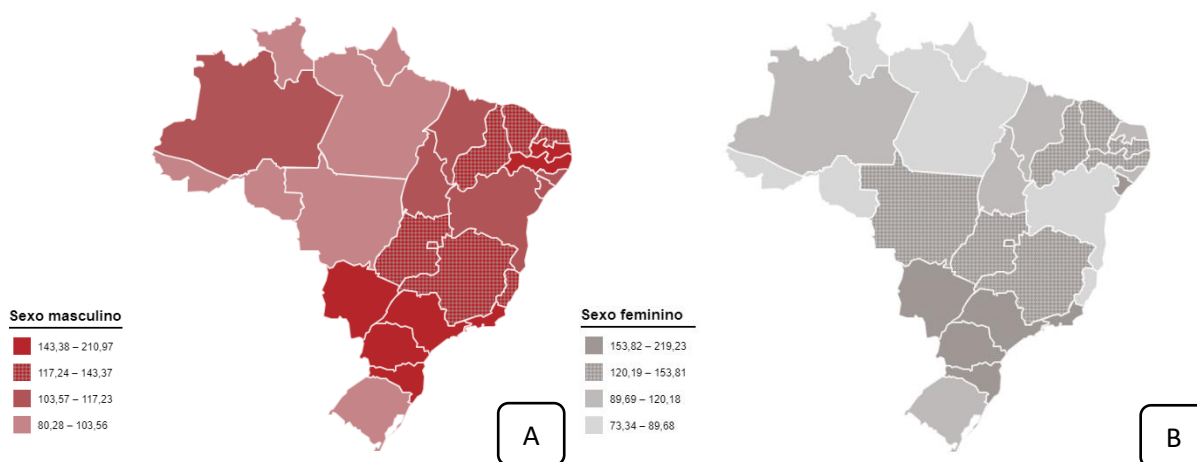
6.1. Câncer infanto-juvenil no Brasil

O Brasil, assim como países desenvolvidos, já possui o câncer infanto-juvenil como primeira causa morte (8% do total) entre crianças e adolescentes de zero a 19 anos (INCA, 2020). Nas últimas quatro décadas houve um significativo avanço nos tratamentos disponíveis, o que corrobora com a melhora da qualidade de vida de 80% dos pacientes quando o diagnóstico e o tratamento são realizados precocemente (INCA, 2020).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) revela que o número de casos de câncer infanto-juvenil esperados para o Brasil em cada ano do triênio 2020-2022 será de 4.310 novos casos para o sexo masculino e 4.150 para o feminino (Figura 13). Sendo estimado risco de 137,87 novos casos/milhão no sexo masculino e 139,04 novos casos/milhão no feminino (INCA, 2020).

O INCA também apresenta dados estatísticos acerca da estimativa de novos casos de câncer infanto-juvenil para o Brasil em 2020. Entretanto, são dados gerais, de todos os tipos de câncer, separados apenas por sexo, não sendo possível encontrar especificamente estatísticas relacionadas aos novos casos de Retinoblastoma (INCA, 2020).

Figura 13 - Representação das taxas brutas de incidência por 1 milhão de câncer infanto-juvenil.



A: Representação das taxas brutas de incidência por 1 milhão, sexo masculino (0-19 anos), estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (para todos os tipos de câncer) (INCA, 2020). B: Representação das taxas brutas de incidência por 1 milhão, sexo feminino (0-19 anos), estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (para todos os tipos de câncer) (INCA, 2020). Fonte: INCA.

6.2. Fármacos utilizados contra o RB

A quimioterapia para o tratamento do RB intraocular foi iniciada no ano de 1953 (ORTIZ & DUNKEL, 2016). Esta terapia também é utilizada de forma neoadjuvante, em conjunto com medidas de controle local ou como tratamento primário para RB extraocular (ORTIZ & DUNKEL, 2016).

O estudo clínico de Fase II realizado por Dunkel e colaboradores (2007) mostrou que a carboplatina, quando utilizada como monoterapia, promove 93% de sobrevivência ocular e baixa toxicidade. A carboplatina possui menos efeitos colaterais do que seu precursor, a cisplatina, e é utilizada no protocolo triplo, em conjunto com melfalano e topotecano, na quimioterapia intra-arterial para evitar os efeitos colaterais de doses elevadas dos fármacos isolados (MANJANDAVIDA *et al.*, 2019). Outro detalhe interessante é a influência das características físico-químicas dos compostos na capacidade de difusão pelas estruturas oculares. Schaiquevich e colaboradores (2017) mostraram que a administração intra-arterial de topotecano em porcos atravessa com maior facilidade as membranas celulares do que o melfalano.

Ensaio clínico de fase I revelaram que o topotecano, mesmo sendo administrado em doses elevadas, não promove toxicidade significativa em pacientes recidivantes/refratários de RB. Essa falta de toxicidade é associada à baixa exposição sistêmica ao topotecano, o qual corresponde a um terço do limiar de toxicidade hematológica (SCHAIQUEVICH *et al.*, 2017). Estudos pilotos revelam que a administração periocular de topotecano tem menor toxicidade do que a carboplatina periocular. Entretanto, os autores propõem mais ensaios biológicos e clínicos para avaliar a dosagem máxima tolerada para o tratamento (MALLIPATNA *et al.*, 2011; SCHAIQUEVICH *et al.*, 2017).

Manjandavida e colaboradores (2019) relataram que o topotecano, administrado de forma periocular em animais, apresenta menor toxicidade local quando comparado à carboplatina. O efeito quimioterápico esperado da combinação topotecano e carboplatina, como impedir a diferenciação celular e promover a morte das células tumorais, foi superior à combinação de vincristina, etoposídeo e carboplatina (VEC), quando testados em modelos animais (LAUIRE, 2005; MANJANDAVIDA *et al.*, 2019).

A combinação tripla de VEC começou a ser utilizada de forma intravenosa para o tratamento do RB nos anos 90 (ORTIZ & DUNKEL, 2015; SCHAIQUEVICH *et al.*, 2017). Entretanto, atualmente os três fármacos mais utilizados no tratamento da doença intraocular são melfalano, carboplatina e topotecano (SCHAIQUEVICH *et al.*, 2017). Em 2008, Abramson e colaboradores (2008) relataram efeitos benéficos da combinação desses compostos, sem toxicidade cumulativa. Steinle e colaboradores (2012), por sua vez, detectaram efeito do melfalano e carboplatina sobre o endotélio vascular e monócitos. Posteriormente, Francis e colaboradores (2015) correlacionaram as respostas do eletroretinograma (ERG) com a combinação desses compostos e observaram efeito cumulativo do melfalano, levando a toxicidade hematológica, mesmo que temporária. Em 2016, Abramson e colaboradores afirmaram que o topotecano apresenta vantagem sobre o melfalano e possui meia vida mais longa.

Apesar da VEC não ser a principal forma de tratamento, pacientes com RB avançado – grupos D e E (Quadro 2) – submetidos a 6 ciclos intravenosos de VEC,

seguido de quimioterapia intra-arterial com melfalano, como alternativa à enucleação, conseguiram evitar a enucleação em 57% dos casos (SHIELDS *et al.*, 2014).

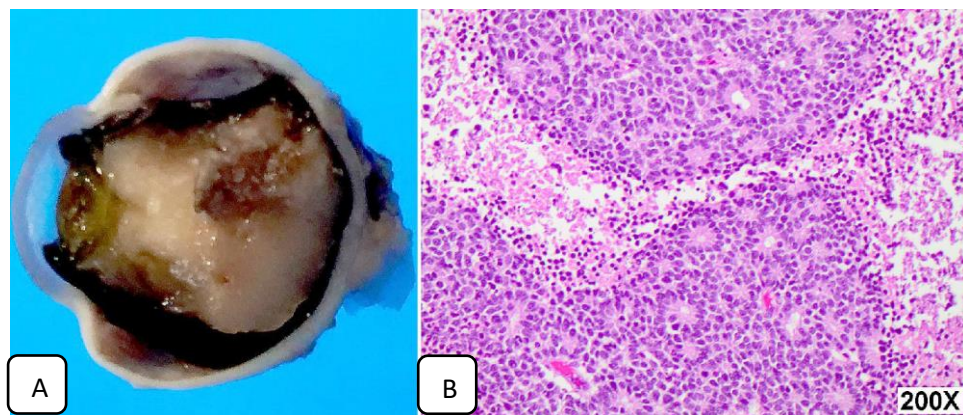
O Retinoblastoma possui habilidade única de invadir o humor vítreo formando pequenas partículas, massas tumorais como nuvens e até mesmo pequenos nódulos (sementes vítreas). Essas têm sido manejadas através da quimioterapia intravítrea onde a aplicação do fármaco é direta no humor vítreo (ORTIZ & DUNKEL, 2016). A administração intravítrea demonstrou ser melhor para o tratamento das sementes vítreas em relação a intravenosa. Entretanto, um problema apresentado pela quimioterapia intravítrea é a possibilidade de disseminação das sementes vítreas através do caminho feito pela agulha (SCHAIQUEVICH *et al.*, 2017). Após o refinamento e aprimoramento da técnica, realizado por Murnier *et al.* (2012) e Kaneko *et al.* (2015), a quimioterapia intravítrea se tornou uma prática comum para tratamento de sementes vítreas.

A quimioterapia intravítrea com melfalano surgiu como tratamento para sementes vítreas e mostrou-se eficaz nas taxas de sobrevida (KARL *et al.*, 2017). Karl e colaboradores mostraram que a administração de 20 a 25 µg/mL de melfalano no humor vítreo aumentava consideravelmente a pressão intraocular, mas desaparecia após 15 minutos. Ghassemi e Shields (2012) testaram a administração intravítrea de melfalano nas concentrações de 8 a 30 µg/mL em 12 olhos de pacientes que estavam “condenados” a enucleação. Desses, 8 que receberam 8 a 10 µg/mL de melfalano obtiveram controle das sementes vítreas em 71% dos casos (acompanhamento de curto prazo) e 43% (a longo prazo). Já para os 4 olhos que receberam 50 µg/mL de melfalano obtiveram 100% de controle das sementes vítreas a curto e longo prazo, mas apresentaram sérios efeitos colaterais, como hipotonia / phthisis bulbi. Os autores concluíram que há necessidade de mais estudos acerca da farmacocinética do melfalano intravítreo e que a dose de 50 µg/mL é tóxica e deve ser evitada.

Fialho e colaboradores (2020) testaram diversas concentrações de melfalano (20, 30, 40 e 50 µg/ml) em membranas colorioalantóica de embriões de galinha (CAM), onde foi inoculado amostras de RB de paciente enucleado. A análise patológica revelou o crescimento de massa branca tumoral com áreas calcificadas, condizente com o RB. A análise histológica revelou tumor composto por rosetas de Flexner-Winstersteiner, circundado por células necróticas (Figura 14). O estudo morfológico

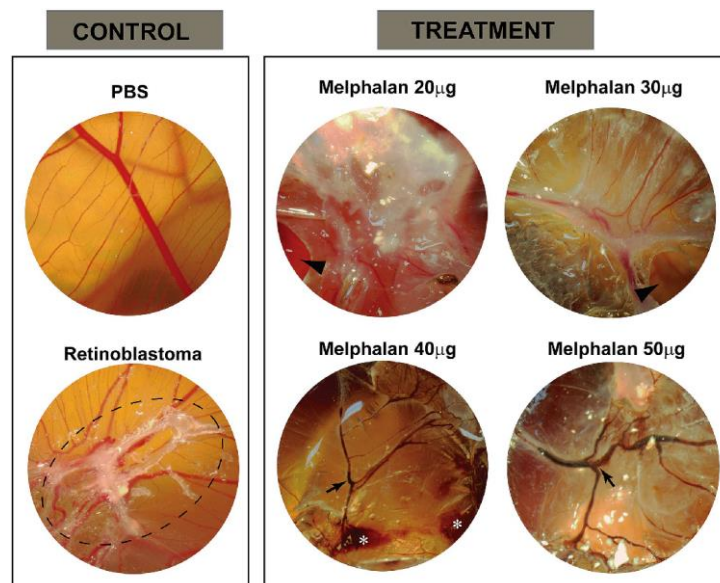
revelou que o grupo controle negativo (PBS) apresentou vascularização normal da CAM; no controle positivo (RB), o crescimento tumoral foi consistente; e os grupos tratados com melfalano apresentaram redução da massa tumoral. O melfalano nas concentrações de 20, 30, 40 e 50 $\mu\text{g/ml}$ promoveram a redução tumoral, mas as concentrações de 40 e 50 $\mu\text{g/ml}$ foram acompanhadas de alterações vasculares como hemorragias, trombose e fibrose (Figura 15).

Figura 14 - Análise patológica e histológica do globo ocular de paciente de RB.



A: Análise patológica do globo ocular apresentou uma grande massa tumoral com áreas calcificadas; B: Análise histológica de amostra do globo ocular de paciente de RB corada com eosina e hematoxilina. A amostra apresenta predominância de rosetas de Flexner-Wintersteiner circundadas por células necróticas. Fonte: Fialho *et al.*, 2020.

Figura 15 - Morfologia da CAM com RB após tratamento com Melfalano.



Análise macroscópica da CAM. Controle negativo (PBS) com vascularização normal e membrana de cor clara. Controle positivo (RB) com presença de massa tumoral. Todos os grupos tratados com

melfalano mostraram redução da massa tumoral. Com ênfase nos grupos de 40 e 50 µg/ml que, além da redução tumoral, apresentaram alterações vasculares como, hemorragia, trombose e fibrose. Fonte: Fialho, et al. 2020.

Apesar dos avanços no tratamento contra o RB, o principal desafio atual é a presença das sementes vítreas que podem levar a um novo tumor (Xue *et al.*, 2019). Dessa forma, a quimioterapia intravítrea com administração de melfalano é mais utilizada para o tratamento dessas sementes vítreas. No estudo realizado por Xue e colaboradores (2019), pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro tratado com quimiorredução sistêmica, através da administração intravenosa de VEC (4-9 ciclos), e o segundo grupo com melfalano e carboplatina, administrados de forma intra-arterial (2-6 ciclos). Todos os pacientes receberam melfalano intravítreo em conjunto com a crioterapia, a fim de evitar sementes extraoculares. 26 dos 30 olhos (86,7%) apresentaram completa regressão das sementes, sem recorrência. Dois olhos foram enucleados após a quimioterapia intravenosa e 4 foram salvos por crioterapia (XUE *et al.*, 2019). Dessa forma, os autores determinaram que, devido à dificuldade de usar o melfalano, por sua elevada toxicidade e complicações apresentadas pós-tratamento, seria ideal o uso do fármaco apenas para reduzir as sementes vítreas e não como o tratamento principal (XUE *et al.*, 2019).

7. DISCUSSÃO

O objetivo dos tratamentos disponíveis para o Retinoblastoma é erradicar o câncer, mesmo que seja através da combinação de terapias (ALMEIDA *et al.*, 2005). A quimioterapia é a primeira linha de tratamento, sendo a compreensão do ciclo celular tumoral necessária para a eficácia do tratamento e a correta utilização dos fármacos (CHABNER *et al.*, 2018), os quais visam inibir o crescimento e a proliferação das células cancerosas (YIN *et al.*, 2018). Os tratamentos recentes buscam alvos específicos, a fim de diminuir o tamanho tumoral, promover a morte da célula cancerosa, por meio da falta de irrigação sanguínea (redução da angiogênese), e reduzir os efeitos colaterais (CHABNER *et al.*, 2018). Atualmente são utilizadas três formas de quimioterapia para o tratamento de pacientes com RB, a quimioterapia intravenosa, intra-arterial e intravítrea.

7.1. Quimioterapia intravenosa

A quimioterapia intravenosa ou quimiorredução começou a ser utilizada para o tratamento do RB na década de 1990 (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). É feita mensalmente e são administrados de 2 a 4 quimioterápicos por cateter central ou periférico em um total de 6 a 9 ciclos (SHIELDS *et al.*, 2014; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Os fármacos mais utilizados são a vincristina, o etoposídeo e a carboplatina (VEC) (SHIELDS *et al.*, 2014; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

A principal vantagem é a proteção a longo prazo no surgimento de segundo câncer, metástase e pineoblastoma (SHIELDS *et al.*, 2014; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). As desvantagens são as possibilidades de desenvolvimento de neurotoxicidade, mielossupressão e cistite hemorrágica (ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Por ser uma quimioterapia sistêmica pode ocorrer alopecia transitória, citopenia, febre, leve toxicidade sistêmica, náusea, vômito, constipação, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, neutropenia, trombocitopenia, ototoxicidade e nefrotoxicidade (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020; ABRAMSON *et al.*, 2016). Raramente ocorre toxicidade renal, leucemia mieloide secundária e infertilidade (SHIELDS *et al.*, 2014; ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). No entanto, se além da vincristina, etoposídeo e carboplatina for administrado o

melfalano, e este atingir a dose cumulativa de 140 mg/m², pode causar infertilidade masculina (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Atualmente a quimioterapia intravenosa é indicada para os pacientes com a doença bilateral, mutação da linhagem germinativa confirmada, histórico familiar de RB ou casos com suspeita de invasão do nervo óptico ou coróide (SHIELDS *et al.*, 2014; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Também é indicada para pacientes com menos de 6 kg que aguardam o ganho de peso para passarem para a quimioterapia intra-arterial (nesse caso é conhecida como estratégia ponte) (ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

A realização da análise histopatológica pós enucleação é importante para auxiliar o oncologista na definição do curso do tratamento a ser seguido (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Na presença de características que demonstrem invasão do nervo óptico, coróide ou extravasamento ocular é indicada a quimioterapia intravenosa a fim de evitar metástase (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Se tais características não forem encontradas, é possível que apenas a enucleação tenha caráter curativo, sem necessidade de tratamento adicional (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

7.2. Quimioterapia intra-arterial

A quimioterapia intra-arterial foi utilizada pela primeira vez por Akihiro Kaneko em 1990, com o intuito de tratar o RB intraocular (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Atualmente essa modalidade de tratamento é considerada o padrão-ouro para casos unilaterais (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2019). São administrados de 1 a 3 quimioterápicos por um microcateter na artéria oftálmica mensalmente por 3 meses (total de 3 sessões) (SHIELDS *et al.*, 2014; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Os pacientes pertencentes aos grupos B e C da Classificação Internacional de Retinoblastoma (Quadro 2) geralmente têm a necessidade de administração apenas do melfalano a 5 mg/kg (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Já os pacientes dos grupos D e E (Quadro 2) precisam de doses mais altas do melfalano ou utilizá-lo em conjunto com topotecano ou carboplatina (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). A combinação tripla de melfalano, topotecano e carboplatina revela redução da toxicidade cumulativa (MANJANDAVIDA *et al.*, 2019). O topotecano apresenta maior tempo de meia vida

em relação ao melfalano (ABRAMSON *et al.*, 2008), 1 mg deste é adicionado durante a sessão se houver sementes vítreas (SHIELDS *et al.*, 2014). Entretanto, estudos mostram que o melfalano em associação com a carboplatina pode promover alterações do endotélio vascular e monócitos (STEINLE *et al.*, 2012). A carboplatina, por sua vez, tem sido pouco utilizada como fármaco de primeira linha, devido às elevadas taxas de toxicidade oftálmica apresentadas pelos pacientes (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

A vantagem da quimioterapia intra-arterial é o sucesso obtido no resgate do globo ocular em casos avançados e tumores refratários, sendo essas as principais indicações (SHIELDS *et al.*, 2014; DALVIN *et al.*, 2018; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). É considerado eficaz no tratamento de sementes sub-retinais e vítreas localizadas próximas à retina (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Por ser um procedimento caro e de complexa realização, não é uma opção viável nos países em desenvolvimento (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Suas principais desvantagens são o aumento da toxicidade vascular no olho com melhor visão, eficácia desconhecida na prevenção do pineoblastoma e eficiência limitada nas metástases pré-existentes que podem aumentar o percentual de mortalidade infantil (SHIELDS *et al.*, 2014; DALVIN *et al.*, 2018; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Os pacientes também podem apresentar neutropenia transitória, oclusão da artéria femoral em conjunto com a síndrome do dedo do pé azul, vasculopatia oclusiva coroide, oclusão de ramo ou artéria retinal central, espasmo ou oclusão da artéria oftálmica, hemorragia vítrea e perfusão de íris e disco óptico (SHIELDS *et al.*, 2014; DALVIN *et al.*, 2018; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2019). Raramente ocorre dissecação da artéria carótida e acidente vascular cerebral (AVC) (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Na região periocular pode ocorrer edema, hiperemia cutânea, madarose, blefaroptose, queda de cabelo no couro cabeludo e dismotilidade extraocular (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Além das indicações citadas anteriormente, a quimioterapia intra-arterial é indicada para o tratamento primário de RB não hereditário (esporádico), unilateral, para pacientes pertencentes aos grupos B, C, D e E (Quadro 2) e como tratamento secundário para doença recalcitrante avançada unilateral ou bilateral que já passou por uma enucleação (SHIELDS *et al.*, 2014; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2019).

7.3. Quimioterapia intraocular intravítrea

A quimioterapia intravítrea foi utilizada pela primeira vez por Kaneko e Suzuki em 2003 com o intuito de tratar os pacientes pertencentes aos grupos D e E (Quadro 2), os quais mesmo após passarem por quimioterapia intravenosa ou intra-arterial eram enucleados devido à presença de sementes vítreas (SHIELDS *et al.*, 2014; ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Os principais fármacos utilizados na quimioterapia intravítrea são o melfalano e o topotecano, de forma isolada ou conjunta; sendo administrados em doses de 20 a 30 µg/kg a cada 2 a 4 semanas (ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). O melfalano se destaca na clínica para a redução das sementes vítreas, apresentando baixa toxicidade e aumento das chances de recuperação do globo ocular (SHIELDS *et al.*, 2013; MUNIER *et al.*, 2014). Os quimioterápicos são administrados através da artéria femoral, seguido da carótida interna, até chegar à artéria oftálmica (ABRAMSON *et al.*, 2016).

A vantagem da quimioterapia intravítrea é auxiliar na manutenção do globo ocular e evitar a enucleação (SHIELDS *et al.*, 2014; ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Antes da implementação dos “mecanismos antirrefluxo” da quimioterapia intravítrea, a extensão extraocular era comum nos pacientes (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Efeitos colaterais graves associados a esta quimioterapia são catarata, hemorragia vítrea e sub-retinal, hipotonia ocular, phthisis bulbi, retinopatia de sal e pimenta, toxicidade do segmento anterior, quemose e congestão conjuntival, pigmentação episcleral no local da injeção, afinamento da íris e esclera, heterocromia da íris, sinéquias posteriores, uveítes anteriores, edema no disco óptico, necrose retinal hemorrágica e elevação da pressão intraocular (SHIELDS *et al.*, 2014; ABRAMSON *et al.*, 2016; KARL *et al.*, 2017; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Os riscos de ocorrerem tais efeitos podem variar de acordo com a técnica utilizada para injeção do fármaco e da pigmentação ocular (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

A quimioterapia intravítrea é indicada para casos com sementes vítreas refratárias ou recorrentes após outros tratamentos (SHIELDS *et al.*, 2014; ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Devido a eficácia limitada no tumor primário, essa forma de tratamento não é utilizada como terapia primária

(SHIELDS *et al.*, 2014; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). Os dados de Abramson e colaboradores (2016) sugerem que a quimioterapia intravítrea, ao ser utilizada como tratamento primário, e não como última alternativa após a falha da quimioterapia intravenosa, pode atingir taxas elevadas de recuperação do globo ocular.

Diferente das outras quimioterapias, a intravítrea possui contraindicações, como por exemplo, presença de tumor ou sementes vítreas no local de entrada da agulha, invasão tumoral da pars plana e presença de sementes vítreas na câmara anterior. Portanto, nessas situações, o procedimento não deve ser realizado, pois pode causar metástase tumoral (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Uma nova técnica de quimioterapia intravítrea foi desenvolvida e utilizada no ano de 2018, a quimioterapia intravítrea de precisão. O que a difere da técnica tradicional é a administração dos quimioterápicos próximos ou diretamente nas sementes vítreas. Após a administração do fármaco, o olho não passa pelo “mecanismo antirrefluxo”. A vantagem dessa técnica sobre a tradicional é a redução do número de injeções. Entretanto, a desvantagem apresentada são manchas epiteliais no pigmento da retina distantes da fóvea (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

7.4. Comparação entre os tratamentos quimioterápicos contra o RB

Embora alguns centros utilizem a quimioterapia intravenosa para casos unilaterais, estudos demonstram a superioridade da quimioterapia intra-arterial na recuperação do globo ocular, no controle do tumor sólido e na semeadura sub-retinal e vítrea (ABRAMSON *et al.*, 2016; ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Em comparação com a quimioterapia intravenosa, a intra-arterial possui uma entrega farmacológica de 10 vezes a dose do fármaco administrado pela via intravenosa (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020). A quimioterapia intravenosa é associada a diversos efeitos colaterais, como neutropenia durante o tratamento e a possibilidade de desenvolvimento de leucemia mieloide aguda secundária anos após o tratamento, sendo estes evitados quando utilizada a quimioterapia intravítrea (ABRAMSON *et al.*, 2016). A extensão extraocular não detectada, invasão maciça no nervo óptico ou na coroide podem levar à metástase quando os pacientes são tratados

apenas com quimioterapia intra-arterial sem passar pela quimioterapia intravenosa (ANCONA-LEZAMA *et al.*, 2020).

Em geral, a quimioterapia intravenosa é feita com a combinação tripla de vincristina, etoposídeo e carboplatina (VEC), a intra-arterial de melfalano e topotecano e a intravítrea apenas com melfalano. Entretanto, um problema encontrado no manejo do RB é a ausência de padronização no tratamento nos centros ao redor do mundo. Alguns locais preconizam a quimioterapia intravenosa, outros a intra-arterial e, em menor número, a intravítrea. No geral, o tratamento escolhido é baseado na disponibilidade e preferência da equipe (PÉREZ *et al.*, 2018). A enucleação ainda é recomendada na maioria dos centros para todos os olhos do grupo E da Classificação Internacional de Retinoblastoma (SHIELDS *et al.*, 2014; PÉREZ *et al.*, 2018).

8. CONCLUSÃO

A partir das informações apresentadas, podemos concluir que a quimioterapia intravenosa, com a administração tripla de VEC, apresenta benefícios a longo prazo, além de ser menos invasiva e mais barata quando comparada aos outros tratamentos quimioterápicos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, David H. et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results. **Ophthalmology**, v. 115, n. 8, p. 1398-1404. e1, 2008.

ABRAMSON, David H. et al. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0146582, 2016.

ABRAMSON, David H. et al. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (tandem therapy). **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0156806, 2016.

ANCONA-LEZAMA, David et al. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 68, n. 11, p. 2356, 2020.

ANCONA-LEZAMA, David et al. OPHTHALMIC VASCULAR EVENTS AFTER INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR RETINOBLASTOMA: Real-World Comparison Between Primary and Secondary Treatments. **Retina**, v. 39, n. 12, p. 2264-2272, 2019.

BERTELLI, E. et al. Hemodynamic and anatomic variations require an adaptable approach during intra-arterial chemotherapy for intraocular retinoblastoma: alternative routes, strategies, and follow-up. **American Journal of Neuroradiology**, v. 37, n. 7, p. 1289-1295, 2016.

CHABNER, B. A. et al., Agentes citotóxicos. In: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre, 2018. p. 1677-1729.

CHAN, Lai Yue; CRAIK, David J.; DALY, Norelle L. Dual-targeting anti-angiogenic cyclic peptides as potential drug leads for cancer therapy. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2016.

CHEN, Q. et al. Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis. **BMC cancer**, v. 18, n. 1, p. 486, 2018.

CHEN, X. et al. SYK-targeted dendritic cell-mediated cytotoxic T lymphocytes enhance the effect of immunotherapy on retinoblastoma. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 144, n. 4, p. 675-684, 2018.

CHEN, Yijie et al. Broad-Spectrum Neutralization of Pore-Forming Toxins with Human Erythrocyte Membrane-Coated Nanosponges. **Advanced healthcare materials**, v. 7, n. 13, p. 1701366, 2018.

Crioterapia. ¿Qué es la crioterapia de retina? Disponível em: < <https://www.clinicasnovovision.com/tratamientos/crioterapia-de-retina/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

DALVIN, Lauren A. et al. Ophthalmic vascular events after primary unilateral intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in early and recent eras. **Ophthalmology**, v. 125, n. 11, p. 1803-1811, 2018.

DELOU, J., BIASOLI, D., & BORGES, H. L. The complex link between apoptosis and autophagy: a promising new role for RB. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, 88(4), 2257-2275, 2016.

Dificuldade visual. Diagnóstico precoce evita em até 60% a cegueira infantil. Disponível em: < <https://nominuto.com/noticias/saude/diagnostico-precoce-evita-em-ate-60-a-cegueira-infantil/130332/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

Dificuldade visual. Doença de Coats pode afetar crianças e levar a perda total da visão, entenda mais. Disponível em: < <https://alexandregrandinetti.com.br/doenca-de-coats-pode-afetar-criancas-e-levar-a-perda-total-da-visao/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

DUNKEL, Ira J. et al. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. **Pediatric blood & cancer**, v. 49, n. 5, p. 643-648, 2007.

ELLISEN, Leif W.; HABER, Daniel A. Molecular genetics of cancer. **ACP Medicine**, p. II, 2011.

ERWENNE, Clélia Maria et al. Tratamento conservador em retinoblastoma intra-ocular. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, n. 6, p. 791-795, 2003.

Estimativa 2020. Câncer infanto-juvenil (taxas brutas). Representação das taxas brutas de incidência por 1 milhão, sexo masculino (0-19 anos), estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (todos os tipos de câncer). Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/cancer-infantojuvenil>>. Acesso em: 06 de julho de 2020.

Estimativa 2020. Câncer infanto-juvenil (taxas brutas). Representação das taxas brutas de incidência por 1 milhão, sexo feminino (0-19 anos), estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (todos os tipos de câncer). Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-brutas/cancer-infantojuvenil>>. Acesso em: 06 de julho de 2020.

FABIAN, Ido D. et al. The management of retinoblastoma. **Oncogene**, v. 37, n. 12, p. 1551-1560, 2018.

FIALHO, Silvia L. et al. Successful growth of fresh retinoblastoma cells in chorioallantoic membrane. **International Journal of Retina and Vitreous**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.

FLETCHER, Olivia et al. Lifetime risks of common cancers among Retinoblastoma survivors. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 5, p. 357-363, 2004.

Fotocoagulação a laser. Disponível em: < <https://retinacuritiba.com.br/cirurgias-2/fotocoagulacao-a-laser/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

Fotofobia. 7 explicações para a dor de cabeça do seu filho (e como solucioná-la). Disponível em: < <https://revistacrescer.globo.com/Crianças/Saude/noticia/2014/08/7-explicacoes-para-dor-de-cabeca-do-seu-filho-e-como-solucionar-la.html>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

FRANCIS, Jasmine H. et al. Efficacy and toxicity of second-course ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma. **Ophthalmology**, v. 122, n. 5, p. 1016-1022, 2015.

HURLEY, Bryan P. et al. An experimental platform using human intestinal epithelial cell lines to differentiate between hazardous and non-hazardous proteins. **Food and Chemical Toxicology**, v. 92, p. 75-87, 2016.

INCA, 2020. **Câncer infanto-juvenil**. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>>. Acesso em: 07 de novembro de 2020.

INCA, 2020. **Estimativa 2020. Câncer infanto-juvenil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/cancer-infantojuvenil>>. Acesso em: 07 de novembro de 2020.

INCA, 2020. **Estimativa 2020**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>>. Acesso em: 07 de novembro de 2020.

Irritações oculares. Conjuntivite em bebê: como cuidar dos olhinhos vermelhos e cheios de remela. Disponível em: < <http://www.danonebaby.com.br/saude/conjuntivite-em-bebe/>>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

JALLOUK, Andrew P. et al. Delivery of a protease-activated cytolytic peptide prodrug by perfluorocarbon nanoparticles. **Bioconjugate chemistry**, v. 26, n. 8, p. 1640-1650, 2015.

KARL, Matthew D. et al. Intraocular pressure changes following intravitreal melphalan and topotecan for the treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. **Journal of pediatric ophthalmology and strabismus**, v. 54, n. 3, p. 185-190, 2017.

KIM, Jae Soo et al. Recurrent Oligodendroglioma Treated with Acupuncture and Pharmacopuncture. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, v. 8, n. 3, p. 147-151, 2015.

KIM, Mi-Gyeong et al. Selective activation of anticancer chemotherapy by cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 1, 2017.

LAURIE, Nikia A. et al. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. **Clinical Cancer Research**, v. 11, n. 20, p. 7569-7578, 2005.

MALLIPATNA, Ashwin C. et al. Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. **Archives of Ophthalmology**, v. 129, n. 6, p. 738-745, 2011.

MANJANDAVIDA, Fairouz P. et al. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma—A paradigm change. **Indian journal of ophthalmology**, v. 67, n. 6, p. 740, 2019.

MAREES, Tamara et al. Cancer mortality in long-term survivors of Retinoblastoma. **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 18, p. 3245-3253, 2009.

O que é câncer? – Instituto Nacional do Câncer (INCA) 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 06 de julho de 2020.

O que é Retinoblastoma, principais sintomas e tratamento. Disponível em: <<https://www.tuasaude.com/retinoblastoma/>>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

ORTIZ, Michael V.; DUNKEL, Ira J. Retinoblastoma. **Journal of child neurology**, v. 31, n. 2, p. 227-236, 2016.

PÉREZ, Verónica et al. Treatment of nonmetastatic unilateral retinoblastoma in children. **JAMA ophthalmology**, v. 136, n. 7, p. 747-752, 2018.

PORT, M. E., DE FREITAS CENTRO, Y. J. F., & de Anápolis-UniEVANGÉLICA, U. Análise das diferentes abordagens da quimioterapia no tratamento de retinoblastoma. **RESU – Revista Educação em Saúde**: V7, suplemento 1, 2019.

Proptose. Primary orbital retinoblastoma. The right eye shows proptosis with extra scleral extension in the form of nodular masses. Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/Primary-orbital-retinoblastoma-The-right-eye-shows-proptosis-with-extra-scleral_fig4_255987766>. Acesso em: 15 de maio de 2020.

Retinoblastoma - versão para Profissionais de Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA) 2018. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/retinoblastoma/profissional-de-saude> >. Acesso em: 06 de julho de 2020.

SCHAIQUEVICH, Paula et al. Ocular pharmacology of chemotherapy for retinoblastoma. **Retina**, v. 37, n. 1, p. 1-10, 2017.

SHIELDS, Carol L. et al. Intravitreal melfalano for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. **JAMA ophthalmology**, v. 132, n. 3, p. 319-325, 2014.

SHIELDS, Carol L. et al. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. **Retina**, v. 33, n. 10, p. 2103-2109, 2013.

SHIELDS, Carol L. et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. **Current opinion in ophthalmology**, v. 25, n. 5, p. 374-385, 2014.

SINGH, Lata; KASHYAP, Seema. Update on pathology of retinoblastoma. **International Journal of Ophthalmology**, v. 11, n. 12, p. 2011, 2018.

SMITH, Stephen J.; SMITH, Brian D.; MOHNEY, Brian G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. **British Journal of Ophthalmology**, v. 98, n. 3, p. 292-297, 2014.

STEINLE, Jena J. et al. Intra-ophthalmic artery chemotherapy triggers vascular toxicity through endothelial cell inflammation and leukostasis. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 53, n. 4, p. 2439-2445, 2012.

WYSE, E et al. A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma. **Pediatric radiology**, v. 46, n. 9, p. 1223-1233, 2016.

XUE, Kang et al. Ocular toxicity of intravitreal melfalano for retinoblastoma in Chinese patients. **BMC ophthalmology**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2019.

YANG, Tingting et al. Small-conductance Ca^{2+} -activated potassium channels negatively regulate aldosterone secretion in human adrenocortical cells. **Hypertension**, v. 68, n. 3, p. 785-795, 2016.

YIN, L. et al. Methyl eugenol induces potent anticancer effects in RB355 human retinoblastoma cells by inducing autophagy, cell cycle arrest and inhibition of PI3K/mTOR/Akt signalling pathway. **Journal of BU ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 23, n. 4, p. 1174-1178, 2018.