

Bruna Salgado Rabelo

**FATORES DE RISCO PARA O RETINOBLASTOMA AVANÇADO AO DIAGNÓSTICO NO BRASIL E
SEU IMPACTO NO PROGNÓSTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de
Câncer de Barretos

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes

Coorientadores: Prof.^a. Dra. Karla Emília de Sá
Rodrigues

Prof. Dr. Adeylson Guimarães Ribeiro

Barretos, SP
2024

R114f Rabelo, Bruna Salgado.

Fatores de risco para o retinoblastoma avançado ao diagnóstico no Brasil e seu impacto no prognóstico. / Bruna Salgado Rabelo. - Barretos, SP - 2024.

92 f.

Orientador(a): Luiz Fernando Lopes.

Coorientador(a): Karla Emília de Sá Rodrigues.

Adeylson Guimarães Ribeiro.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos - 2024.

1. Atraso de diagnóstico. 2. Aspectos socioeconômicos. 3. Retinoblastoma. 4. Cuidados de assistência à saúde. 5. Rede de saúde da comunidade. 6. Criança. I. Autor(a). II. Título.

CDD 616.994

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada por Nayara Bernardo de Mattos CRB 8/10172
Biblioteca da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos



FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Bruna Salgado Rabelo.

Título: "Fatores de risco para o retinoblastoma avançado ao diagnóstico no Brasil e seu impacto no prognóstico".

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 12/07/2024

Banca Examinadora:

Dra. Clarissa Campolina de Sá Mattosinho

Instituição: Instituto Nacional de Câncer

Banca Examinadora:

Dr. Guillermo Luis Chantada Font

Instituição: Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Dr. Luiz Fernando Lopes

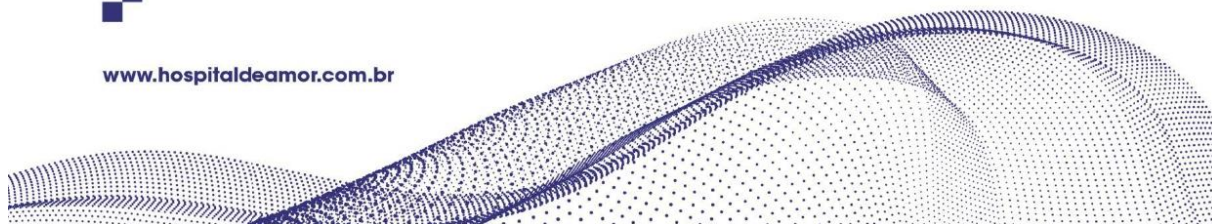
Orientador.

Dr. Adeylson Guimarães Ribeiro

Coorientador

Dra. Karla Emília de Sá Rodrigues

Presidente da Banca e Coorientadora.



DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DOS PESQUISADORES

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

Dedico esta dissertação a todas as crianças que iniciam sua peregrinação na busca por tratamento contra o câncer infantil. Que este trabalho seja um primeiro passo na melhoria dos caminhos e na garantia da qualidade de acesso aos centros de tratamento. Que cada linha escrita seja um reconhecimento à resiliência dessas crianças, inspirando-nos a buscar constantemente melhores soluções para elas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me dar forças durante todo esse caminho, por me mostrar, nas pequenas coisas, que estávamos fazendo o certo, e colocar em meu coração a vontade de trazer melhorias para as crianças.

Ao meu marido Diego, por ser meu maior incentivador, por acreditar em mim quando nem eu mesmo acredito, por segurar as barras em casa quando eu mais precisei, por ser meu porto seguro.

À minha filha Alice, por toda paciência de ter que me dividir com as aulas e com a pesquisa, e **pela minha filha Maitê**, por ser minha companheira na barriga e que a cada mexida, me deu forças para continuar.

À minha mãe Maria Alice, por todo apoio em casa para que eu pudesse viajar para Barretos, fazer as disciplinas e sempre estar na torcida para que tudo desse certo.

Ao meu pai Silmar, por ser exemplo de dedicação em tudo que faz e por vibrar comigo em cada vitória.

Aos meus Irmãos Vinícius e Paula, por estarem sempre me apoiando nessa jornada.

À minha sogra, Imaculada, por todo suporte em casa com a Alice.

Ao meu sogro Luciano, por ser um grande motivador do academicismo.

À Dra Karla Emília, por ser uma grande incentivadora da pesquisa desde a Faculdade de Medicina, por estar sempre ao meu lado há tanto tempo e abrir meus caminhos com carinho.

Ao Dr Luiz Fernando Lopes, por ter me dado todo apoio para iniciar o Mestrado, por me receber no CISPER e por ser inspiração de todo amor dedicado à Oncologia Pediátrica.

Ao Dr. Adeylson Guimarães, por sua serenidade, tranquilidade e auxílio com sugestões certeiras em todo o processo.

Ao Dr. Kevin de Alvarenga, pelos ensinamentos científicos e por enfrentar os desafios da escrita científica comigo. Nunca irei me esquecer de toda a sua ajuda.

Ao Dr. Joaquim Caetano, por abrir as portas da SCBH para as coletas e por todas as ideias e sugestões desde o início do trabalho.

À toda equipe do NEP, em especial à Thaissa, e pelo estatístico Welinton, que vestiram a camisa do trabalho – me auxiliaram e ensinaram muito no processo desafiador de coleta e estudo de dados.

À cada profissional que realizou as coletas nos centros de pesquisa: Dra. Carla e Bruna do GRAACC, Dra. Maristela na USP- RP, Dr. Lauro no HC-POA, Dra. Cristiana no Hospital de Brasília, Dra. Sofia e Dra. Adriana no HOC, Dra. Luísa no Hospital Santa Isabel por toda colaboração e paciência.

Aos membros das bancas de acompanhamento e qualificação Dr. Ricardo Reis e Dr. Guillermo Chantada, pela oportunidade de aprendizado e pelas sugestões que enriqueceram tanto o trabalho.

Por fim, agradeço a todos os colegas do CISPER, por serem inspiração nos estudos sobre diagnóstico precoce do câncer infantil.

“O único modo de fazer um ótimo trabalho é amar o que você faz.”

Steve Jobs

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia da doença	2
1.2	Sinais e sintomas da doença	3
1.3	História natural da doença	4
1.4	Sistema de classificação do retinoblastoma	7
1.5	A evolução do tratamento	9
1.6	Novas terapêuticas para o retinoblastoma	11
1.7	Diagnóstico tardio	11
1.8	Fatores relacionados com o diagnóstico tardio	12
1.8.1	Fatores parentais associados ao diagnóstico tardio	13
1.8.2	Fatores socioeconômicos associados ao diagnóstico tardio	13
1.8.3	Fatores do sistema de saúde associados ao diagnóstico tardio	14
1.8.4	Inaptidão para o diagnóstico da doença	14
1.9	Diagnóstico precoce, sobrevida e índice de desenvolvimento	16
1.10	Heterogeneidade de tratamento	18
1.11	Retinoblastoma: marcador de desenvolvimento do país	19
1.12	A realidade do Brasil	19
1.13	Estratégias de enfrentamento	20
1.13.1	O teste do reflexo vermelho	22
1.14	A aliança AMARTE	23
1.15	Cisper	25
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVOS DO ESTUDO	28
3.1	Objetivo geral	28
3.2	Objetivos específicos	28
4	PACIENTES E MÉTODOS	29
4.1	Pacientes	29
4.2	Delineamento do estudo	29
4.3	Instrumento e dinâmica de coleta dos dados	30

4.3.1	Variáveis estudadas	31
4.3.1.1	Variáveis sociodemográficas	31
4.3.1.2	Variáveis relacionadas com o tempo até o diagnóstico e início do tratamento do retinoblastoma	32
4.3.1.3	Variáveis clínicas coletadas do prontuário do paciente	35
4.4	Análise estatística	35
4.5	Questões éticas	37
4.6	Metodologia da revisão sistemática	37
4.6.1	Registro do protocolo	37
4.6.2	Seleção dos estudos	38
4.6.3	Critérios de inclusão	38
4.6.4	Critérios de exclusão	38
4.6.5	Coleta e análise de dados	39
4.6.6	Avaliação de qualidade	39
5	RESULTADOS	40
5.1	Caracterização clínica e sociodemográfica da casuística	40
5.2	Estadiamento tumoral de acordo com o olho com doença mais avançada	46
5.3	Avaliação dos tempos médios no percurso do paciente até o diagnóstico e início do tratamento, de acordo com o estágio da doença e instituição de origem do paciente	47
5.3.1	Tempos x distância do centro de origem	50
5.3.2	Avaliação do tempo até o diagnóstico de acordo com a distância entre a moradia e o centro de origem	51
5.2.3	Avaliação da associação entre a distância da moradia ao centro de origem <200 km e >200km e o tempo para diagnóstico	52
5.3.4	Avaliação da associação entre o tempo para a primeira consulta e para o diagnóstico considerando a zona de moradia (urbana x rural)	53
5.3.5	Correlação entre a idade média do responsável e o tempo para diagnóstico	54
5.4	Caracterização dos pacientes com doença unilateral x bilateral	55
5.5	Desfechos	55
5.5.1	Desfecho doença extraocular	55
5.5.2	Avaliação da chance de maior tempo de diagnóstico (<90 dias, ≥90 dias)	59
5.5.3	Avaliação da chance de maior tempo de diagnóstico (<180 dias x ≥180 dias)	62
5.5.4	Desfecho enucleação	64

5.6	Revisão Sistemática	70
6	DISCUSSÃO	71
6.1	Fatores sociodemográficos	72
6.2	Fatores Clínicos	76
6.3	Fatores associados ao sistema de saúde	79
6.4	Desfechos	87
7	CONCLUSÃO	92
	REFERÊNCIAS	94
	Anexo A – Revisão sistemática	104
	Anexo B – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa	138
	Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação em pesquisa	143
	Anexo D – Ficha padronizada de coleta de dados	148

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aliança AMARTE - Apoio Maior, Aumento de Recursos e Treinamento Especializado

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CISPER - Câncer Infantil Sem Peregrinação

FACISB - Faculdade de Medicina de Barretos

HIC- países de alta renda

IC - Intervalo de confiança

IDH - Índice de Desenvolvimento Humano

ISS - Sistema Internacional de Estadiamento

LMIC- Países Baixa-média renda

NAP - Núcleo de Apoio ao Pesquisador

OR - *Odds Ratio*

RB - Retinoblastoma

RtbMex - Grupo Mexicano de Retinoblastoma

SG - Sobrevida global

SIOP - Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica

SLE - Sobrevida livre de evento

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Individual por Escrito

TRV- Teste do reflexo vermelho

TFD - Tratamento fora de domicílio

UMIC- países de renda média alta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrabismo e leucocoria	03
Figura 2 -	Progressão do retinoblastoma	06
Figura 3 -	Rota de disseminação do retinoblastoma	06
Figura 4 -	Delineamento do estudo	30
Figura 5 -	Definições de variáveis de tempo associadas ao atraso no diagnóstico e tratamento	33
Figura 6 -	<i>Boxplots</i> dos tempos (dias) até a 1ª consulta, de investigação, médico e de diagnóstico do retinoblastoma segundo Instituição.	49
Figura 7 -	Gráfico de dispersão da distância (km) entre a cidade de origem e os centros terciários de tratamento dos pacientes com retinoblastoma.	51
Figura 8 -	Gráfico de dispersão entre idade média do responsável e o tempo para diagnóstico (dias) do retinoblastoma.	54
Figura 9 -	Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma residentes em zona rural <i>versus</i> urbana	65
Figura 10 -	Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma com tumor unilateral <i>versus</i> bilateral.	66

- Figura 11 -** Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma de acordo com o primeiro sintoma/sinal. 66
- Figura 12 -** Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma de acordo com a extensão da doença. 67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação Internacional para retinoblastoma intraocular (ABCDE).	07
Tabela 2 -	Classificação de retinoblastoma extraocular segundo o International Staging System (ISS).	09
Tabela 3 -	Caracterização sociodemográfica dos pacientes diagnosticados com e retinoblastoma.	41
Tabela 4 -	Caracterização clínica da população de pacientes com retinoblastoma estudada.	44
Tabela 5 -	Estadiamento inicial do retinoblastoma de acordo com o olho com doença mais avançada.	46
Tabela 6 -	Tempo médio (em dias) até a primeira consulta, tempo do médico, tempo até o diagnóstico, tempo de investigação diagnóstica e até o início do tratamento após o diagnóstico e número de pacientes com doença extraocular ao diagnóstico segundo a instituição de registro dos pacientes com diagnóstico de retinoblastoma.	48
Tabela 7 -	Composição em porcentagem do tempo de diagnóstico (dias) do retinoblastoma segundo distribuição percentual das medianas de cada um dos tempos por Instituição.	49

Tabela 8 -	Avaliação da associação entre a distância média (km) da cidade de origem ao centro terciário e o tempo até o diagnóstico do retinoblastoma (< 90 dias ou > 90 dias).	52
Tabela 9 -	Avaliação da associação entre a distância média (km) da cidade de origem ao centro terciário e o tempo para diagnóstico do retinoblastoma (< 180 dias ou > 180 dias)	52
Tabela 10 -	Avaliação da associação entre a distância da cidade de origem ao centro terciário estratificada em < 200 km e > 200 km e o tempo para diagnóstico do retinoblastoma (< 90 dias ou > 90 dias).	53
Tabela 11 -	Avaliação da associação entre o tempo (dias) para primeira consulta e o tempo para diagnóstico do retinoblastoma considerando a zona de moradia (rural x urbana).	54
Tabela 12 -	Comparação da idade média e do tempo de diagnóstico (dias) do retinoblastoma entre pacientes com doença unilateral e bilateral.	55
Tabela 13 -	Análise univariada e multivariada considerando a extensão do retinoblastoma intra x extraocular ao diagnóstico em relação às variáveis sociodemográficas e clínicas.	56
Tabela 14 -	Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de diagnóstico do retinoblastoma (<90 dias, ≥90 dias).	59
Tabela 15 -	Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de	62

diagnóstico do retinoblastoma (< 180 dias e \geq 180 dias).

Tabela 16 -

Análise univariada e multivariada dos pacientes com retinoblastoma considerando o desfecho enucleação e fatores sociodemográficos e clínicos considerando modelo de Cox.

68

RESUMO

Rabelo, BS: Fatores de risco para o retinoblastoma avançado ao diagnóstico no Brasil e seu impacto no prognóstico. **Dissertação (Mestrado)**. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2024.

Introdução: O retinoblastoma é o principal tumor ocular infantil. O diagnóstico precoce permanece desafiador em países subdesenvolvidos, com fatores socioeconômicos, parentais e do sistema de saúde contribuindo para o aumento do tempo diagnóstico. **Objetivos:** descrever os fatores de risco para o maior tempo para o diagnóstico dos pacientes com retinoblastoma nas diferentes regiões do Brasil e seu impacto na morbimortalidade e realizar uma revisão sistemática para identificar as estratégias para redução do tempo até o diagnóstico e acesso ao tratamento do retinoblastoma em países de baixa/média renda.

Metodologia: Estudo de coorte ambispectiva multicêntrico. A coleta de dados foi realizada por meio de questionário padronizado. Análise descritiva das variáveis utilizou frequências absolutas e relativas, média, mediana e desvio-padrão. Para avaliação da associação entre as variáveis e os desfechos de interesse foram utilizados os modelos logísticos binário univariado e multivariado e o de regressão de Cox. Para a revisão sistemática foi realizada uma pesquisa abrangente em banco de dados até março de 2023, seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) **Resultados:** foram incluídos 90 pacientes e na análise univariada foi possível observar a maior chance para tempo até o diagnóstico maior que 90 dias entre aqueles pacientes com escolaridade paterna baixa comparado com média escolaridade (OR 5,21, $p = 0,003$), renda familiar até 1 salário mínimo comparado com renda maior 3 salários mínimos (OR 3,75, $p = 0,018$), residência em zona rural (OR: 6,30, $p=0,022$), estrabismo como primeiro sintoma comparado com leucocoria (OR: 3,33, $p= 0,033$), maior número de vulneráveis na residência (OR 1,94, $p = 0,025$), sendo que os três últimos fatores mantiveram significância estatística na análise multivariada (OR 2,53, $p=0,011$; OR 33,73, $p=0,012$; OR 9,15, $p=0,018$ respectivamente) . Na análise por regressão logística univariada a maior chance de doença extraocular foi observada entre os pacientes que tiveram o primeiro atendimento em serviço público (OR 3,24, $p=0,037$), maior idade

média ao diagnóstico ((OR 1,03, $p=0,0120$), tempo para diagnóstico >90 (OR 10,86, $p=0,004$ valor do p) e >180 dias (OR 7,75, $p=0,001$ valor do p) e sexo masculino (OR 5,83, $p=0,009$), sendo essa última variável, a única que manteve a significância estatística na análise multivariada (OR 16,24, $p=0,010$). Na análise por regressão de Cox, o maior risco para o desfecho enucleação foi observado entre os pacientes com maior idade média ao diagnóstico (RR 1,08, $p = 0,007$), residência na zona rural (RR 2,23, $p = 0,019$), leucocoria comparado a outros sintomas (RR 0,28, $p = 0,010$), doença unilateral (RR 1,88, $p = 0,049$) e doença extraocular (RR 2,02, $p = 0,047$), sendo que as três últimas variáveis mantiveram a significância estatística na regressão multivariada (RR 9,7, $p = 0,006$; RR 5,16, $p = 0,002$; RR 2,78, $p = 0,048$ respectivamente). A revisão sistemática realizada identificou as seguintes estratégias para a redução do tempo até o diagnóstico e início do tratamento do retinoblastoma. **Conclusão:** A revisão sistemática permitiu propor uma cadeia abrangente de iniciativas que podem produzir melhores resultados clínicos para pacientes com retinoblastoma. Este estudo possibilitou o início de uma avaliação tanto do cenário nacional dos cuidados com o retinoblastoma quanto dos centros participantes da pesquisa de forma mais específica, além de avaliar fatores associados ao aumento do tempo de diagnóstico e tratamento do retinoblastoma. A partir dessa investigação, é possível iniciar a proposição de estratégias de melhoria com base nas limitações observadas.

Palavras-chave: Atraso de diagnóstico, Retinoblastoma, Cuidados de assistência à saúde, Rede de saúde da comunidade, Criança, Aspectos socioeconômicos.

ABSTRACT

Rabelo, BS: Risk factors for advanced retinoblastoma at diagnosis in Brazil and their impact on prognosis. **Dissertation (Master's degree)**. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2024.

Introduction: Retinoblastoma is the primary childhood ocular tumor. Early diagnosis remains challenging in developing countries, with socioeconomic, parental, and healthcare system factors contributing to increased diagnostic times. **Objectives:** To describe the risk factors for longer diagnostic times in retinoblastoma patients across different regions of Brazil and their impact on morbidity and mortality. Additionally, to conduct a systematic review to identify strategies for reducing the time to diagnosis and access to treatment for retinoblastoma in low/middle-income countries. **Methodology:** This is a multicentric ambispective cohort study. Data collection was performed using a standardized questionnaire. Descriptive analysis of variables employed absolute and relative frequencies, mean, median, and standard deviation. Univariate and multivariate binary logistic models and Cox regression were used to assess the association between variables and outcomes of interest. For the systematic review, a comprehensive database search was conducted up to March 2023, following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. **Results:** Ninety patients were included. In the univariate analysis, a longer time to diagnosis (>90 days) was significantly associated with lower paternal education compared to medium education (OR 5.21, $p = 0.003$), household income up to one minimum wage compared to more than three minimum wages (OR 3.75, $p = 0.018$), rural residence (OR 6.30, $p = 0.022$), strabismus as the first symptom compared to leukocoria (OR 3.33, $p = 0.033$), and a higher number of vulnerable individuals in the household (OR 1.94, $p = 0.025$). The last three factors maintained statistical significance in the multivariate analysis (OR 2.53, $p = 0.011$; OR 33.73, $p = 0.012$; OR 9.15, $p = 0.018$, respectively). In the univariate logistic regression analysis, a higher chance of extraocular disease was observed among patients who had their first consultation at a public service (OR 3.24, $p = 0.037$), higher average age at diagnosis (OR 1.03, $p = 0.012$), time to diagnosis >90 days (OR 10.86, $p = 0.004$), and >180 days (OR 7.75, $p = 0.001$), and male sex (OR 5.83, $p = 0.009$). The latter variable was the only one that maintained statistical significance in the multivariate analysis (OR 16.24, $p = 0.010$). In the Cox regression analysis, a

higher risk of enucleation was observed among patients with higher average age at diagnosis (RR 1.08, $p = 0.007$), rural residence (RR 2.23, $p = 0.019$), leukocoria compared to other symptoms (RR 0.28, $p = 0.010$), unilateral disease (RR 1.88, $p = 0.049$), and extraocular disease (RR 2.02, $p = 0.047$). The last three variables maintained statistical significance in the multivariate regression (RR 9.7, $p = 0.006$; RR 5.16, $p = 0.002$; RR 2.78, $p = 0.048$, respectively). The systematic review identified the following strategies to reduce the time to diagnosis and initiation of treatment for retinoblastoma. **Conclusion:** The systematic review allowed the proposal of a comprehensive chain of initiatives that can produce better clinical outcomes for retinoblastoma patients. This study enabled the initiation of an evaluation of both the national landscape of retinoblastoma care and the specific participating centers, as well as an assessment of factors associated with increased time to diagnosis and treatment of retinoblastoma. From this investigation, it is possible to propose improvement strategies based on the observed limitations.

Keywords: Diagnostic delay, Retinoblastoma, Healthcare delivery, Community health network, Child, Socioeconomic aspects

1 INTRODUÇÃO

O câncer infantil é raro quando comparado ao do adulto, entretanto, é a principal causa de morte por doença entre crianças em todo o mundo. De acordo com projeções populacionais, estima-se que ocorrerão 6,7 milhões de casos novos em todo o mundo entre 2015 e 2030. Por ano, são diagnosticados, em média, 215.000 novos casos entre crianças menores de 15 anos, e cerca de 85.000 entre os adolescentes de 15 a 19 anos¹.

O número de casos novos de câncer infantojuvenil estimado para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 7.930 casos, o que corresponde a um risco estimado de 134,81 por milhão de crianças e adolescentes. No Brasil, no ano de 2020, ocorreram 2.289 mortes por câncer infantojuvenil (38,2 por milhão)². Assim como em países desenvolvidos, no Brasil o câncer representa a primeira causa de morte por doença (8% no total) entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos³.

Apesar do aumento da incidência do câncer infantojuvenil, que pode estar associado à melhoria dos registros de base populacional e ao aumento do diagnóstico, essa condição é frequentemente negligenciada quando se trata de envidar esforços para o planejamento do seu controle. Estima-se que 2,9 milhões de casos de câncer infantojuvenil deixarão de ser detectados entre 2015 e 2030. Barreiras no acesso e encaminhamento resultam em subdiagnóstico em muitos países, com aproximadamente um a cada dois casos no mundo deixando de ser diagnosticado e tratado. Dessa forma, os esforços também devem ser voltados para o diagnóstico correto desses pacientes¹. Além disso, mais de 80% das crianças com câncer vivem em países de média e baixa renda e apenas 20% delas possuem chances reais de cura. Dessa forma, os verdadeiros avanços na área não serão alcançados até que os benefícios sejam estendidos a todas as crianças⁴.

1.1 Epidemiologia da doença

O retinoblastoma é o tumor primário do olho mais frequente em crianças, representando 10-15% de todos os cânceres diagnosticados no primeiro ano de vida⁵. É um tumor maligno raro que se desenvolve nas células da retina. Pode ser hereditário ou esporádico e acomete uma a cada 15.000 – 20.000 crianças⁶. Aproximadamente 40% de todos os casos de retinoblastoma são hereditários. A doença hereditária é definida pela presença da mutação germinativa do gene RB1 localizado no cromossomo 13. Esta mutação germinativa pode ser herdada de um progenitor afetado ou pode ocorrer em uma célula germinativa antes da concepção⁵. Pais ou familiares de primeiro ou segundo grau que têm histórico de primeiro caso na família (probanda) com retinoblastoma têm risco de 0,05% a 5% maior de apresentarem a doença, comparado ao risco de 0,007% da população normal. Filhos de pacientes com retinoblastoma têm risco de 50% de apresentar a mutação⁷. A anomalia genética está associada também ao risco aumentado de desenvolver outros tipos de câncer: osteossarcoma, sarcoma de partes moles e melanoma. Um estudo de acompanhamento de longo prazo de pacientes com retinoblastoma identificou uma incidência cumulativa de 68% de segundas neoplasias⁵.

Estudos de base populacional mostram aumento das taxas de incidência de retinoblastoma em comparação com outros cânceres pediátricos. Desses novos casos, mais de 80% são de baixa e média renda em países da África e Ásia⁸. Países em desenvolvimento, como Guatemala (9,4%, 7 casos por milhão de crianças / ano), México (21,8%, 21,8 casos por milhão de crianças / ano), Nigéria (20%) e Índia (13%, 6 a 10 casos por milhão de crianças / ano, respectivamente), apresentam taxas de incidência mais altas em comparação com os EUA (2,5%, 3-4 casos por milhão de crianças / ano). A incidência do retinoblastoma no Brasil e no México é 3-7 vezes maior que na Europa Ocidental e 4,4 vezes maior na Índia em comparação com os EUA⁹. No Brasil estima-se que 400 crianças são diagnosticadas por ano¹⁰. Já nos países de alta renda, o retinoblastoma é considerado um câncer raro, pois representa apenas 3% dos cânceres em crianças antes dos 15 anos de idade e 11% dos cânceres que se desenvolvem durante o primeiro ano de vida¹¹.

A primeira descrição de tumor semelhante ao retinoblastoma foi realizada por Petrus Pawius em 1657. No entanto, a primeira descrição de retinoblastoma como uma entidade clínica distinta foi realizada em 1809 por James Wardrop que, antes da introdução do oftalmoscópio, foi o primeiro a afirmar que o tumor surgia na retina, e a demonstrar que as células se espalham através do nervo óptico para o cérebro e para outras partes do corpo¹².

1.2 Sinais e sintomas da doença

O retinoblastoma é um tumor que afeta crianças muito jovens, sendo que cerca de 2/3 dos casos são diagnosticados em menores de 2 anos de idade e praticamente todos ocorrem até os 5 anos (95% dos casos)¹³. Os sinais e sintomas dependem do seu tamanho, estágio e localização. O sinal mais frequente é a leucocoria que ocorre em aproximadamente 60% dos casos e que também é chamada de reflexo do olho do gato ou pupila branca. A leucocoria é resultado do crescimento ou infiltração tumoral sob a retina, interrompendo o reflexo vermelho quando a luz é direcionada ao olho, sendo geralmente identificada por um membro da família como um achado inadvertido em fotografia com flash¹⁴⁻¹⁶ (Figura 1).



Fonte: Ademola-Popoola, et al. ¹⁶.

Figura 1- Estrabismo e leucocoria.

A segunda manifestação mais comum e que ocorre em 25% dos casos é o estrabismo, e resulta da perda da visão central devido à tumoração na mácula, levando à perda da capacidade de fusão binocular e desvio do olhar. Outras manifestações que podem ocorrer

são: hiperemia conjuntival, cegueira, glaucoma, heterocromia da íris, dor ocular, uveíte, redução da acuidade visual e celulite periorbitária¹⁷. Quando o tumor se torna extraocular, apresenta-se frequentemente como uma massa orbitária com proptose, e quando há metástase para o sistema nervoso central, pode cursar com cefaleia, vômitos, anorexia e irritabilidade¹⁴.

O diagnóstico do retinoblastoma é clínico e radiológico, sendo contraindicada a biópsia devido ao risco de disseminação da doença quando da introdução de uma agulha no globo ocular. A oftalmoscopia indireta com a pupila dilatada é geralmente suficiente para o diagnóstico por um oftalmologista. Calcificação, uma característica de retinoblastoma, pode ser detectada por ultrassonografia ocular. A ressonância magnética é usada para avaliar a invasão do nervo óptico e a presença de retinoblastoma trilateral (pinealoblastoma ou tumor neuroectodérmico primitivo intracraniano associado a mutações do gene RB1)¹⁸.

O exame detalhado da retina sob anestesia geral é necessário para distinguir os diagnósticos diferenciais (doença de Coats, vasculatura fetal persistente e hemorragia vítrea), e classificar a gravidade da doença intraocular. A varredura precisa do fundo de olho é essencial para mapear a localização do tumor e determinar seu estadiamento. Ademais, também é utilizada para documentar as respostas ao tratamento¹⁸.

O achado clássico do fundo de olho inclui lesões retinianas solitárias ou múltiplas amarelo-esbranquiçadas com vasos retinianos proeminentes, geralmente com fluido sub-retiniano associado, sementes tumorais sub-retinianas e sementes de tumor vítreo. A hemorragia vítrea sobrejacente é ocasionalmente encontrada em casos avançados e a exsudação na retina é muito rara. O glaucoma neovascular ocorre em 17% dos pacientes e, geralmente, ocorre em olhos com tumor avançado e descolamento de retina¹⁹.

1.3 História natural da doença

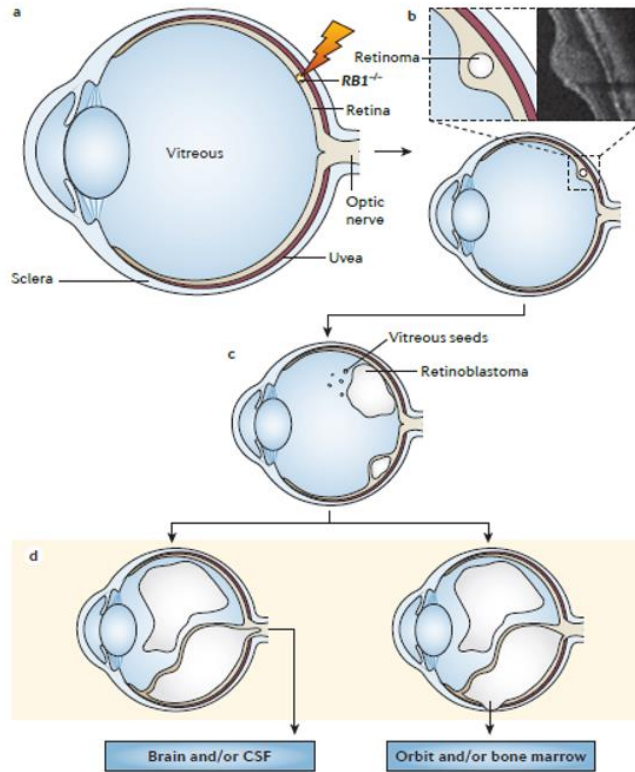
A neoplasia surge de uma célula precursora do cone em maturação na retina. Seu crescimento geralmente ocorre em direção ao vítreo (Figura 2c). O acometimento das túnicas oculares e nervo óptico pode ocorrer à medida que o tumor progride. A extensão extraocular

da doença tende a ocorrer dentro de 6 meses se os tumores intraoculares não forem tratados. O crescimento do tumor até a forma extraocular ocorre por invasão do nervo óptico da sua porção intraocular, ultrapassando a lâmina crivosa escleral, para fora do globo, em direção ao quiasma óptico e ao sistema nervoso central (Figura 2d). A invasão extraocular pode ocorrer também através dos vasos que invadem a esclera, em direção aos tecidos orbitários e vasos linfáticos anteriores locais¹⁷.

As vias mais comuns de disseminação metastática são a infiltração direta através do nervo óptico, para o sistema nervoso central ou a disseminação através da coroide para a esclera e para a órbita. Quando ocorre a disseminação contígua para o nervo óptico pode resultar em doença do sistema nervoso central, o local metastático mais letal. Se ocorre dispersão das células tumorais através do espaço subaracnóideo pode haver disseminação para o nervo óptico contralateral ou pelo líquido cefalorraquidiano para o sistema nervoso central.

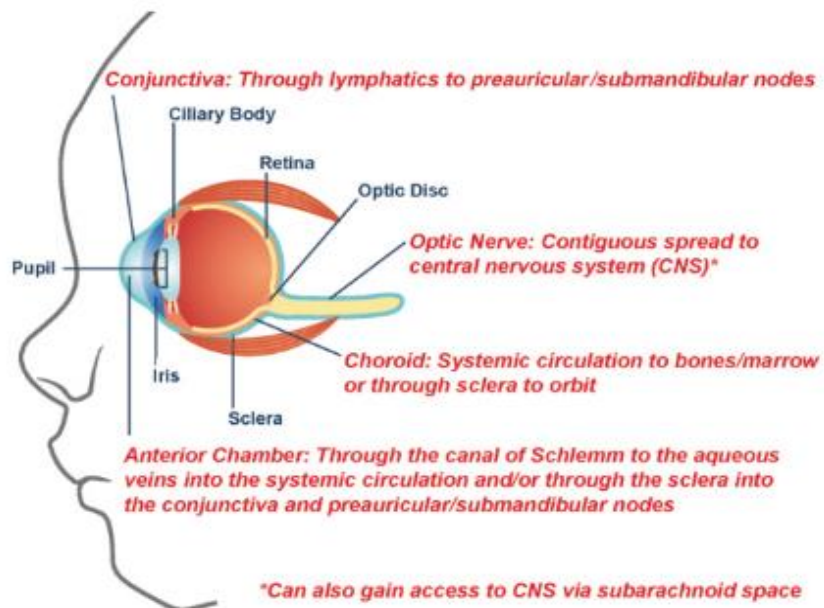
Quando ocorre invasão da coroide pode haver disseminação hematogênica, resultando em metástases para osso, medula óssea, pulmão e fígado (Figura 2d). Alternativamente, a progressão pela coroide pode levar à invasão da esclera e depois da órbita. Quando o tumor invade a região anterior à câmara, pode ter acesso à circulação sistêmica através do canal de Schlemm ou progredir para a conjuntiva. A doença conjuntival pode se espalhar para os gânglios linfáticos pré-auriculares e posteriormente para a região submandibular e cervical¹⁷ (Figuras 2 e 3).

O retinoblastoma tem a capacidade única de se desintegrar no humor vítreo semilíquido adjacente, formando pequenas partículas de poeira, nuvens maiores ou mesmo esferas. A semeadura do vítreo com retinoblastoma é difícil de manejar e tem sido uma causa significativa de morbidade²⁰.



Fonte: Dimaras et al.¹⁸.

Figura 2 - Progressão do retinoblastoma.



Fonte: Pizzo PA & Poplack DG¹⁷.

Figura 3 - Rota de disseminação do retinoblastoma.

1.4 Sistema de classificação do retinoblastoma

Diferentes classificações têm sido utilizadas como diretrizes para predição do prognóstico da visão, salvamento do globo ocular e sobrevida. Foram desenvolvidos sistemas de classificação da doença intraocular e extraocular.

O sistema de Reese-Ellsworth, desenvolvido em 1964 pelo Dr. Algernon Reese e Dr. Robert Ellsworth, classificou pela primeira vez os olhos tratados por radioterapia. Nas últimas décadas passou-se a utilizar a Classificação Internacional para Retinoblastoma Intraocular (ABCDE), proposta por Linn Murphree (2005), baseada na história natural da doença e no risco de recidiva após tratamento local e quimioterápico (Tabela 1)²¹.

Tabela 1 - Classificação Internacional para Retinoblastoma Intraocular (ABCDE)²¹.

Grupo	Definição
Grupo A	Risco muito baixo
Olhos com pequenos tumores discretos longe de estruturas críticas.	Todos os tumores têm 3 mm ou menos, confinados à retina e localizados a pelo menos 3 mm da fovéola e 1,5 mm do nervo óptico. Ausência de sementes vítreas ou descolamento de retina.
Grupo B	Baixo risco
Olhos sem sementeira vítrea ou sub-retiniana e discreto tumor confinado a retina de qualquer tamanho ou localização.	Tumores retinianos de qualquer tamanho ou localização que não pertençam ao Grupo A. Sem sementes vítreas ou sub-retiniana. Descolamento de retina de até 3 mm em torno da base tumoral é permitido.

(continua na próxima página...)

Tabela 1 (continuação) - Classificação Internacional para Retinoblastoma Intraocular (ABCDE)²¹.

Grupo	Definição
Grupo C	Risco moderado
Olhos com semeadura vítrea ou sub-retiniana apenas focal e tumores sub-retinianos discretos de qualquer tamanho e localização	Qualquer semeadura deve ser local, fina e limitada para ser teoricamente tratável com uma placa radioativa. Os tumores retinianos são discretos e de qualquer tamanho e localização. Descolamento de retina de até um quadrante.
Grupo D	Alto risco
Olhos com semeadura vítrea ou sub-retiniana difusa e/ou doença endofítica ou exofítica maciça e não discreta	Olhos com sementes vítreas maciças ou subretinianas, mais extensa do que o Grupo C. A semeadura sub-retiniana pode ser semelhante a uma placa. Inclui doença exofítica e mais de um quadrante de descolamento da retina.
Grupo E	Olhos de alto risco com qualquer um ou mais dos seguintes achados: Olhos que foram destruídos anatomicamente e funcionalmente pelo tumor.
Presença de fatores de prognóstico ruim.	Olhos com um ou mais dos seguintes: glaucoma neovascular irreversível, hemorragia intraocular maciça, hifema, celulite orbitária asséptica, tumor no segmento anterior, tumor tocando o cristalino, retinoblastoma infiltrativo difuso (ocupando mais de dois terços da cavidade vítrea).

Chantada et al. em 2006 propuseram um sistema de classificação da doença extraocular para graduar com precisão a ocorrência da extensão extra-retiniana e ocular, padronizar os procedimentos de avaliação e determinar a eficácia da terapia, conforme a descrição abaixo (Tabela 2)²².

Tabela 2- Classificação do retinoblastoma extraocular segundo o *International Staging System* (ISS)²².

Classe	Descrição
0	Pacientes tratados de forma conservadora, não enucleados
I	Pacientes enucleados de forma histológica completa.
II	Pacientes submetidos à enucleação, mas com doença residual microscópica.
III	Pacientes com extensão regional evidente (envolvimento orbitário ou linfonodal pré auricular ou cervical).
IVa	Pacientes com metástases hematogênicas que não envolvem o SNC
IVb	Pacientes com Doença do SNC com ou sem envolvimento de outro sítio metastático.

1.5 A evolução do tratamento

Wardrop foi o primeiro a tratar esse tumor com enucleação, antes mesmo da introdução da anestesia geral. No entanto, foi uma tentativa falha devido ao estágio avançado da doença (envolvimento do nervo óptico). Após a introdução do clorofórmio para a anestesia geral e do primeiro escopo oftalmológico em 1851, a enucleação tornou-se o tratamento de escolha. Embora a enucleação tenha sido provavelmente um procedimento que salvou vidas em muitos casos, eliminava qualquer chance de visão no olho afetado e foi associada com problemas como alterações cosméticas, olho seco e infecção. O primeiro a sugerir que o nervo óptico deveria ser removido com um coto longo juntamente com o globo ocular, no momento da cirurgia, foi Von Graefe, resultando em melhora nas taxas de sobrevivência¹².

O uso da radioterapia de feixe externo por Henry Kaplan em um paciente resultou em salvamento ocular. Posteriormente, a radioterapia tornou-se a principal escolha de tratamento na maioria dos casos de retinoblastoma intraocular, enquanto a enucleação era reservada apenas para lesões mais avançadas. No entanto, depois de quase meio século de uso extensivo, foi reconhecido que a radiação aumentava significativamente o risco de

desenvolvimento de neoplasias secundárias em sobreviventes da doença, além de causar danos como síndrome do olho seco, catarata, retinopatia e deformidades cosméticas secundárias à atrofia de tecidos moles na órbita e fossa temporal. A radioterapia foi então substituída pela quimioterapia sistêmica como tratamento primário para o retinoblastoma intraocular¹².

Apesar dos grandes sucessos da quimioterapia, o manejo continuou a evoluir, tendo dois principais objetivos: reduzir os efeitos colaterais sistêmicos associados à mesma e aumentar a taxa de salvamento ocular nos tumores intraoculares mais avançados^{16,20}.

A quimioterapia intra-arterial foi idealizada por Akihiro Kaneko, e depois desenvolvida e popularizada no início dos anos 2000 por David Abramson. O procedimento inclui a punção da artéria femoral onde o cateter é guiado até a carótida interna e então, um microcateter é inserido na artéria oftálmica na qual a quimioterapia é injetada. O procedimento resulta em uma concentração de droga significativamente maior que atinge as estruturas oculares, porém, esta técnica requer a experiência considerável de um radiologista intervencionista¹².

A quimioterapia intraocular aumenta a chance de salvamento ocular e diminui a possibilidade de uso de quimioterapia sistêmica e radioterapia para o tratamento, o que evita seus efeitos colaterais como mielotoxicidade, ototoxicidade, infertilidade e infecções decorrentes da quimioterapia, e os riscos de dano no osso temporal, catarata e neoplasias secundárias em decorrência da radioterapia²³.

Em 2010, Francis Munier desenvolveu uma técnica aprimorada de segurança para injetar quimioterapia diretamente na cavidade vítrea. A alta concentração resultante dentro do órgão-alvo foi bem-sucedida no tratamento das sementes vítreas, um componente tumoral notório que, anteriormente, podia ser tratado apenas por radioterapia ou enucleação. Outras modalidades de tratamento desenvolvidas principalmente para tumores pequenos e recorrentes são a braquiterapia em placas, fotocoagulação a laser e crioterapia^{11,12,24}.

As novas terapêuticas desenvolvidas podem ser utilizadas, principalmente, em tumores intraoculares pouco invasivos, com potencial chance de cura sem risco de perda de visão ou necessidade de uso de irradiação, resultando em melhor funcionalidade e qualidade de vida²⁰.

1.6 Novas terapêuticas para o retinoblastoma

Ainda não há modelos pré-clínicos que reflitam a patogênese do retinoblastoma para o desenvolvimento de drogas alvo. Uma das primeiras terapias em camundongos transgênicos foi o Nutlin-3 que bloqueia a interação de MDM2 e MDM4 com p53, resultando em estabilização de p53 e ativação de morte celular apoptótica. Nutlin-3 tem se mostrado promissor em combinação com o quimioterápico topotecano em modelos pré-clínicos. Estudos pré-clínicos sugerem que o crescimento tumoral pode ser suprimido por inibidores de MYCN, proteína 2 associada à quinase de fase S (SKP2), E2F ou CDKs. Ademais, têm sido desenvolvidos sistemas de tratamento com implantes episclerais e nanopartículas¹⁸.

1.7 Diagnóstico tardio

Verifica-se que pacientes com doença avançada podem necessitar de enucleação, radioterapia e quimioterapia. Dessa forma, o tratamento pode desencadear tanto a toxicidade aguda, com risco de morte precoce por sepse, insuficiência renal e distúrbios eletrolíticos, quanto tardia, como segunda neoplasia e deficiência auditiva pelo uso de carboplatina²⁵. A perda auditiva permanente pode ocorrer em até 5-33% das crianças, como relatado no estudo de Krisna Handayani et al. e isso é especialmente difícil para crianças com déficit visual²³.

As evidências apontam para uma forte associação entre a extensão da doença ao diagnóstico e o tempo transcorrido desde o início dos sintomas. Estudos em países em desenvolvimento, com destaque para um estudo pioneiro realizado no Brasil por Clélia et al.²⁶, sugerem que o intervalo entre o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico é o principal determinante para a disseminação da doença, extensão extraocular e pior prognóstico no retinoblastoma²⁷⁻³⁰. O estudo de Rodrigues et al. também no Brasil, evidenciou que o atraso diagnóstico foi associado ao pior desfecho, demonstrando sobrevida em 5 anos de 78% quando o tempo de queixa foi superior a 6 meses em contraste aos 91%

quando o tempo de queixa foi de até 6 meses, assim como uma relação entre o maior tempo de queixa e a doença avançada que resultou em menor sobrevida¹⁴.

O termo “atraso do diagnóstico” é comumente utilizado para descrever o período transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo. Este termo tem conotações negativas, implica críticas e, muitas vezes, é usado para atribuir culpa. Autores frequentemente, usam um ponto de tempo arbitrário definido por suas observações para qualificar o momento em que o atraso se torna inaceitável ou excessivo. Termos mais neutros, como intervalo pré-diagnóstico e tempo para o diagnóstico são mais aconselhados^{10,29}. O intervalo pré-diagnóstico do câncer infantojuvenil é um dos principais contribuintes para as mortes relacionadas ao câncer nessa população e muitos fatores contribuem para o aumento desse intervalo³¹.

Ao mesmo tempo em que mecanismos e caminhos de desigualdades nos cuidados com o câncer têm sido extensivamente avaliados em adultos, isso não se aplica ao câncer infantojuvenil. Apesar da significativa relevância para a saúde pública, os mecanismos subjacentes dessas desigualdades de sobrevida entre os pacientes pediátricos com câncer permanecem mal compreendidos³². O tema é de extrema importância, pois, a redução do tempo para o diagnóstico pode aumentar a proporção de doença em estágio inicial e, assim, resultar em melhora da sobrevida³¹.

O diagnóstico precoce continua sendo um fator-chave e um objetivo fundamental em oncologia pediátrica, pois pode constituir uma oportunidade para a detecção da doença em sua fase inicial resultando em seu tratamento oportuno. O diagnóstico tardio também pode estar associado com maior custo econômico e maior morbimortalidade¹⁴.

1.8 Fatores relacionados com o diagnóstico tardio

O tempo para o diagnóstico do retinoblastoma pode ter causas multifatoriais, as quais podem ser categorizadas em fatores parentais e socioeconômicos, bem como em fatores associados ao sistema de saúde³³.

1.8.1 Fatores parentais associados ao diagnóstico tardio

O tempo estendido para o diagnóstico associado a fatores parentais pode estar associado ao baixo nível de percepção/educação e ao desconhecimento sobre os principais sintomas da doença. A associação entre o nível educacional dos pais, principalmente materno, e o prognóstico da criança com câncer está bem estabelecido na literatura. Na Argentina, crianças cujos pais tiveram educação até o ensino fundamental ou inferior, tiveram maior risco de atraso no diagnóstico do retinoblastoma, o que foi consonante com os achados dos estudos no México^{34,35}.

Xiao et al. conduziram uma pesquisa na China para avaliar o conhecimento dos pais sobre o retinoblastoma, com ênfase nos testes genéticos e aspectos de triagem. Metade dos entrevistados apresentavam escolaridade inferior ao ensino médio e renda familiar baixa. Os pais cujos filhos viviam em áreas urbanas tinham maior conhecimento do que os pais que viviam na área rural, sendo que o nível de conhecimento foi associado positivamente com a escolaridade. Menos de um terço dos pais tinham compreensão adequada dos aspectos-chave, porém básicos, da triagem genética e clínica do retinoblastoma. Entre os fatores socioeconômicos e fatores clínicos, apenas o ensino superior foi estatisticamente associado ao maior conhecimento dos pais³⁶. Porém, o estudo não avaliou o impacto do conhecimento dos pais nos desfechos como a extensão da doença ao diagnóstico.

1.8.2 Fatores socioeconômicos associados ao diagnóstico tardio

Verifica-se, assim, que as dificuldades de acesso ao serviço de saúde, as longas distâncias ou as barreiras geográficas que isolam os pacientes dos centros de tratamento, bem como a baixa renda para custear o transporte também influenciam no atraso do diagnóstico. Além disso, resultam, muitas vezes, em abandono do tratamento. As taxas de abandono para o câncer pediátrico, em geral, variam de 10% a 24% na América Latina, independentemente da disponibilidade de cobertura financeira²⁰.

O estudo de Sitorus et al. avaliou o abandono do tratamento do retinoblastoma na Indonésia de forma retrospectiva. Foi definida ausência de recusa, se a terapia foi aplicada

dentro de 4 semanas após o diagnóstico, recusa temporária se o paciente, inicialmente, recusou a terapia, mas foi readmitido, seguido de aprovação da terapia após 4 semanas do diagnóstico e recusa definitiva se nenhuma terapia foi aceita dentro do período de acompanhamento. O tempo de sobrevivência foi medido a partir da data da primeira admissão até o óbito ou fim do seguimento. No momento da recusa, a maioria (36 casos; 69,2%) tinha doença intraocular, enquanto 16 casos (30,8%) já apresentavam olhos proptóticos. No momento da readmissão após a recusa temporária, os tumores já estavam em estágio mais avançado. Além disso, uma mudança clínica de intraocular para extraocular foi associada ao risco 6,3 vezes maior de morte. O estudo não identificou um único motivo para a recusa. No entanto, foi observado que se o tumor era intraocular, os pais tendiam a recusar o tratamento recomendado (enucleação) principalmente por questões pessoais, razões psicológicas, culturais e financeiras. Se o olho se tornava proptótico, eles retornavam com a criança para readmissão. Vários pais recusaram a terapia quando a criança já tinha um olho proptótico. Nesses casos, razões financeiras, provavelmente, desempenham um papel dominante na recusa. As influências culturais-religiosas levaram os pais a recorrer às terapias alternativas, sendo essa prática mais frequente na zona rural do que nas grandes cidades³⁷.

1.8.3 Fatores do sistema de saúde associados ao diagnóstico tardio

O maior tempo para o diagnóstico associado ao sistema de saúde se deve muitas vezes à falhas na formação dos profissionais da saúde, estrutura de saúde precária na atenção primária, acesso deficiente aos serviços de saúde, lentidão ou falhas no fluxo de referência para os centros terciários e escassez de programas de triagem^{9,36}. No estudo de Fajardo-Gutierrez et al. pacientes que viviam próximos da cidade do México tinham o tempo de diagnóstico menor que os que viviam longe da cidade³⁴.

1.8.4 Inaptidão para o diagnóstico da doença

O estudo de Naser et al. teve como objetivo avaliar o conhecimento da população em geral e dos profissionais de saúde sobre a presença de cânceres oculares, particularmente o retinoblastoma, com um total de 3.676 participantes. Quando questionados se sabiam que tumores malignos poderiam afetar o olho, mais da metade dos participantes afirmaram que sim. No entanto, apenas 29,7% reconheceram que tinham ouvido falar que o retinoblastoma pode afetar recém-nascidos e que poderia aparecer logo após o nascimento. Apenas 3,7% dos participantes foram capazes de identificar todos os sinais sugestivos de retinoblastoma em uma criança, sendo o menor percentual de respostas corretas associado às perguntas que abordavam o momento do diagnóstico. Somente 11% dos participantes admitiram que não sabiam quem deveriam consultar, e 42% deles relataram que não conseguiam identificar qualquer sintoma de retinoblastoma. Além disso, apenas 13% dos participantes sabiam que o retinoblastoma é uma doença fatal se não for tratado. Tais resultados são preocupantes, pois o conhecimento insuficiente dos sintomas e fatores de risco do câncer podem levar ao atraso na identificação da doença e ao aumento de mortes relacionadas ao câncer, particularmente em países de baixa renda³⁸.

A habilidade do médico para identificar o retinoblastoma quando realiza a primeira avaliação de uma criança e para encaminhá-la, oportunamente, é crucial. Em um estudo realizado na Argentina por Chantada et al. apenas metade dos pacientes que consultaram o pediatra com sinais sugestivos de retinoblastoma foram imediatamente encaminhados para o oftalmologista. Ademais, no estudo de Posner et al. 19% das famílias informaram que tiveram dificuldade em ter suas preocupações levadas a sério desde a visita inicial com o clínico geral, necessitando de mais uma consulta médica^{33,35}.

Leal-Leal et al. entrevistaram uma grande coorte de alunos no último ano do curso médico de 12 escolas diferentes no México e testaram seus conhecimentos sobre os sinais básicos do retinoblastoma, bem como a capacidade em identificar o problema e fazer o encaminhamento corretamente. Apenas 3,3% dos alunos obtiveram o grau de proficiência; quase dois terços dos alunos não reconheceram os sinais comuns de retinoblastoma e, mais importante, menos de 50% dos alunos foram capazes de pensar em retinoblastoma quando uma imagem de leucocoria foi mostrada³⁹. Isto é particularmente importante porque no

México, assim como no Brasil, médicos recém-formados são os principais profissionais nos centros de saúde.

Em outro estudo realizado por Ozdemir et al. na Turquia, aproximadamente 35% dos pacientes tiveram atraso no diagnóstico e em quase metade desses casos, os médicos foram responsáveis⁴⁰. Essa situação foi semelhante à relatada no estudo de Butros et al.⁴¹. Esses resultados sugerem que todos os médicos envolvidos no diagnóstico e tratamento de retinoblastoma devem ser treinados adequadamente para reconhecer os sinais e sintomas de apresentação precoce do tumor e entender que eles desempenham um papel vital na sua detecção.

Costa et al. avaliaram a influência da educação permanente das equipes da estratégia de saúde da família no diagnóstico precoce do câncer em crianças e adolescentes. A duração da intervenção foi de 20 horas distribuídas em oito módulos, que foram apresentados como palestras e exercícios em grupo por equipes multidisciplinares coordenadas por oncologistas dos oito hospitais de referência do Sistema Único de Saúde (SUS). O período pós-intervenção apresentou um aumento do número de crianças com suspeita de câncer encaminhadas a hospitais de referência em relação ao período pré-intervenção, o que demonstra a adequação da intervenção. O grupo intervenção encaminhou 3,6 vezes mais crianças para o hospital de referência do que o grupo controle. Houve aumento no número de casos confirmados apenas no grupo intervenção⁴².

1.9 Diagnóstico precoce, sobrevida e índice de desenvolvimento

Em países de alta renda, nos quais a doença é diagnosticada no estágio inicial, a sobrevida global da criança com retinoblastoma é próxima de 100%, com preservação do olho e da visão na maioria dos casos²⁵. Assim, os avanços no manejo do retinoblastoma o transformaram em uma doença curável. Isso exige a necessidade de considerar as implicações na qualidade de vida associadas às várias opções de manejo⁸. Em países de baixa e média renda, a sobrevida se aproxima de 50% em decorrência das más condições socioeconômicas e dificuldades para o diagnóstico⁴³. Exemplificando, na Ásia e na África, as taxas de

mortalidade chegam a variar de 40% a 70%, enquanto as taxas de mortalidade são inferiores a 5% na Europa, Canadá e nos Estados Unidos⁴⁴.

Um estudo retrospectivo de 91 pacientes na África Oriental mostrou atraso médio de diagnóstico de 10 meses, em contraste com menor tempo para o diagnóstico em países de alta renda como a Inglaterra (8 semanas), a Bélgica (3,2 meses) e Estados Unidos (1,5 meses especificamente para retinoblastoma unilateral)⁹. Os países em desenvolvimento ainda estão atrasados no diagnóstico oportuno, nas taxas de encaminhamento, nos programas adequados de manejo do retinoblastoma e salvamento ocular e nas taxas de sobrevida. Embora a ênfase do tratamento atual em países de alta renda se concentre em intervenções para poupar a visão, a prioridade em países em desenvolvimento continua sendo salvar vidas e instituir o tratamento oportuno, havendo lacunas no tratamento conservador^{20,45}. Como exemplo, a radioterapia no retinoblastoma é rara em países de alta renda hoje, mas ainda é relevante em ambientes com recursos limitados¹¹.

Em estudo realizado por Kaliki et al. o risco de falha do tratamento (exigindo enucleação ou radioterapia) foi duas vezes maior em crianças de renda média alta e renda média baixa em comparação com aquelas de alta renda. A enucleação pode nem sempre ser devido à falha do tratamento, mas devido à indisponibilidade de outras opções de tratamento, como quimioterapia intra-arterial ou intravítrea. Este estudo incluiu 692 pacientes de 10 países, sendo 74 (11%) de países de baixa renda, 294 (42%) de renda média baixa, 254 (37%) de renda média alta e 70 (10%) de alta renda. Foi identificado que o tempo médio entre primeiro sintoma e início do tratamento diminui com o aumento do nível de renda do país. Na análise multivariada os fatores significativamente associados ao aumento do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de retinoblastoma incluem: países de renda mais baixa, maior número de visitas a unidades básicas de saúde, maior distância entre o domicílio e o centro de tratamento de retinoblastoma, estrabismo como primeiro sintoma e maior idade ao diagnóstico. O maior número de visitas aos centros que não tratam retinoblastoma antes do encaminhamento para o centro de tratamento indica provável erro de diagnóstico, resultando em encaminhamento tardio. Esses primeiros atendimentos sem a realização do diagnóstico, se afirmam, portanto, como uma oportunidade perdida de resolver o problema em tempo hábil²⁷.

Analisando os dados de evolução do retinoblastoma, Canturk et al. observaram que a sobrevida teve correlação com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), sendo 40% em países de baixa renda (LICs), 77% em países de renda média baixa e 79% em renda média alta⁴⁶. Esse estudo foi corroborado por outro realizado por Tomar et al. que mostrou que crianças com retinoblastoma oriundas de países classificados como países de baixa-média renda (LMIC) e países de renda média alta (UMIC) apresentam risco de morte por metástases 9 a 10 vezes maior em comparação com aquelas dos países de alta renda (HIC)⁴⁷. Os piores resultados foram, principalmente, relacionados ao atraso no diagnóstico e abandono do tratamento⁴⁶.

O *Global Retinoblastoma Study Group* mostrou uma grande disparidade nos padrões de apresentação do retinoblastoma entre HICs e LMICs. Um total de 666 crianças eram de HICs, 99% das quais tinham doença intraocular no momento do diagnóstico e, portanto, um prognóstico favorável. Em comparação, dos 3.685 pacientes de LMICs e UMICs, 25% foram diagnosticados com doença extraocular e com pior prognóstico. É provável que a lacuna no padrão de apresentação do retinoblastoma seja ainda maior devido à falta de notificação dos pacientes que nunca chegaram a um centro de tratamento de retinoblastoma⁴⁸. Uma última revisão global realizada em 2020 por Fabian et al. sobre a apresentação de 4.351 pacientes com retinoblastoma em 153 países observou 43,4% e 15,4% dos pacientes africanos tinham no momento do diagnóstico retinoblastoma e metástase à distância, respectivamente, em comparação com 2,9% e 1,0% dos pacientes europeus, respectivamente⁴⁹. No estudo brasileiro realizado por Selistre et al. quase todos os pacientes foram diagnosticados em estágio avançado. Apesar da economia em crescimento no Brasil, o número de pacientes com doença localmente avançada ou metastática é semelhante ao relatado em países de baixa renda⁵⁰.

1.10 Heterogeneidade de tratamento

Ademais, existe uma heterogeneidade de tipos de tratamento em diferentes localidades de um mesmo país. No estudo de Ramirez Otimis et al. no México, o tratamento variou bastante de um centro para o outro. Embora a quimioterapia tenha sido utilizada em

quase três quartos dos pacientes, foram empregados mais de 15 diferentes regimes de quimioterapia, e alguns foram originalmente propostos em 1972 pelo *Pediatric Oncology Group*, sugerindo a necessidade de atualização dos protocolos de tratamento em alguns centros. As indicações para quimioterapia também variaram. A radioterapia foi necessária como terapia adjuvante para tratar mais de um a cada cinco pacientes, e aproximadamente 88% dos pacientes foram submetidos à enucleação, sugerindo tumor avançado²⁰.

1.11 Retinoblastoma: marcador de desenvolvimento do país

Como exemplificado nos diversos estudos supracitados, há uma clara correlação entre o *status* socioeconômico do país e a incidência de doença extraocular, doença metastática e sobrevida global^{46,47,49}. Na América Latina, os sistemas de saúde estão em processo de estruturação e consolidação, lidando com diferentes dificuldades. Portanto, é fácil conceber que gestores e pesquisadores não estejam interessados em doenças menos frequentes como o retinoblastoma, em favor de doenças mais prevalentes⁵¹. Dessa forma, apesar de sua raridade, o retinoblastoma exemplifica muitos aspectos que tornam o câncer pediátrico um problema de saúde pública⁵². A assistência ao retinoblastoma tem sido considerada um modelo para a avaliação das disparidades socioeconômicas regionais e um importante marcador do desenvolvimento do país.

1.12 A realidade do Brasil

No Brasil, mesmo com a grande extensão territorial, há tratamento disponível para o câncer pediátrico na maioria dos grandes centros urbanos. No entanto, parte significativa das unidades de oncologia carecem de um programa de diagnóstico e tratamento de retinoblastoma, que exige oftalmologistas especializados no diagnóstico e tratamento de tumores oculares, bem como equipamentos oftalmológicos específicos.

Nesse sentido, o número e a distribuição de centros de retinoblastoma é um assunto que merece mais discussão entre a sociedade civil e o governo. Não é incomum que os países

possuam apenas um ou dois centros de referência para um determinado tipo de câncer raro, para o qual a maioria dos casos são encaminhados. Tal política existente no país de encaminhamento aos centros terciários especializados pode resultar em acesso reduzido e em alto número de viagens para os pacientes, o que pode levar à piora na qualidade de vida, doença diagnosticada em estágio avançado, tratamento tardio, abandono do tratamento e pior prognóstico. Entretanto, a necessidade e o número de centros de retinoblastoma são resultantes, principalmente, do número de novos casos do país.

Deve haver, portanto, centros suficientes com distribuição adequada para atender todos os pacientes no país. Por outro lado, não deve haver excesso, pois as equipes dos centros especializados precisam permanentemente desenvolver habilidades de tratamento que se relacionam diretamente com o número de casos tratados, como foi demonstrado em outras neoplasias raras, além dos desafios de disponibilidade de equipamentos específicos ⁴⁹.

O Brasil é um país com grande extensão territorial e diversidade social e cultural marcantes. Diferentes cenários podem ser observados em cada região do país e a identificação das fragilidades é importante para o planejamento e a implementação de melhorias. Estas fragilidades podem ser as barreiras culturais ou socioeconômicas, a falta de capacitação da atenção primária, encaminhamento tardio para uma unidade de oncologia, sistema de saúde deficiente, escassez de centros de tratamento de retinoblastoma, falta de apoio da administração hospitalar e ausência de programa para tratamento do retinoblastoma (infraestrutura, treinamento e equipe multidisciplinar)⁵². Embora o retinoblastoma seja o tumor intraocular mais comum em crianças, há poucos dados publicados sobre as características gerais dos pacientes diagnosticados e tratados no Brasil. A maioria dos dados são obtidos de registros de câncer de base populacional localizados, principalmente na região sudeste do país⁵⁰. Ou seja, faltam informações detalhadas e atualizadas sobre as características demográficas e clínicas de outras regiões do país.

1.13 Estratégias de enfrentamento

Uma das maneiras de aumentar as taxas de sobrevivência e a preservação ocular é a identificação dos fatores que influenciam a trajetória do paciente e que resultam em aumento

de tempo para o diagnóstico e tratamento, para que possam ser implementadas melhorias direcionadas à doença, de forma nacional e multidisciplinar. A globalização pode ser utilizada para explorar os recursos nacionais e internacionais e ampliar os cuidados com o retinoblastoma, incluindo a capacitação humana, aquisição de equipamentos, medicamentos e o fortalecimento de uma equipe multidisciplinar de cuidados, através, por exemplo, da telemedicina e de cooperação entre os centros¹⁶.

Os programas de cooperação ligam os centros de países com mais e menos recursos, bem como realizam intervenções como campanhas de conscientização pública para profissionais de saúde quando há necessidade de promover ações em nível nacional e global. Em um câncer curável raro, como o retinoblastoma, com um número finito de pacientes em todo o mundo, esse tipo de ação torna-se viável⁴⁹.

Na Jordânia, o programa de educação associado à telemedicina realizou consultas entre oncologistas pediátricos locais, oftalmologistas e profissionais nos Estados Unidos. Nesse sentido, a educação dos profissionais de saúde locais e o estabelecimento de clínicas oftalmológicas satélites, é fundamental para fortalecer os programas nacionais de referência, resultando em melhoria na taxa de preservação ocular de 4% antes do programa para 61%. A taxa de mortalidade em 2002 antes do programa foi de 38%, reduzindo para 5% em 2019⁴⁴.

Outro exemplo de intervenção bem-sucedida ocorreu em Honduras em 2007, onde um programa de educação em retinoblastoma foi vinculado a uma campanha nacional de vacinação resultando na redução da prevalência de doenças extraoculares. Após a utilização de *posters* e panfletos, foi observada uma redução da prevalência de doença extraocular de 73% antes da campanha para 35% após a campanha⁵³.

Na atenção primária, incorporar a saúde ocular infantil nos serviços é essencial. A imunização pré-natal e as clínicas de puericultura oferecem boas oportunidades para campanhas de conscientização, detecção precoce e encaminhamento para um centro de referência em retinoblastoma. Uso de cartazes informativos, entrevista de cuidadores e exame do reflexo vermelho, que indicam a leucocoria devem ser encaminhados para avaliação¹⁶.

Informações adequadas sobre a doença do filho e explicações sobre a importância de aderir ao tratamento médico adequado, sem demora, devem ser oferecidas aos pais e suas

famílias. O uso de folhetos, programas de TV nacionais ou centros de saúde locais podem fornecer informações gerais sobre a doença. Além disso, as equipes devem ajudar as famílias no transporte para o hospital e fornecer alojamento no local durante o tratamento de seus filhos⁵⁴.

Considerando que o retinoblastoma é raro e curável, com aproximadamente 8.000 novos pacientes anualmente em todo o mundo, tais ações são viáveis para elevar as taxas de cura⁴⁸. A Iniciativa Global para o Câncer Infantil da Organização Mundial da Saúde visa aumentar a sobrevivência para os principais cânceres infantis, incluindo retinoblastoma, para 60% até o ano 2030, ajudando os sistemas de saúde em LMICs a integrar o câncer infantil em suas estratégias nacionais e melhorar sua capacidade de diagnosticar e fornecer tratamento curativo^{37,47}.

1.13.1 O teste do reflexo vermelho

Uma estratégia importante para a detecção precoce do retinoblastoma em crianças é a realização do teste do reflexo vermelho. Este exame tem como objetivo o rastreamento de crianças assintomáticas, tanto nas maternidades quanto em consultas regulares de puericultura.

O teste do reflexo vermelho (TRV), também conhecido como "Teste do Olhinho", é um exame simples, rápido, indolor e de baixo custo, destinado à detecção precoce de problemas oculares que comprometem a transparência dos meios oculares e podem impedir o desenvolvimento visual cortical. Apesar de ser um exame de fácil execução e baixo custo, enfrenta obstáculos, como a falta de profissionais capacitados (médicos e enfermeiros) e de material para sua realização⁵⁵.

O teste deve ser realizado em um ambiente com pouca iluminação (em penumbra), utilizando um oftalmoscópio direto (um equipamento portátil, de baixo custo e fácil manuseio). O examinador deve posicionar o oftalmoscópio a uma distância aproximada de 50 cm a um metro dos olhos da criança e a luz projetada ao atravessar as estruturas transparentes, atinge a retina e se reflete, resultando no reflexo vermelho observado nas

pupilas. Este reflexo ocorre devido à vasculatura da retina e coroide, bem como o epitélio pigmentário⁵⁵.

As principais causas de um TRV alterado incluem catarata congênita, glaucoma congênito, retinoblastoma, leucoma, inflamações intraoculares da retina e vítreo, retinopatia da prematuridade, descolamento de retina, vascularização fetal persistente e hemorragia vítrea⁵⁵.

Em 2017, a Comissão de Seguridade Social e Família aprovou o Projeto de Lei n.º 4.090/2015, que torna obrigatória a realização do TRV em recém-nascidos em todos os hospitais e maternidades, visando o rastreamento de doenças oculares nas primeiras 48 horas de vida ou antes da alta hospitalar. Caso seja detectada alguma alteração, o neonato deve ser encaminhado ao oftalmologista em até 30 dias. Desde 2010, o TRV é um exame obrigatoriamente custeado pelos planos de saúde, conforme determinação da Agência Nacional de Saúde Suplementar⁵⁶.

A Sociedade Brasileira de Oftalmologia e o Ministério da Saúde recomendam que sejam realizados pelo menos três TRVs ao ano até os três anos de vida⁵⁵. Infelizmente, a obrigatoriedade se aplica apenas ao nascimento, e a apenas recomendação de sua realização em consultas de puericultura resulta na sua execução de forma precária ou inexistente na atenção primária à saúde, muitas vezes passando despercebido durante as consultas no Brasil.

1.14 A aliança AMARTE

A Aliança AMARTE é uma rede colaborativa de unidades de oncologia pediátrica de diferentes regiões do Brasil, com o propósito de melhorar o acesso e a qualidade do tratamento para a população oncológica pediátrica com objetivo de aumentar as taxas de cura e sobrevida desses pacientes em todo o país. Desde 2014, por iniciativa do Hospital do Câncer de Barretos, são realizadas reuniões semanais virtuais para discutir diagnóstico, tratamentos e caminhos para a cura de crianças com câncer. Inicialmente, estas reuniões contaram também com a participação dos serviços de oncologia pediátrica de Belo Horizonte, Brasília,

Campo Grande, Curitiba e São José dos Campos. Como decorrência desta experiência bem-sucedida, mostrou-se oportuna a ideia de formalizar esta cooperação, visando a expansão do escopo da cooperação e a participação de novos serviços.

Assim, para denominar a aliança entre estes serviços oncológicos, concretizada nestas reuniões semanais, nasceu o acrônimo AMARTE - (Apoio Maior Aumentando Recursos e Treinamento Especializado). A Fundação Pio XII, mantenedora do Hospital Infantojuvenil do Hospital do Câncer de Barretos, por meio de cooperação técnico-científica com o *St Jude Children's Research Hospital*, Memphis, EUA formalizou uma parceria em abril de 2019 acordando em ampliar as ações do Hospital Infantojuvenil de Barretos para a melhoria nas taxas de cura no Brasil e, também, a expansão do acesso ao conhecimento na área oncológica pediátrica, criando uma aliança com outros centros brasileiros.

Algumas instituições com tradição em oncologia pediátrica foram convidadas para iniciar esta aliança, sendo que o critério adotado foi a participação nas reuniões virtuais que vinham ocorrendo desde 2014. Outro critério foi convidar os serviços que já mantinham algum grau de relacionamento com o Hospital Infantojuvenil de Barretos. Ao mesmo tempo pensou-se em incluir centros que, em conjunto, representassem uma das 5 regiões do Brasil. Criou-se, desta forma, a Aliança AMARTE com 13 serviços, além do Hospital Infantojuvenil de Barretos.

Nos dias 26 e 27 de agosto de 2019, membros destes 13 serviços de oncologia pediátrica estiveram, em Barretos, em um encontro presencial, em que participaram os representantes do Programa Aliança Global St Jude. Na ocasião, houve a oportunidade de compartilhar o perfil e as competências instaladas de cada um dos serviços. Em conjunto, sob a liderança do Hospital Infantojuvenil de Barretos, os representantes destes serviços definiram os primeiros passos para a criação formal da Aliança e o início desta rede colaborativa.

Os objetivos da Aliança Amarte são definidos dentro de quatro pilares estratégicos:

1º Pilar - Equalizar Diagnósticos: disseminando, de forma colaborativa, as melhores práticas com base nas evidências científicas, para aprimorar a atenção em saúde de crianças e adolescentes com câncer mediante padronização de critérios diagnósticos; compartilhando tecnologias, processos, serviços e produtos que possam contribuir para a equalização do diagnóstico.

2º Pilar - Padronizar Tratamento: desenvolvendo ações que levem à inovação do modelo de gestão assistencial, visando a construção de diretrizes e protocolos clínicos baseados na melhor evidência científica disponível, aprimorando a qualidade da assistência e a segurança do paciente; além de desenvolver ações de formação, aprimoramento e capacitação de pessoal especializado na atenção pediátrica oncológica.

3º Pilar - Estudos Epidemiológicos e de Sobrevida: mantendo um banco de dados que permita o rastreamento do paciente com indicadores demográficos, de diagnóstico, estadiamento, tratamento e acompanhamento, dentre outros, que possam mensurar a qualidade da assistência.

4º Pilar - Desenvolvimento Científico e Inovação: incentivando e/ou promovendo o desenvolvimento de pesquisa, visando a geração de novos conhecimentos e a translação para a assistência.

Após a assinatura do contrato entre cada centro e a instituição proponente (Fundação Pio XII em Barretos), que aconteceu em agosto de 2020, foram criados 6 subcomitês, 5 grupos de trabalho e 5 Grupos de estudos. Os participantes destes grupos realizaram mais de 250 reuniões envolvendo mais de 300 profissionais buscando atingir os objetivos da Aliança AMARTE.

Em agosto de 2022 aconteceu a renovação de um novo ciclo, novas instituições tiveram a oportunidade de fazer parte da Aliança AMARTE e as já existentes tiveram oportunidade de renovar seu contrato. Após o mês de agosto, definiu-se 12 novos centros além dos 13 centros que renovaram seus contratos. Hoje, um total de 30 centros do país, de todas as regiões, estão trabalhando em várias frentes para alcançar os objetivos listados acima.

1.15 Cisper

A peregrinação dos pacientes pediátricos até o diagnóstico do câncer e início do seu tratamento, tem sido tema de estudo no Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos desde 2013. No início, trabalhando com um grupo de 6 alunos de iniciação científica da Faculdade de Medicina de Barretos (FACISB), um questionário foi elaborado com intenção de entender

a trajetória dos pacientes desde o início dos sintomas até chegarem em Barretos para o diagnóstico e início do tratamento. Este questionário era aplicado aos responsáveis pelas crianças e adolescentes e, quando maiores de 18 anos, os próprios pacientes respondiam ao questionário. Mesmo com a conclusão do projeto de iniciação científica, os enfermeiros do NAP (Núcleo de Apoio ao Pesquisador) assumiram essa tarefa. Com o desenvolvimento deste trabalho, foi possível observar a complexidade e o tamanho do desafio.

Verifica-se, portanto, a necessidade de atuar em várias frentes para cercar os possíveis fatores influenciadores do atraso. Nesse sentido, em 2021 foi criado o grupo de estudos Cisper (Câncer Infantil Sem Peregrinação), reunindo alunos da FACISB e de outros estados, interessados nesta linha de pesquisa como projeto de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado. Juntaram-se ao grupo outros profissionais da oncologia pediátrica e áreas afins, além de outros professores e pesquisadores, não somente da instituição, mas também de outras escolas e de diferentes estados brasileiros.

Por meio de reuniões virtuais mensais, as experiências eram compartilhadas e iniciou-se o desenvolvimento de projetos de pesquisa. O grupo ganhou uma logo, o Mamu peregrino, e em menos de 1 ano, tornou-se não somente uma equipe eclética, mas altamente motivada em entender, em nível nacional, as razões para os atrasos.

Desta comunhão de interesses e expectativas nasceu o I Encontro Cisper, que se propôs a reunir, presencialmente, alunos e orientadores, além de experientes pesquisadores que trazem o seu olhar crítico e sobretudo, construtivo, para o estudo oncológico pediátrico. Desse modo, o grupo auxilia nesse processo de catarse, desenvolvendo todo o seu potencial coletivo, e propõe estratégias que possam modificar a dura jornada destas crianças e de suas famílias em busca da cura. O projeto em tela é fruto das atividades desenvolvidas ao longo desse primeiro ano de trabalho do grupo.

2 JUSTIFICATIVA

A grande disparidade socioeconômica do Brasil pode resultar em diferentes oportunidades diagnósticas e terapêuticas para as crianças acometidas por doenças raras e ameaçadoras da vida como o retinoblastoma.

Não há, até o momento, nenhum estudo multicêntrico, prospectivo que tenha avaliado os fatores que influenciam o atraso do diagnóstico do retinoblastoma no país. Essa lacuna de conhecimento associada à oportunidade de cooperação entre grandes centros de diferentes regiões do país, que são referência no tratamento do retinoblastoma, abre espaço para o estudo em proposição.

A análise da demografia e de dados clínicos de pacientes com retinoblastoma em hospitais selecionados, com programas de retinoblastoma, ou que tratam e encaminham pacientes com a doença, permitirá identificar as lacunas existentes. Na prática, a análise fornecerá subsídios para discernir quais regiões e quais estratégias devem ser priorizadas, propor soluções para melhorar o diagnóstico, fornecer tratamento adequado e melhorar a captação do paciente na rede de saúde. Tais informações serão importantes para customizar os planos de melhoria dentro do contexto socioeconômico-cultural, considerando o custo-efetividade do tratamento e o melhor interesse para a criança, sugerindo políticas públicas de tratamento oncológico pediátrico em nível nacional.

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 Objetivo geral

- Descrever os fatores de risco relacionados ao aumento de tempo para o diagnóstico dos pacientes com retinoblastoma nas diferentes regiões do Brasil e seu impacto na morbimortalidade.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os fatores sociodemográficos e clínicos que contribuem para o aumento no tempo para o diagnóstico na rede de cuidado e seu impacto no prognóstico.
- Descrever as disparidades regionais na assistência ao paciente com retinoblastoma e se há impacto no tempo para o diagnóstico e estadiamento.
- Identificar as fragilidades da rede de saúde na transferência de cuidados do paciente até o centro de tratamento do retinoblastoma e compará-las nas regiões do Brasil.
- Realizar revisão sistemática para determinar as estratégias para melhoria do diagnóstico e acesso ao tratamento do retinoblastoma em países de baixa/média renda.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

A população do estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico recente de retinoblastoma admitidos no período de março de 2022 a janeiro de 2024 nas instituições participantes do estudo.

Critérios de inclusão

- Idade ao diagnóstico inferior a 19 anos.
- Ter sido diagnosticado com retinoblastoma há 3 meses ou menos.
- Ter sido diagnosticado em uma das instituições participantes do estudo: Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos (Barretos- SP), Hospital de Amor de Porto velho (Porto velho- RO), Hospital Santa Casa de Belo Horizonte (Belo Horizonte- MG), Hospital das Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre- RS), Hospital Infantil Albert Sabin (Fortaleza- CE), Hospital GRAACC (São Paulo- SP), Hospital Santa Izabel (Salvador- BA), Hospital da Criança de Brasília (Brasília- DF), Hospital Oswaldo Cruz (Recife- PE) e Hospital das Clínicas da USP-Ribeirão Preto (Ribeirão Preto- SP).

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo observacional de coorte multicêntrica e ambispectivo (retrospectivo e prospectivo) (Figura 4). A data limite de entrada no estudo foi 30 de janeiro de 2024.

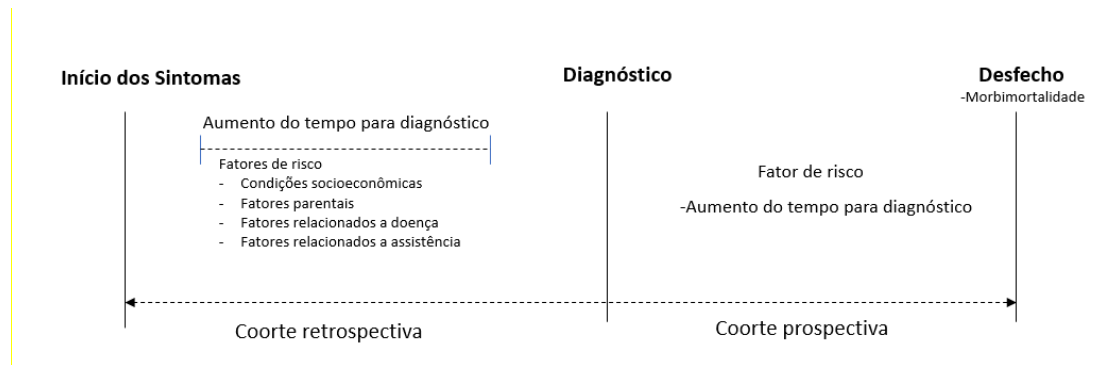


Figura 4 - Delineamento do estudo.

4.3 Instrumento e dinâmica de coleta dos dados

Em uma ficha padronizada (Anexo D) foram coletadas informações pelo pesquisador e pela equipe assistente do paciente de cada região, por meio de entrevista com os responsáveis/cuidadores do paciente, sendo também coletados dados de prontuário. No caso da presença de mais de um cuidador durante a consulta, o entrevistado foi aquele que permaneceu ou permanece mais tempo com a criança.

Inicialmente, explicou-se qual o objetivo da pesquisa para solicitar a posterior assinatura do termo de consentimento (Anexo C). Não houve diferença no procedimento de acordo com grau de instrução dos pais. A entrevista não exigiu habilidades de leitura ou escrita, em razão de todas as perguntas serem realizadas verbalmente e as respostas serem transcritas pelo próprio investigador. Os entrevistados foram questionados sobre a sequência de eventos desde o momento inicial, quando alguém notou algo diferente nos olhos da criança, até o registro. Todos os centros foram treinados para a coleta das informações. Não foi coletado termo de assentimento do paciente em razão da população em estudo ter sido de crianças menores de 5 anos.

Para minimizar o viés de memória do paciente, os cuidadores responderam ao questionário assim que as crianças foram diagnosticadas, com um prazo máximo de três meses do diagnóstico até a aplicação do questionário, não sendo coletados dados de pacientes com mais de três meses de diagnóstico da doença.

O questionário foi desenvolvido por um período de 8 meses, baseado em uma extensa revisão da literatura sobre a apresentação do retinoblastoma, fatores de risco, diagnóstico e

complicações. Foi utilizado como base o questionário já existente e pertencente a um estudo desenvolvido, em 2004, no Hospital do Câncer de Barretos intitulado “Diagnóstico Tardio em Oncologia Pediátrica”, sendo acrescentados itens específicos referentes a este presente estudo. O questionário foi revisado por três pesquisadores (2 oncologistas pediátricos e um epidemiologista) para avaliar a sua adequação, relevância e clareza de todos os itens. Além disso, foi realizado um estudo piloto com 3 participantes para confirmar a clareza e a compreensibilidade do questionário antes de distribuí-lo em maior escala.

O questionário possui 73 itens, dividido em 6 seções principais. A primeira sessão contém dados de identificação do paciente; a segunda sessão, dados socioeconômicos do responsável; a terceira sessão possui questões referentes ao início dos sintomas; a quarta sessão informações referentes à primeira consulta, após o início do sintoma; a quinta sessão diz respeito ao atendimento no centro de referência; e por último, na sexta sessão, serão coletadas informações do prontuário referentes ao diagnóstico, estadiamento tumoral, tratamento realizado e *status* do paciente.

4.3.1 Variáveis estudadas

4.3.1.1 Variáveis sociodemográficas

Para avaliar o impacto socioeconômico no tempo para o diagnóstico foram questionados dados referentes ao gênero, cor da pele, religião, história familiar de retinoblastoma ou outra neoplasia, naturalidade, cidade de origem, região brasileira, instituição de registro na pesquisa, escolaridade dos pais/cuidadores, profissão, se o cuidador é responsável por cuidar de outras pessoas em casa (número de vulneráveis: idosos e crianças em domicílio), a renda familiar em salários mínimos, o local da residência (categorizada em urbana ou rural), distância da residência de grandes centros (número de horas de tempo de trânsito entre casa e hospital), presença no domicílio de saneamento básico, água encanada, coleta de lixo, automóvel próprio, banheiro exclusivo, televisão, geladeira, máquina de lavar roupa, telefone celular e acesso à internet.

Para algumas variáveis foi necessário o agrupamento por categorias ou faixas visando possibilitar uma melhor análise estatística. A escolaridade dos pais foi agrupada em três segmentos: baixa escolaridade (analfabetos, ensino fundamental incompleto ou ensino fundamental completo); média escolaridade (ensino médio incompleto ou completo) e alta escolaridade (nível superior incompleto, completo ou pós-graduação). A renda familiar média foi agrupada em faixas de ganho mensal como: baixa renda familiar (até 1 salário mínimo), média renda familiar (de 1 a 2 salários mínimos) e alta renda familiar (mais de 3 salários mínimos).

Para a avaliação das distâncias entre as cidades foi utilizado o *Google Maps*. Para pacientes provenientes da mesma cidade, foi considerada uma distância de zero quilômetros.

4.3.1.2 Variáveis relacionadas com o tempo até o diagnóstico e início do tratamento do retinoblastoma

Foram calculados os seguintes tempos (em dias) a partir das datas do primeiro sinal e sintoma, da primeira consulta, da admissão no centro de referência, do diagnóstico e do início do tratamento (Figura 5):

- 1) Tempo para primeira consulta: data da primeira consulta - data do primeiro sinal e sintoma.
- 2) Tempo para o diagnóstico: data do diagnóstico - data do primeiro sinal e sintoma.
- 3) Tempo para início do tratamento: data do início do tratamento - data do diagnóstico.
- 4) Tempo de investigação: tempo entre diagnóstico - tempo de chegada ao centro de referência.
- 5) Tempo do médico: tempo da chegada no centro terciário - tempo da primeira consulta.

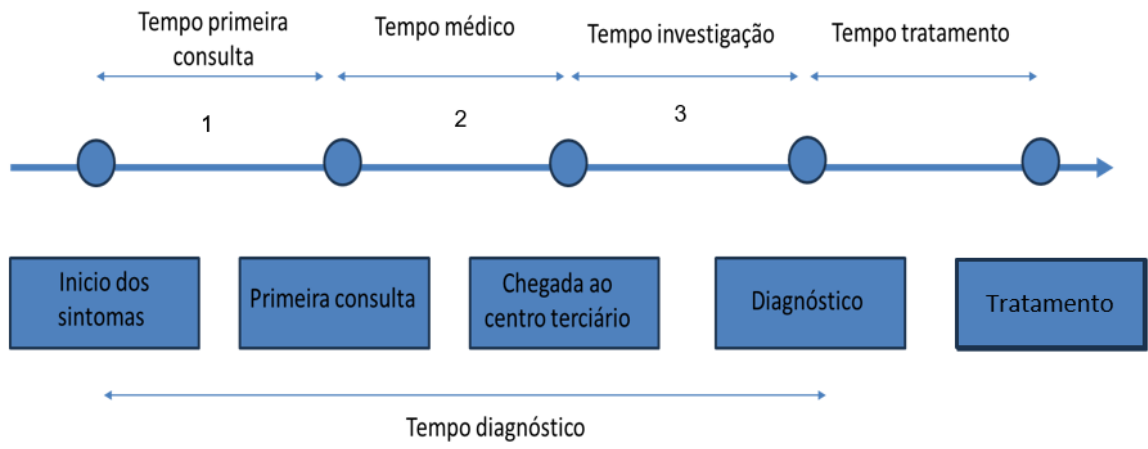


Figura 5 - Definições de variáveis de tempo associadas ao atraso no diagnóstico e tratamento.

Para a análise do tempo até o diagnóstico é importante ressaltar que a data do diagnóstico foi considerada como a data da realização do fundo de olho sob narcose ou a data do US ocular juntamente com a ressonância magnética das órbitas. Esse tempo foi agrupado em dois subgrupos: tempo para diagnóstico menor que 90 dias e maior que 90 dias, e tempo para diagnóstico menor que 180 dias e maior que 180 dias. Primeiramente, foi estabelecido o ponto de corte de 90 dias, baseado na literatura que aponta que esse é o tempo médio de queixa dos pacientes com doença intraocular³⁵. A segunda estratificação de 180 dias foi utilizada com base nos estudos de Chantada et al.³⁵ e Rodrigues et al.¹⁴ que observaram o impacto do atraso para doença avançada quando o tempo de queixa foi maior que 180 dias.

Para avaliar o tempo transcorrido até o diagnóstico, na sessão três, foi questionado o número de dias que o responsável levou para perceber que algo estava diferente com a criança, os primeiros sintomas percebidos e, após a percepção, quanto tempo ele levou para procurar o primeiro atendimento.

Para avaliar os fatores relacionados com a rede de saúde, foram investigados o número de testes do reflexo vermelho realizados até os dois anos de idade e o número de consultas de puericultura realizadas por um pediatra. É importante ressaltar que, também foi documentado o chamado “diagnóstico acidental”, como o que ocorre ao tirar uma foto com *flash* sem intenção ou durante avaliação médica de rotina.

Na seção quatro da ficha foram avaliados os fatores associados ao sistema de saúde após a percepção do primeiro sintoma/sinal e, principalmente, o caminho que o paciente percorreu na rede até o diagnóstico. Nessa sessão, foi solicitado que os entrevistados informassem o tempo gasto para a marcação da primeira consulta, o tempo entre o primeiro contato com o médico até o diagnóstico, o número de encaminhamentos, se foi realizado algum diagnóstico preliminar, quantos médicos foram consultados para esse diagnóstico e se foi feito algum outro tratamento antes de chegar ao centro de referência.

Na sessão cinco foi avaliado o tempo entre o diagnóstico até a chegada em um centro de referência em tratamento do retinoblastoma, se o diagnóstico foi realizado em outro centro ou apenas no centro terciário, qual foi o exame que levou ao diagnóstico, quais foram as dificuldades da chegada do paciente no local e o tempo transcorrido até o início do tratamento.

4.3.1.3 Variáveis clínicas coletadas do prontuário do paciente

Na última sessão foram coletados dados para avaliar o estadiamento tumoral, sendo utilizada a Classificação Internacional de Retinoblastoma Intraocular²¹. Ela é composta por cinco grupos (A, B, C, D, E) em ordem decrescente de prognóstico, o qual é determinado para cada olho afetado pelo oftalmologista, utilizando o oftalmoscópio indireto ou o videooftalmoscópio (Retcam). Essa classificação leva em conta o tamanho dos tumores, sua proximidade da mácula e do nervo óptico, o grau de semeadura, a importância do descolamento de retina e, finalmente, complicações tardias. Para os tumores extraoculares foi utilizado o estadiamento de acordo com o Sistema Internacional de Estadiamento (ISS)²². Nos casos de tumores bilaterais, o olho com o maior acometimento foi utilizado como parâmetro para a avaliação da associação entre o tempo para diagnóstico e a gravidade da doença na apresentação.

As informações sobre o tipo e finalidade de tratamento primário também foram coletadas, assim como se houve abandono do tratamento ou perda de seguimento. De acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica, o abandono do tratamento foi definido como a falha em iniciar ou continuar o tratamento curativo programado, durante 4 ou mais semanas consecutivas⁵⁷. Foi definido como perda de seguimento quando duas consultas médicas forem perdidas.

Para avaliar o impacto do tempo até o diagnóstico no prognóstico, o tempo de seguimento de cada paciente foi medido a partir da inclusão do paciente no estudo até a data da última coleta de dados. Para estimar a sobrevida global (SG) foi considerada a data do último contato com o paciente no momento do encerramento do estudo, data do óbito ou perda do seguimento. Para a análise da sobrevida livre de eventos (SLE) foram consideradas a primeira recorrência do tumor, óbito, abandono do tratamento e necessidade de enucleação.

4.4 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados no *software* REDCap⁵⁸.

A casuística foi descrita por frequências absolutas e relativas, média, desvio padrão, mediana e valores mínimos e máximos.

Para avaliação dos tempos para a primeira consulta, tempos para diagnóstico, tempo de investigação, tempo do médico e tempo de tratamento, foram realizadas estatísticas descritivas dos tempos contemplando-se o número de informações disponíveis, mínimo, máximo, média, desvio-padrão (dp), mediana, e foram apresentados por Instituição.

Os tempos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Como não apresentaram distribuição normal, na avaliação da composição do tempo diagnóstico em porcentagem foram consideradas as medianas dos tempos até a primeira consulta, de investigação e médico; e realizada a distribuição percentual dessas medianas em relação à soma das medianas.

Ademais, alguns centros apresentaram tempo negativo de investigação pelo fato de alguns pacientes terem sido diagnosticados antes de chegar ao centro de tratamento e, nesse caso, para a composição das somas de tempo para diagnóstico foram considerados os tempos para primeira consulta e o tempo médico, pois quando eles chegaram no centro terciário já possuíam diagnóstico.

Para avaliar se houve uma associação entre a idade média do responsável e o tempo para o diagnóstico, foi utilizado o coeficiente de *Sperman*, sendo considerada associação positiva, se os valores forem próximos de 1 em valor absoluto.

Devido ao curto período de acompanhamento no presente estudo não foi possível avaliar o desfecho primário sobrevida global sendo por esse motivo avaliados os desfechos secundários tempo de diagnóstico, doença extraocular e enucleação. Ademais, ainda não foi possível também avaliar o desfecho abandono de tratamento.

Para avaliação da associação entre as variáveis e os desfechos de interesse foi utilizado modelo logístico binário, sendo os resultados apresentados por *odds ratio* (OR), considerando o intervalo de 95% de confiança (IC 95%).

Para o modelo logístico multivariado foram utilizadas variáveis com valor $p < 0,20$ durante a avaliação univariada para os desfechos doença extraocular considerando como variáveis dependentes categóricas o tempo para diagnóstico > 90 dias e o tempo para diagnóstico >180 dias. Para evitar o efeito de colinearidade, que seria um viés de confusão, a

variável idade média ao diagnóstico estratificada entre tumores unilaterais e bilaterais foi excluída pois são altamente correlacionadas com a idade média ao diagnóstico da casuística de forma geral.

Para a análise da SLE considerando o desfecho enucleação foram utilizadas as curvas de Kaplan Mayer (variáveis qualitativas) e de regressão de Cox (variáveis qualitativas e quantitativas), avaliando as variáveis de forma univariada. Para as variáveis com $p < 0,05$, foi utilizado o modelo de Cox multivariado, sendo os resultados apresentados por *risk ratio* (RR), considerando o intervalo de 95% de confiança (IC 95%).

Os pacientes que não tiveram esses eventos foram censurados ao final do estudo ou perda de seguimento.

As análises foram realizadas no programa SPSS versão 28.0.1 e foi considerada estatisticamente significativa a probabilidade de erro alfa menor ou igual a 0,05.

4.5 Questões éticas

Os pacientes, seus responsáveis e o médico assistente foram informados a respeito dos objetivos da pesquisa pelo pesquisador. Foi solicitado que os cuidadores, caso concordem em participar da realização do questionário e do fornecimento de dados clínicos e demográficos, assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido por escrito (TCLE) (Anexo C). Todas as análises foram realizadas respeitando-se o sigilo e a proteção dos dados pessoais.

O projeto faz parte do projeto guarda-chuva intitulado “Diagnóstico Tardio em Oncologia Pediátrica”, que já foi aprovado pelo Comitê de Ética sob o número 38702114.6.0000.5437.

4.6 Metodologia da revisão sistemática

4.6.1 Registro do protocolo

Uma revisão sistemática abrangente da literatura foi realizada para mapear o escopo, a qualidade e a eficácia das intervenções com o objetivo de identificar estratégias que possam contribuir para reduzir o tempo até o diagnóstico e o acesso ao tratamento do retinoblastoma nos países de média e baixa renda. O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD42023403511) e as diretrizes de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) foram seguidas⁵⁹.

4.6.2 Seleção dos estudos

As buscas no Pubmed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), Scielo e Scopus foram concluídas em março de 2023 e não houve restrição de ano, nem idioma da publicação. Utilizamos duas linhas de busca: 1) retinoblastoma E países em desenvolvimento E diagnóstico; 2) retinoblastoma E países em desenvolvimento E acessibilidade aos serviços de saúde. Também foram realizadas buscas no *Google Scholar* por literatura cinzenta. Todas as buscas, triagem de títulos e resumos, avaliação de texto completo e extração de dados foram realizadas por dois autores independentes (BSR e KAFA). Quaisquer divergências foram resolvidas por consenso.

4.6.3 Critérios de inclusão

Foram selecionados estudos de intervenção ou observacionais que descrevem os efeitos de estratégias para melhorar o diagnóstico ou o acesso ao tratamento do retinoblastoma realizados em países de baixa e média renda. Foram elegíveis para inclusão estudos quantitativos ou qualitativos, resumos, trabalhos de conferências, relatórios e teses ou dissertações. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou data de publicação.

4.6.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos de revisão, trechos de livros e artigos de opinião editorial. Quando havia vários estudos disponíveis na mesma instituição com séries históricas abrangendo o tempo, selecionamos aquele com maior número de pacientes. Além disso, foram excluídos artigos que relatam intervenções realizadas em países de alta renda.

4.6.5 Coleta e análise de dados

Utilizou-se o formulário de extração de dados para determinar dados relevantes de cada estudo, incluindo local e desenho do estudo, população, intervenção, comparações feitas e resultados. Os estudos foram categorizados com base no tipo de intervenção: estratégias de vigilância, parceria internacional, telemedicina, educação, assistência pública e aconselhamento genético. Uma tabela resumo foi montada para descrever os resultados. A heterogeneidade de desenhos, tipos de intervenções e resultados impediu a síntese quantitativa.

4.6.6 Avaliação de qualidade

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos, foram utilizados os instrumentos de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs^{60,61}. Ambos os revisores (B.S.R. e K.A.F.A.) avaliaram independentemente a qualidade de todos os estudos, utilizando um formulário específico adaptado para cada desenho de estudo: coorte, série de casos e transversal. Quaisquer discrepâncias foram discutidas e resolvidas por consenso. Quatro artigos foram excluídos da análise: Joseph et al. 2006⁶², por se tratar de uma proposta de modelo diagnóstico, e Chantada et al. 2016⁶³, Wilimas et al. 2009⁶⁴ e Howard et al. 2018⁶⁵, que são estudos de políticas públicas. No total, 17 estudos foram submetidos à análise. Em relação à qualidade do estudo, os artigos incluídos foram categorizados como "alta", "moderada" e "baixa", com base na porcentagem de respostas "sim" nos domínios: 70% ou mais, 50-69% e 0-49%, respectivamente.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização clínica e sociodemográfica da casuística

A casuística do estudo foi composta por 90 pacientes, sendo 51% do sexo masculino e 49% do feminino. A idade dos pacientes ao diagnóstico variou de 1 mês a 87 meses, com média de $23,0 \pm 19$ meses e mediana de 18 meses. Ao estratificar a idade média de acordo com a lateralidade, os pacientes com retinoblastoma unilateral tiveram idade média ao diagnóstico de $27,0 \pm 19$ meses com mediana de 21 meses, e os pacientes com retinoblastoma bilateral tiveram idade média ao diagnóstico de 15 ± 15 meses com mediana de 11 meses. Em relação à idade média discriminada por sexo, os pacientes do sexo masculino apresentaram uma idade média de $27,09 \pm 21,6$ meses, com mediana de aproximadamente 22 meses, enquanto os pacientes do sexo feminino apresentaram uma idade média de $17,80 \pm 15,0$ meses, com mediana de aproximadamente 13 meses. A maior parte dos pacientes tinham cor de pele parda (47,8%) e cerca de 45% das famílias relataram como religião a protestante.

Em relação à escolaridade, 52,8% dos pais e 61,1% das mães tinham nível médio completo ou incompleto. A análise de renda familiar evidenciou cerca de 32% de famílias com baixa renda (até 1 salário mínimo), 34% das famílias com média renda (2 a 3 salários mínimos) e 33,3% (> 3 salários mínimos) das famílias com alta renda.

Em relação à procedência dos pacientes, 44% da população estudada era da região Sudeste, seguido por 18,9% da região Nordeste. Cerca de 85% moravam em zona urbana e 15% em zona rural.

Estatísticas descritivas da caracterização sociodemográfica da população estudada estão demonstradas na Tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização sociodemográfica dos pacientes diagnosticados com retinoblastoma.

Variáveis	N válido	N (%)
Sexo do paciente	90	
<i>Masculino</i>		46 (51,0%)
<i>Feminino</i>		44 (49,0%)
Idade média ao diagnóstico (meses)	90	23,0 ± 19,0 [18,00]
Idade média ao diagnóstico (meses)		
<i>Unilateral</i>		27,0 ± 19,0 [21,00]
<i>Bilateral</i>		15,0 ± 15,0 [11,00]
Idade média ao diagnóstico		
<i>Masculino</i>		27,09 ± 21,6 [22,50]
<i>Feminino</i>		17,80 ± 15,0 [13,88]
Número de vulneráveis na residência	90	1,90 ± 1,15 [2,00]
Cor do paciente	90	
<i>Amarelo</i>		6 (6,7%)
<i>Branco</i>		38 (42,2%)
<i>Indígena</i>		1 (1,1%)
<i>Negro</i>		2 (2,2%)
<i>Pardo</i>		43 (47,8%)
Escolaridade do pai ⁺	90	
<i>Baixa</i>		25 (28,1)
<i>Média</i>		47 (52,8%)
<i>Alta</i>		17 (19,1%)

(continua na próxima página...)

Tabela 3 (continuação) - Caracterização sociodemográfica dos pacientes diagnosticados com retinoblastoma.

Variáveis	N válido	N (%)
Escolaridade da mãe ⁺	90	
<i>Baixa</i>		11 (12,2%)
<i>Média</i>		55 (61,1%)
<i>Alta</i>		24 (26,7%)
Renda familiar [#]	90	
<i>Baixa</i>		29 (32,2%)
<i>Média</i>		31 (34,4%)
<i>Alta</i>		30 (33,3%)
Região	90	
<i>Norte</i>		12 (13,3%)
<i>Nordeste</i>		17 (18,9%)
<i>Centro-oeste</i>		9 (10,0%)
<i>Sudeste</i>		40 (44,4%)
<i>Sul</i>		12 (13,3%)
Religião	90	
<i>Protestante</i>		41 (45,6%)
<i>Católica</i>		36 (40,0%)
<i>Outras</i>		13 (14,4%)
Residência	90	
<i>Urbana</i>		77 (85,6%)
<i>Rural</i>		13(14,4%)

Variáveis numéricas: Média \pm desvio padrão [mediana].

+ Escolaridade: baixa escolaridade (analfabetos, ensino fundamental incompleto ou ensino fundamental completo); média escolaridade (ensino médio incompleto ou completo) e alta escolaridade (nível superior incompleto, completo ou pós-graduação).

Renda: baixa renda familiar (até 1 salário mínimo), média renda familiar (de 1 a 2 salários mínimos) e alta renda familiar (mais de 3 salários mínimos).

Na Tabela 4 é possível observar a caracterização clínica da população estudada. O primeiro sintoma observado mais frequente foi a leucocoria (50%) seguido do estrabismo (24,4%), 25,6% dos pacientes apresentaram outros sintomas como hiperemia ocular, dor ocular, redução da acuidade visual e secreção ocular ou tiveram diagnóstico acidental. A maioria dos pacientes avaliados não possuíam história familiar de retinoblastoma (97%), 62% dos pacientes tinham tumor unilateral e 38% dos pacientes tinham tumores bilaterais.

A média de consultas até os dois anos de vida foi 7 (mediana 6). O primeiro atendimento foi realizado em serviço privado em 58,9% dos casos e 67,8% dos pacientes realizaram a primeira consulta médica com um oftalmologista. O número médio de profissionais que o paciente procurou até chegar ao centro terciário foi 2 (mediana 1). A instituição com maior número de pacientes registrados no estudo foi o GRAACC (54,6% da casuística), seguido pela Santa Casa de Belo Horizonte com 15,6%. O tempo médio até a primeira consulta foi de $79,00 \pm 106,00$ dias [31,00], o tempo médico foi de 75 ± 134 dias [34,00], o tempo médio até o diagnóstico foi de $156,00 \pm 168,00$ dias [101,00], o tempo médio de investigação foi de $3,0 \pm 20,00$ dias [6,00] e o tempo médio para o início do tratamento após o diagnóstico foi de $18,00 \pm 40,00$ dias [11,00]. Na Tabela 6 é possível observar a distribuição desses tempos de acordo com a instituição de origem. Quando a população estudada foi estratificada de acordo com o tempo até o diagnóstico foi possível verificar que 53,6% dos pacientes levaram mais de 90 dias até o diagnóstico, mas esse tempo foi menor que 180 dias para a maior parte da população (70,2%).

A enucleação foi indicada em cerca de 54% dos casos. No momento do encerramento do estudo, 64,4% dos pacientes estavam vivos com doença, 33,3% dos pacientes estavam vivos sem doença e ocorreram 2 óbitos por câncer. Não houve perda de seguimento dos pacientes.

Tabela 4 - Caracterização clínica da população de pacientes com retinoblastoma estudada.

Variáveis	N válido	N (%)
Primeiros sintomas	86	
<i>Leucocoria</i>		41 (50,0%)
<i>Estrabismo</i>		22 (24,4%)
<i>Outros</i> */ <i>Não apresentou sintomas</i>		23 (25,6%)
História familiar de retinoblastoma	90	
<i>Não</i>		87 (96,7%)
<i>Sim</i>		3 (3,3%)
Número médio de consultas de puericultura nos primeiros 2 anos de vida		7±6 [6]
Número médio de testes do reflexo vermelho realizados nos primeiros 2 anos de vida		1,0±1,0 [1]
Local do 1º atendimento	90	
<i>Público</i>		37 (41,1%)
<i>Privado</i>		53 (58,9%)
Especialista da 1ª consulta	90	
<i>Oftalmologista</i>		61 (67,8%)
<i>Clínico / Pediatra</i>		29 (32,2%)
Instituição de registro do paciente	90	
<i>GRAACC – SP</i>		49 (54,4%)
<i>Santa Casa – BH</i>		14 (15,6%)
<i>Hospital infanto-juvenil Barretos – SP</i>		10 (11,1%)
<i>Hospital Universitário Oswaldo Cruz – PE</i>		5 (5,6%)
<i>Hospital Santa Izabel – BA</i>		5 (5,6%)
<i>Hospital das Clínicas de Porto Alegre – RS</i>		3 (3,3%)
<i>Hospital da Criança de Brasília – DF</i>		2 (2,2%)

(continua na próxima página...)

Tabela 4 (continuação) - Caracterização clínica da população de pacientes com retinoblastoma estudada.

Variáveis	N válido	N (%)
Lateralidade	90	
<i>Unilateral</i>		56 (62,2%)
<i>Bilateral</i>		34 (37,8%)
Realizado tratamento de enucleação ao diagnóstico	89	
<i>Não</i>		41 (46,1%)
<i>Sim</i>		48 (53,9%)
Estadiamento	89	
<i>Intraocular</i>		72 (80,0%)
<i>Extraocular</i>		17 (20,0%)
Tempo até a primeira consulta (dias)	86	79,00 ± 106,00 [31,00]
Tempo de investigação (dias)	88	3,0 ± 20,00 [6,00]
Tempo até o diagnóstico (dias)	86	156,00 ± 168,00 [101,00]
Tempo até o início do tratamento após o diagnóstico (dias)	90	18,00 ± 40,00 [11,00]
Tempo do médico	90	75,00 ± 134 [34,00]
Tempo até o diagnóstico	84	
<i>< 90 dias</i>		39 (46,4%)
<i>> 90 dias</i>		45(53,6%)
Tempo até o diagnóstico	84	
<i>< 180 dias</i>		59 (70,2%)
<i>> 180 dias</i>		25 (29,8%)
Número de profissionais consultados até chegar ao centro de referência em retinoblastoma	66	2,0 ± 2,0 [1,00]
Condição do paciente ao encerramento do estudo	90	
<i>Vivo sem doença</i>		30 (33,3%)
<i>Vivo com doença</i>		58 (64,4%)
<i>Óbito por câncer</i>		2 (2,2%)

Variáveis numéricas: Média ± desvio padrão [mediana].

*Outros sintomas: hiperemia ocular, dor ocular, redução da acuidade visual e secreção ocular.

5.2 Estadiamento tumoral de acordo com o olho com doença mais avançada

Das 90 crianças avaliadas, 80% tinham tumor intraocular e 20% tinham tumor extraocular. É possível observar que 80% dos pacientes apresentavam doença localizada (estádio intraocular), 13,5% doença avançada (estádio extraocular II e III) e 5,6% doença metastática (estádio extraocular IV). No entanto, quase metade dos pacientes com tumor intraocular apresentavam o estágio E, o mais avançado da doença (48,3%). Na Tabela 5 é apresentada a percentagem de estadiamento inicial dos pacientes de acordo com o olho da doença mais avançada.

Tabela 5 - Estadiamento inicial do retinoblastoma de acordo com o olho com doença mais avançada.

Estadiamento	N	N (%)
Intraocular B	4	4,5%
Intraocular C	8	9%
Intraocular D	17	19,1%
Intraocular E	43	48,3%
Extraocular II	9	10,1%
Extraocular III	3	3,4%
Extraocular IV a	2	2,2%
Extraocular IV b	3	3,4%
Total	90	100%

5.3 Avaliação dos tempos médios no percurso do paciente até o diagnóstico e início do tratamento, de acordo com o estágio da doença e instituição de origem do paciente.

Na Tabela 6 é possível observar a estratificação dos tempos médios até a primeira consulta, tempo do médico para encaminhar ao centro de referência, tempo até o diagnóstico, tempo para investigação do diagnóstico e tempo para início do tratamento após o diagnóstico de acordo com a instituição de origem.

É importante destacar que, em algumas instituições, os pacientes realizam o diagnóstico antes de chegar ao centro terciário de tratamento e, por esse motivo, o tempo de investigação apresentou valores negativos.

Ademais, foi determinada a porcentagem que os tempos para a primeira consulta, tempo médico e tempo de investigação representaram no tempo total para diagnóstico de acordo com a instituição como mostram a Figuras 6 e a Tabela 7. Como os tempos não apresentaram uma distribuição normal, na avaliação de composição do tempo de diagnóstico foram consideradas as medianas e foi realizada a distribuição percentual das medianas de tempo em relação à soma delas.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o Hospital da Criança de Brasília apresentaram, respectivamente, 79% e 92% do tempo para o diagnóstico associado ao tempo médico, já os hospitais Oswaldo Cruz em Recife e Santa Isabel na Bahia apresentaram 75% e 62% respectivamente do tempo total associado ao tempo para primeira consulta.

Ao analisarmos o número de pacientes que chegaram ao centro com doença extraocular, pode-se observar que 10% dos pacientes do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, 100% das crianças do Hospital da Criança de Brasília, 75% dos casos do Hospital Santa Isabel da Bahia, 22% das crianças do Hospital GRAACC e 66% do Hospital das Clínicas de Porto Alegre tinham doença extraocular. Nenhum paciente dos hospitais: Santa Casa de Belo Horizonte, USP - Ribeirão Preto e Hospital Oswaldo Cruz tinham doença extraocular.

Tabela 6 -Tempo médio (em dias) até a primeira consulta, tempo do médico, tempo até o diagnóstico, tempo de investigação diagnóstica e até o início do tratamento após o diagnóstico e número de pacientes com doença extraocular ao diagnóstico segundo a instituição de registro dos pacientes com diagnóstico de retinoblastoma.

Variáveis	Tempo para 1º consulta Dias ± IC [mediana]	Tempo médico Dias ± IC [mediana]	Tempo diagnóstico Dias ± IC [mediana]	Tempo investigação Dias ± IC [mediana]	Tempo tratamento Dias ± IC [mediana]	Doença extraocular
Instituição de origem						
<i>Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos</i>	39 ± 57 [23,00]	110 ± 226 [24,00]	169 ± 237 [85,00]	2 ± 18 [6,00]	23 ± 17 [17,00]	1/10
<i>Hospital da Criança de Brasília</i>	15 ± 20 [15,00]	404 ± 553 [404,00]	435 ± 568 [435,00]	16 ± 15 [16,00]	21 ± 13 [21,00]	2/2
<i>Santa Casa de Belo Horizonte</i>	105 ± 161 [21,00]	53 ± 62 [23,00]	140 ± 167 [86,00]	6 ± 4 [6]	15 ± 14 [11,00]	0/14
<i>Hospital Santa Izabel</i>	210 ± 90 [176,00]	94 ± 82 [104,00]	255 ± 135 [200,00]	-49 ± 49 [50,00]	34 ± 26 [23,00]	3/4
<i>GRAACC</i>	69 ± 93 [29,00]	59 ± 94 [35,00]	136 ± 143 [95,00]	7 ± 13 [9,00]	19 ± 52 [10,00]	11/49
<i>HC- Porto Alegre</i>	76 ± 107 [31,00]	149 ± 87[132,00]	233 ± 84 [272,00]	7 ± 7 [4,00]	9 ± 11 [4,00]	2/3
<i>USP- Ribeirão Preto</i>	21 ± 8 [21,00]	22 ± 19 [22,00]	43 ± 11 [43,00]	0 ± 0 [0,00]	3 ± 4 [3,00]	0/2
<i>Hospital Oswaldo Cruz</i>	87 ± 84 [76,00]	69 ± 110 [25,00]	157 ± 115 [99,00]	0 ± 3 [0,00]	8 ± 5 [8,00]	0/5

Variáveis numéricas: Média ± desvio padrão [mediana].

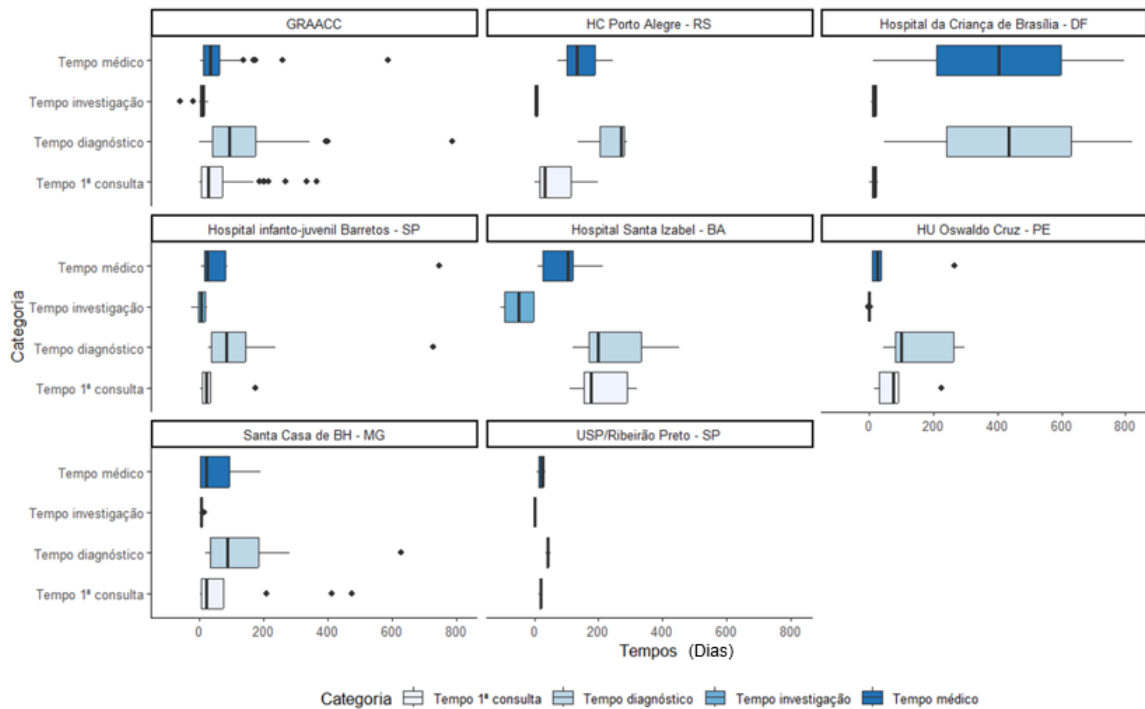


Figura 6 - Boxplots dos tempos (dias) até a 1ª consulta, de investigação, médico e de diagnóstico do retinoblastoma segundo Instituição.

Tabela 7 - Composição em porcentagem do tempo de diagnóstico (dias) do retinoblastoma segundo distribuição percentual das medianas de cada um dos tempos por Instituição.

Instituição	Tempo 1ª consulta	Tempo médico	Tempo investigação
GRAACC	39,73%	47,95%	12,33%
HC Porto Alegre – RS	18,56%	79,04%	2,4%
HU Oswaldo Cruz – PE	75,25%	24,75%	0%
Hospital Santa Izabel – BA	62,86%	37,14%	0%
Hospital da Criança de Brasília – DF	3,45%	92,98%	3,57%

(continua na próxima página...)

Tabela 7 (continuação) - Composição em porcentagem do tempo de diagnóstico (dias) do retinoblastoma segundo distribuição percentual das medianas de cada um dos tempos por Instituição.

Instituição	Tempo 1ª consulta	Tempo médico	Tempo investigação
<i>Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos- SP</i>	43,27%	45,19%	11,54%
<i>Santa Casa de BH – MG</i>	42,42%	45,45%	12,12%
<i>USP/Ribeirão Preto – SP</i>	49,41%	50,59%	0%
Total	42.96%	47.89%	9.2%

5.3.1 Tempos x distância do centro de origem

Na Figura 7 é possível observar a representação gráfica das distâncias entre as cidades de origem e os centros terciários de tratamento, em que a coloração com pontos de cada centro indica a distância de cada paciente até o respectivo local. Os pontos assinalados na coloração preta representam a mediana da distância de cada centro. Pode-se observar que um grande número de pacientes que fizeram tratamento no hospital GRAACC percorreram distâncias maiores que 1000 quilômetros até chegar ao centro, assim como dois pacientes do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, um do Hospital Oswaldo Cruz e um do Hospital das Clínicas da USP-Ribeirão Preto. Em contrapartida, todos os pacientes do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Santa Isabel e Hospital da Criança de Brasília percorreram menos de 1000 quilômetros até chegar ao centro de tratamento, sendo ainda importante destacar que os dois primeiros centros tiveram crianças residiam a menos que 750 quilômetros do centro de tratamento.

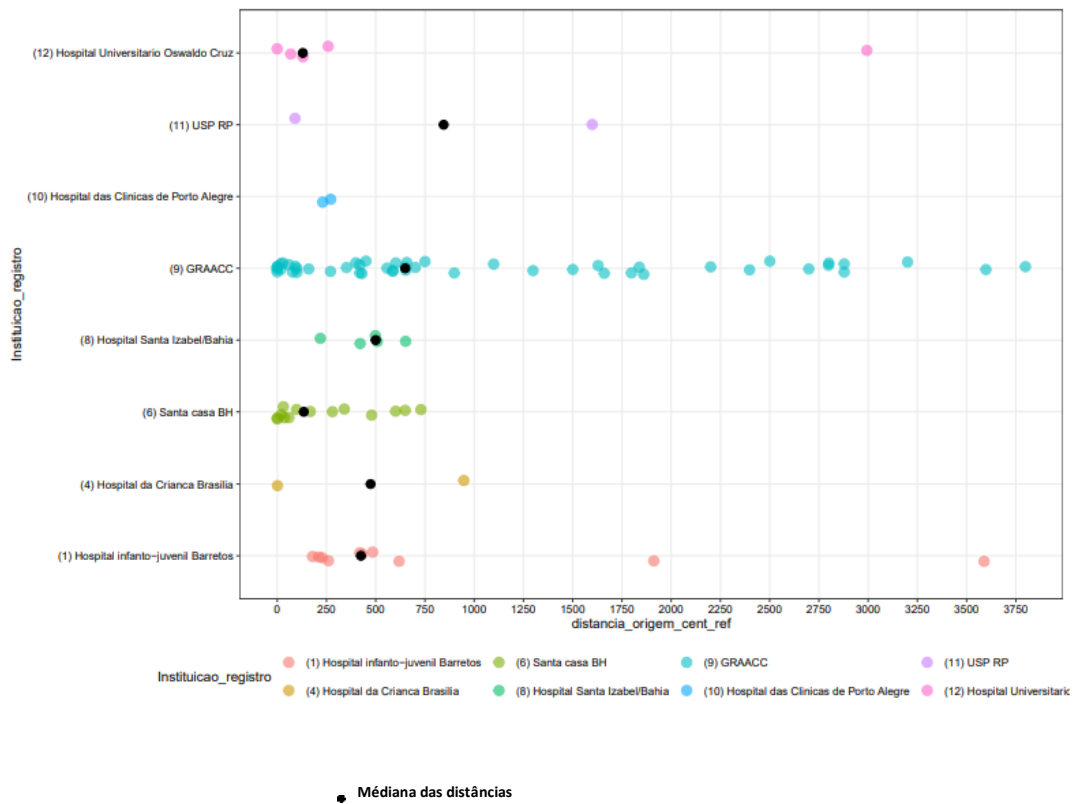


Figura 7- Gráfico de dispersão da distância (km) entre a cidade de origem e os centros terciários de tratamento dos pacientes com retinoblastoma

5.3.2 Avaliação do tempo até o diagnóstico de acordo com a distância entre a moradia e o centro de origem

Ao analisar a relação entre a distância média da cidade de origem até o centro terciário (em km) e o tempo até o diagnóstico, é possível constatar que a média da distância entre a cidade de origem e o centro de referência foi maior entre aqueles pacientes que apresentaram tempo até o diagnóstico superior a 90 dias ($p=0,042$) (Tabela 8). No entanto, ao examinar os pacientes com tempo até o diagnóstico superior a 180 dias, não houve a significância estatística ($p=0,351$) (Tabela 9).

Tabela 8 – Avaliação da associação entre a distância média (km) da cidade de origem ao centro terciário e o tempo até o diagnóstico do retinoblastoma (< 90 dias ou > 90 dias).

Variáveis	Distância média (km)	P-valor
Tempo até o diagnóstico		0,042
< 90 dias	652 ± 891 [400]	
>90 dias	1038 ± 1092 [505]	

Variáveis numéricas: Média ± desvio padrão [mediana].

Tabela 9 – Avaliação da associação entre a distância média (km) da cidade de origem ao centro terciário e o tempo para diagnóstico do retinoblastoma (< 180 dias ou > 180 dias).

Variáveis	Distância média (km)	P-valor
Tempo para diagnóstico		0,351
< 180 dias	795 ± 966 [450]	
>180 dias	994 ± 1132 [465]	

Variáveis numéricas: Média ± desvio padrão [mediana].

5.2.3 Avaliação da associação entre a distância da moradia ao centro de origem <200 km e >200km e o tempo para diagnóstico

Ao analisar um ponto de corte de 200 quilômetros entre a cidade de origem e o centro terciário foi possível observar que 36 dos 45 pacientes com tempo de diagnóstico maior que 90 dias moravam a uma distância maior que 200 quilômetros do centro de referência para diagnóstico e tratamento do retinoblastoma. Em contrapartida, 17 dos 41 pacientes com tempo de diagnóstico menor que 90 dias moravam a uma distância menor que 200

quilômetros do centro de referência para diagnóstico e tratamento do retinoblastoma. Ademais, houve correlação estatística entre a distância maior que 200 quilômetros e o tempo para diagnóstico maior que 90 dias ($p=0,037$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Avaliação da associação entre a distância da cidade de origem ao centro terciário estratificada em < 200 km e > 200 km e o tempo para diagnóstico do retinoblastoma (< 90 dias ou > 90 dias).

Variáveis	Distância < 200 km (N=26)	Distância > 200 km (N=60)	P-valor
Tempo para diagnóstico			0,037
< 90 dias	17	24	
>90 dias	9	36	

5.3.4 Avaliação da associação entre o tempo para a primeira consulta e para o diagnóstico considerando a zona de moradia (urbana x rural)

Os treze pacientes da população estudada que moravam em zona rural tiveram um tempo médio até primeira consulta ($p=0,013$) e tempo médio para diagnóstico ($p=0,001$) maior quando comparado aos pacientes da zona urbana (Tabela 11).

Tabela 11 – Avaliação da associação entre o tempo (dias) para primeira consulta e o tempo para diagnóstico do retinoblastoma considerando a zona de moradia (rural x urbana).

Variáveis	Urbana (N=77)	Rural (N=13)	P-valor
Tempo para primeira consulta	71 ± 106 [25,00]	121 ± 99 [74,00]	0,013
Tempo para diagnóstico	130 ± 138 [83,00]	300 ± 244 [264,00]	0,001

Variáveis numéricas: Média ± desvio padrão [mediana]

5.3.5 Correlação entre a idade média do responsável e o tempo para diagnóstico

Na Figura 8 o gráfico de dispersão mostra que não houve correlação entre a idade média do responsável e o tempo para o diagnóstico (Correlação de Spearman = -0,101).

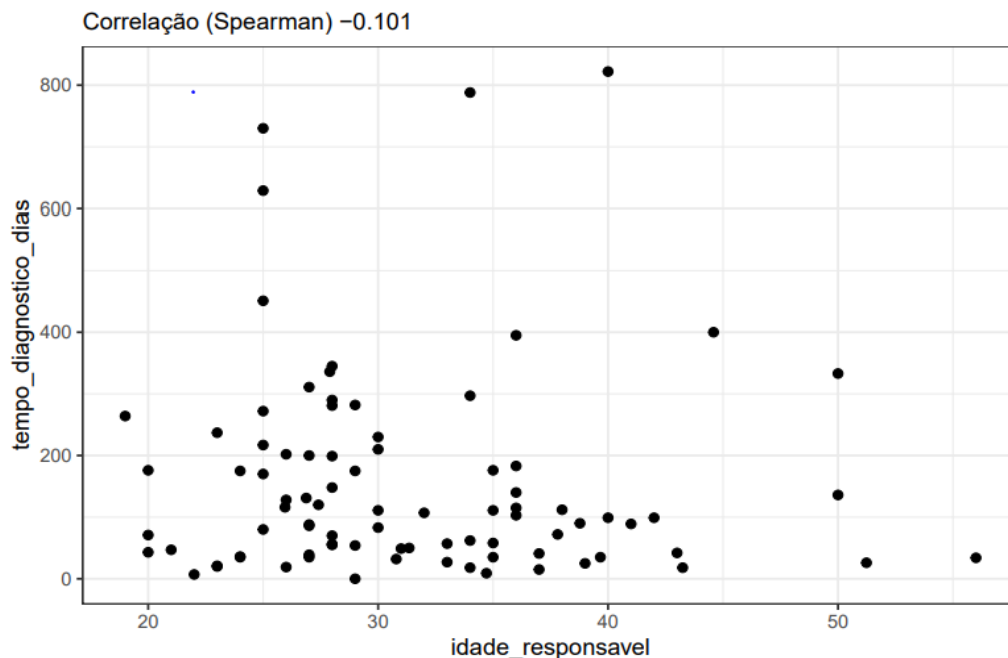


Figura 8 - Gráfico de dispersão entre idade média do responsável e o tempo para diagnóstico (dias) do retinoblastoma.

5.4 Caracterização dos pacientes com doença unilateral x bilateral

A idade média para o diagnóstico dos pacientes com doença unilateral foi 27 meses com mediana de 21 meses e, para os pacientes com doença bilateral foi de 15 meses com mediana de 11 meses. Com relação ao tempo diagnóstico, não houve associação entre lateralidade e o tempo para o diagnóstico > 90 dias ou > 180 dias (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação da idade média e do tempo de diagnóstico (dias) do retinoblastoma entre pacientes com doença unilateral e bilateral.

Variáveis	Unilateral (N=56)	Bilateral (N=34)	P-valor
Idade média	27 ± 19 [21,00]	15 ± 15 [11,00]	
Tempo para diagnóstico			
<90 dias	24	15	
>90 dias	29	16	0,824
Tempo para diagnóstico			
<180 dias	35	24	
>180 dias	18	7	0,398

5.5 Desfechos

Foram avaliados os impactos de determinadas características dos pacientes nos seguintes desfechos: estadiamento intraocular x extraocular, tempo de diagnóstico menor ou maior que 90 dias, tempo de diagnóstico maior ou menor que 180 dias e enucleação.

5.5.1 Desfecho doença extraocular

Representaram maior chance de estadiamento extraocular na análise univariada o sexo masculino (OR 5,83; $p=0,009$), primeiro atendimento realizado em serviço público (OR 3,24; $p=0,037$), tempo para diagnóstico ≥ 90 dias (OR 10,86; $p=0,004$) e ≥ 180 dias (OR 7,75; $p=0,001$), maior idade média ao diagnóstico (OR 1,03; $p=0,0120$) e maior idade média ao diagnóstico em tumor unilateral (OR 1,03; $p=0,047$).

No modelo da análise multivariada foi observado que os pacientes do sexo masculino apresentaram maior risco para o desfecho doença extraocular (OR 16,24; $p=0,010$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Análise univariada e multivariada considerando a extensão do retinoblastoma intra x extraocular ao diagnóstico em relação às variáveis sociodemográficas e clínicas.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Sexo				
<i>Masculino</i>	5,83 (1,52; 22,07)	0,009	16,24 (1,92; 136,74)	0,010
<i>Feminino</i>	1,00	-	1,00	
Escolaridade do pai ⁺				
<i>Baixa</i>	7,52 (0,84; 67,14)	0,071	4,43 (0,20; 97,14)	0,344
<i>Média</i>	3,36 (0,38; 29,18)	0,270	4,48 (0,21; 95,31)	0,336
<i>Alta</i>	1,00	-	1,00	
Escolaridade da mãe ⁺			--	
<i>Baixa</i>	2,62 (0,43; 15,81)	0,290		
<i>Média</i>	1,79 (0,45; 7,11)	0,704		
<i>Alta</i>	1,00	-		

(continua na próxima página...)

Tabela 13 (continuação) - Análise univariada e multivariada considerando a extensão do retinoblastoma intra x extraocular ao diagnóstico em relação às variáveis sociodemográficas e clínicas.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Renda familiar				
<i>Baixa</i>	3,07 (0,82; 11,50)	0,094	4,28 (0,37; 49,27)	0,243
<i>Média</i>	0,96 (0,21; 4,25)	0,960	1,45 (0,12; 17,25)	0,766
<i>Alta</i>	1,00	-	1,00	
Especialista 1ª consulta			--	
<i>Oftalmologista</i>	1,72 (0,51; 5,86)	0,380		
<i>Clínico/Pediatra</i>	1,00	-		
Primeiro atendimento				
<i>Público</i>	3,24 (1,07; 9,79)	0,037	0,74 (0,12; 4,35)	0,748
<i>Privado</i>	1,00	-	1,00	
Tempo para diagnóstico				
<i>< 90 dias</i>	1,00	-	1,00	
<i>≥ 90 dias</i>	10,86 (2,13; 47,60)	0,004	0,27 (0,02; 2,87)	0,282
Tempo para diagnóstico				
<i>< 180 dias</i>	1,00	-	1,00	
<i>≥ 180 dias</i>	7,75 (2,42; 24,84)	0,001	0,26 (0,03; 1,80)	0,173
Lateralidade				
<i>Bilateral</i>	1,00	-	1,00	
<i>Unilateral</i>	3,33 (0,88; 12,62)	0,076	3,95 (0,48; 32,35)	0,199
Idade ao diagnóstico (meses)	1,03 (1,00; 1,06)	0,012	1,00 (0,96; 1,05)	0,199

(continua na próxima página...)

Tabela 13 (continuação) - Análise univariada e multivariada considerando a extensão do retinoblastoma intra x extraocular ao diagnóstico em relação às variáveis sociodemográficas e clínicas.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Número de vulneráveis na residência	1,14 (0,70; 1,84)	0,583	--	
Número de profissionais consultados até chegar ao centro de referência em retinoblastoma	1,31 (0,87; 1,96)	0,189	1,22 (0,63; 2,38)	0,548
Idade média ao diagnóstico: Tumor unilateral	1,03 (1,00; 1,067)	0,047	--	
Idade média ao diagnóstico: Tumor bilateral	1,02 (0,96; 1,088)	0,494	--	
Moradia				
<i>Urbana</i>	1,00	-	1,00	
<i>Rural</i>	3,33 (0,93; 11,94)	0,064	0,68 (0,08; 5,56)	0,727
Primeiro sintoma			--	
<i>Leucocoria</i>	1,00	-		
<i>Estrabismo</i>	2,49 (0,75; 8,22)	0,235		
<i>Outros^{&}</i>	0,46 (0,09; 2,39)	0,357		

OR: *odds ratio* estimado por modelo de regressão logística univariada e multivariada.

+ Escolaridade: baixa escolaridade (analfabetos, ensino fundamental incompleto ou ensino fundamental completo); média escolaridade (ensino médio incompleto ou completo) e alta escolaridade (nível superior incompleto, completo ou pós-graduação).

Renda: baixa renda familiar (até 1 salário mínimo), média renda familiar (de 1 a 2 salários mínimos) e alta renda familiar (mais de 3 salários mínimos).

& Outros sintomas: hiperemia ocular, dor ocular, redução da acuidade visual e secreção ocular.

5.5.2 Avaliação da chance de maior tempo de diagnóstico (<90 dias, ≥90 dias)

Na análise univariada, os pacientes que apresentaram maior probabilidade de ter um tempo de diagnóstico ≥ 90 dias foram aqueles cujo pai possuía baixo nível de escolaridade, em comparação com aqueles cujo pai possuía nível de escolaridade médio (OR 5,21, $p = 0,003$). O mesmo padrão foi observado para a variável de renda familiar baixa comparado com renda familiar alta (OR 3,75, $p = 0,018$), assim como entre os pacientes que residiam em domicílios com um maior número de vulneráveis (OR 1,94, $p = 0,025$) e em zona rural (OR 6,30, $p = 0,022$). Ademais, também foi observado em pacientes com primeiro sintoma de estrabismo comparado com leucocoria (OR 3,33, $p=0,033$).

No modelo multivariado foi observado que pacientes que residiam em zona rural (OR 33,73, $p=0,012$), pacientes com primeiro sintoma de estrabismo comparado com leucocoria (OR 9,15, $p=0,018$) e aumento do número de vulneráveis na residência (OR 2,53, $p=0,011$) apresentaram maior chance de o tempo de diagnóstico ser maior que 90 dias (Tabela 14).

Tabela 14 - Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de diagnóstico do retinoblastoma (<90 dias, ≥90 dias).

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Sexo			--	
<i>Masculino</i>	0,91 (0,39; 2,14)	0,845		
<i>Feminino</i>	1,00	-		
Escolaridade do pai ⁺				
<i>Baixa</i>	5,21 (1,74; 15,63)	0,003	0,88 (0,07; 10,56)	0,920
<i>Média</i>	1,00	-	1,00	
<i>Alta</i>	0,47 (0,11; 1,88)	0,138	0,19 (0,02; 1,35)	0,098

(continua na próxima página...)

Tabela 14 (continuação) - Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de diagnóstico do retinoblastoma (<90 dias, ≥90 dias).

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Escolaridade da mãe ⁺			--	
<i>Baixa</i>	1,35 (0,30; 5,93)	0,688		
<i>Média</i>	2,36 (0,84; 6,65)	0,103		
<i>Alta</i>	1,00	-		
Renda familiar [#]				
<i>Baixa</i>	3,75 (1,25; 11,24)	0,018	1,86 (0,36; 12,91)	0,529
<i>Média</i>	1,30 (0,45; 3,68)	0,622	1,12 (0,17; 7,18)	0,904
<i>Alta</i>	1,00	-	1,00	
Especialista 1ª consulta			--	
<i>Oftalmologista</i>	1,76 (0,70; 4,37)	0,224		
<i>Clínico / Pediatra</i>	1,00	-		
Primeiro atendimento				
<i>Público</i>	1,84 (0,77; 4,40)	0,168	0,32 (0,05; 1,79)	0,196
<i>Privado</i>	1,00	-	1,00	
Lateralidade			--	
<i>Unilateral</i>	1,16 (0,48; 2,78)	0,740		
<i>Bilateral</i>	1,00	-		
Idade ao diagnóstico (meses)	1,01 (0,99; 1,04)	0,172	1,01 (0,97; 1,05)	0,550

(continua na próxima página...)

Tabela 14 (continuação) - Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de diagnóstico do retinoblastoma (<90 dias, ≥90 dias).

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Número de vulneráveis na residência	1,94 (1,08; 3,47)	0,025	2,53 (1,23; 5,17)	0,011
Número de profissionais consultados até chegar ao centro de referência em retinoblastoma	1,20 (0,78; 1,86)	0,396	--	
Idade média ao diagnóstico: Tumor unilateral	1,01(0,98; 1,04)	0,355	--	
Idade média ao diagnóstico: Tumor bilateral	1,02(0,97; 1,07)	0,309	--	
Moradia				
<i>Urbana</i>	1,00	-	1,00	
<i>Rural</i>	6,30 (1,30; 30,48)	0,022	33,73 (2,18; 520,16)	0,012
Primeiro sintoma				
<i>Leucocoria</i>	1,00	-	1,00	
<i>Estrabismo</i>	3,33 (1,10; 10,08)	0,033	9,15 (1,45; 57,49)	0,018
<i>Outros</i> ^{&}	1,12 (0,38; 3,29)	0,830	0,34 (0,05; 2,05)	0,242

OR: *odds ratio* estimado por modelo de regressão logística univariada e multivariada

+ Escolaridade: baixa escolaridade (analfabetos, ensino fundamental incompleto ou ensino fundamental completo); média escolaridade (ensino médio incompleto ou completo) e alta escolaridade (nível superior incompleto, completo ou pós-graduação).

Renda: baixa renda familiar (até 1 salário mínimo), média renda familiar (de 1 a 2 salários mínimos) e alta renda familiar (mais de 3 salários mínimos).

& Outros sintomas: hiperemia ocular, dor ocular, redução da acuidade visual e secreção ocular.

5.5.3 Avaliação da chance de maior tempo de diagnóstico (<180 dias x ≥180 dias)

Apresentaram maior chance na análise univariada de ter um tempo de diagnóstico ≥ 180 dias aqueles pacientes com uma idade média mais avançada no momento do diagnóstico (OR 1,09; p =0,014), assim como aqueles com tumor unilateral e com uma idade média mais elevada ao diagnóstico (OR 1,03; p =0,047), além dos residentes em áreas rurais (OR 5,57; p = 0,009).

Na análise multivariada foi observada significância estatística para o tempo até o diagnóstico ≥ 180 dias entre os pacientes com idade média mais avançada no momento do diagnóstico (OR 1,03; p =0,023) e residentes em área rural (OR 4,51; p = 0,037) (Tabela 15).

Tabela 15 - Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de diagnóstico do retinoblastoma (< 180 dias e ≥ 180 dias).

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Sexo			--	
<i>Masculino</i>	1,01 (0,40; 2,58)	0,969		
<i>Feminino</i>	1,00	-		
Escolaridade do pai ⁺				
<i>Baixa</i>	2,75 (0,95; 7,91)	0,061	0,73 (0,13; 4,02)	0,717
<i>Média</i>	1,00	-	1,00	
<i>Alta</i>	1,27 (0,33;4,87)	0,725	0,46 (0,09; 2,17)	0,331
Escolaridade da mãe ⁺			--	
<i>Baixa</i>	1,59 (0,28; 8,87)	0,595		
<i>Média</i>	2,12 (0,62; 7,25)	0,229		
<i>Alta</i>	1,00	-		

(continua na próxima página...)

Tabela 15 (continuação) - Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de diagnóstico do retinoblastoma (< 180 dias e ≥ 180 dias).

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Renda familiar #				
<i>Baixa</i>	2,46 (0,79; 7,62)	0,118	2,12 (0,54; 8,32)	0,271
<i>Média</i>	0,89 (0,26; 3,08)	0,862	0,99 (0,24; 4,05)	0,994
<i>Alta</i>	1,00	-	1,00	
Especialista 1ª consulta				
<i>Oftalmologista</i>	1,35 (0,48; 3,75)	0,564	--	
<i>Clínico / Pediatra</i>	1,00	-	--	
Primeiro atendimento				
<i>Público</i>	2,25 (0,87; 5,81)	0,092	1,07 (0,34; 3,39)	0,900
<i>Privado</i>	1,00	-	1,00	
Lateralidade				
<i>Unilateral</i>	1,78 (0,65; 4,90)	0,26	--	
<i>Bilateral</i>	1,00	-	--	
Idade ao diagnóstico (meses)	1,03 (1,00; 1,06)	0,014	1,03 (1,00; 1,06)	0,023
Número de vulneráveis na residência	1,30 (0,84; 2,00)	0,236	-	
Número de profissionais consultados até chegar ao centro de referência em retinoblastoma	1,30 (0,85; 1,99)	0,218	-	

(continua na próxima página...)

Tabela 15 (continuação) - Análise univariada e multivariada de fatores sociodemográficos e clínicos em relação ao tempo de diagnóstico do retinoblastoma (< 180 dias e ≥ 180 dias).

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Idade média ao diagnóstico: Tumor unilateral	1,03 (1,00; 1,06)	0,047	--	
Idade média ao diagnóstico: Tumor bilateral	1,02 (0,97; 1,07)	0,298	--	
Moradia				
<i>Urbana</i>	1,00	-	1,00	
<i>Rural</i>	5,27 (1,52; 18,25)	0,009	4,51 (1,09; 18,52)	0,037
Primeiro sintoma		--		
<i>Leucocoria</i>	1,00			
<i>Estrabismo</i>	1,57 (0,52 ;4,68)	0,417		
<i>Outros</i> ^{&}	0,98 (0,29; 3,3,31)	0,977		

OR: *odds ratio* estimado por modelo de regressão logística univariada e multivariada.

+ Escolaridade: baixa escolaridade (analfabetos, ensino fundamental incompleto ou ensino fundamental completo); média escolaridade (ensino médio incompleto ou completo) e alta escolaridade (nível superior incompleto, completo ou pós-graduação).

Renda: baixa renda familiar (até 1 salário mínimo), média renda familiar (de 1 a 2 salários mínimos) e alta renda familiar (mais de 3 salários mínimos).

& Outros sintomas: hiperemia ocular, dor ocular, redução da acuidade visual e secreção ocular.

5.5.4 Desfecho enucleação

Para a análise da curva de sobrevida livre de enucleação, foram utilizadas as curvas de Kaplan-Meier. Na Figura 9, foi possível observar que os pacientes residentes na zona rural foram submetidos à enucleação mais precocemente, assim como apresentaram menor probabilidade de preservação ocular ($p = 0,012$). Na Figura 10, nota-se que pacientes com

doença unilateral tiveram uma probabilidade menor de preservação ocular em comparação com aqueles com doença bilateral ($p=0,039$). Na Figura 11 é possível observar que os pacientes com leucocoria tiveram maior probabilidade de enucleação em comparação com aqueles com outros sintomas ($p\text{-valor}=0,017$). A Figura 12 mostra a menor taxa de preservação ocular entre os pacientes com doença extraocular em comparação com aqueles com doença intraocular ($p\text{-valor}=0,035$).

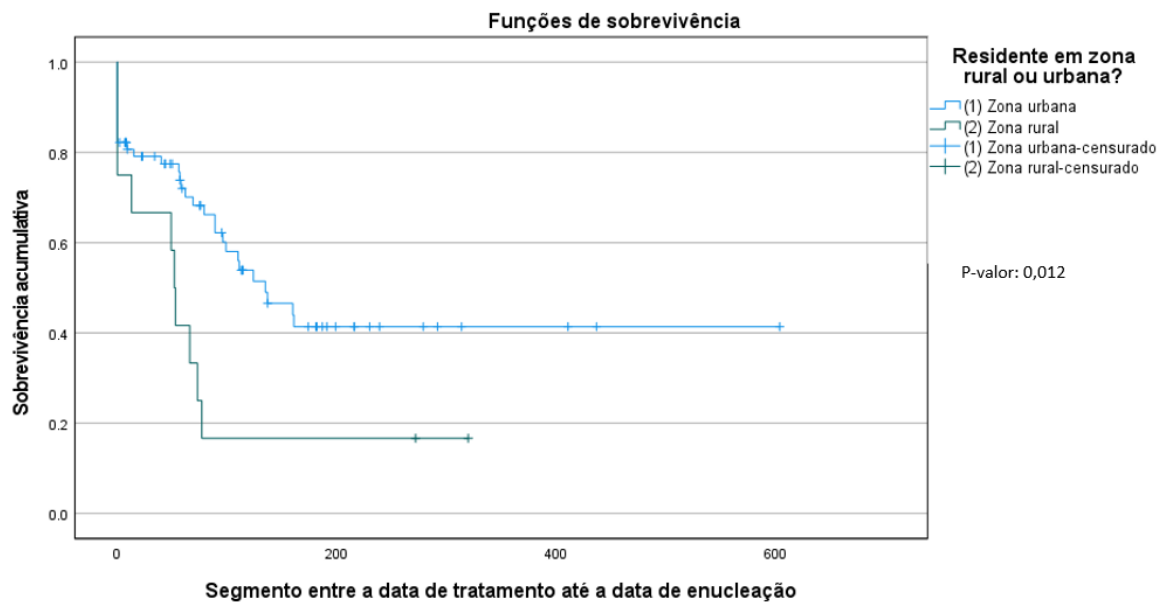


Figura 9 - Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma residentes em zona rural *versus* urbana.

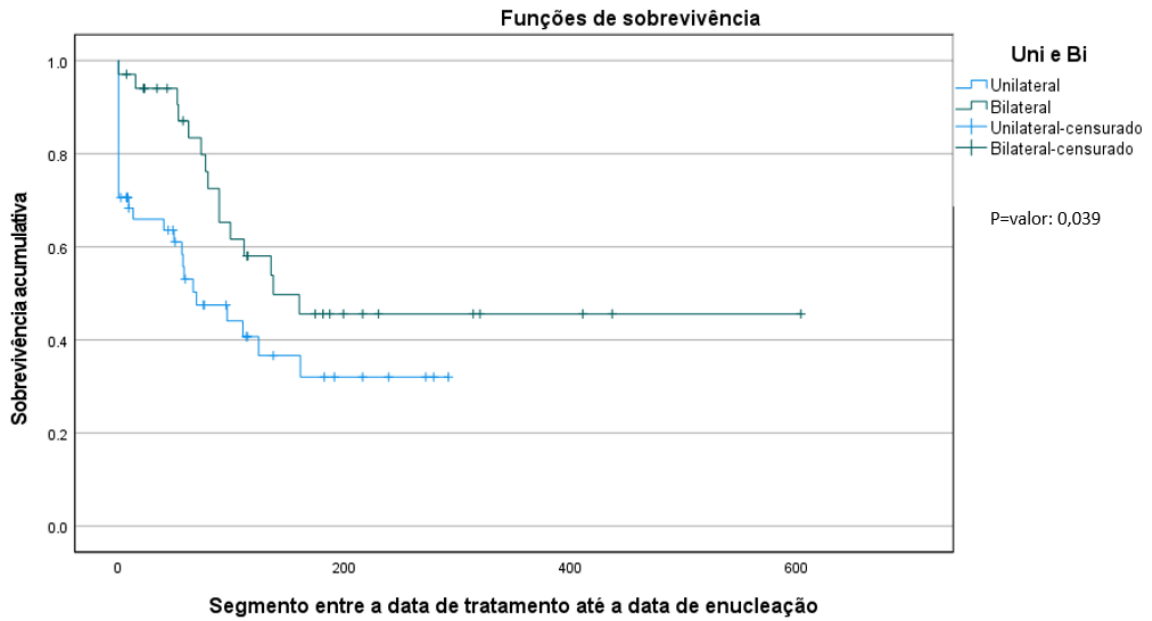


Figura 10 - Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma com tumor unilateral versus bilateral.

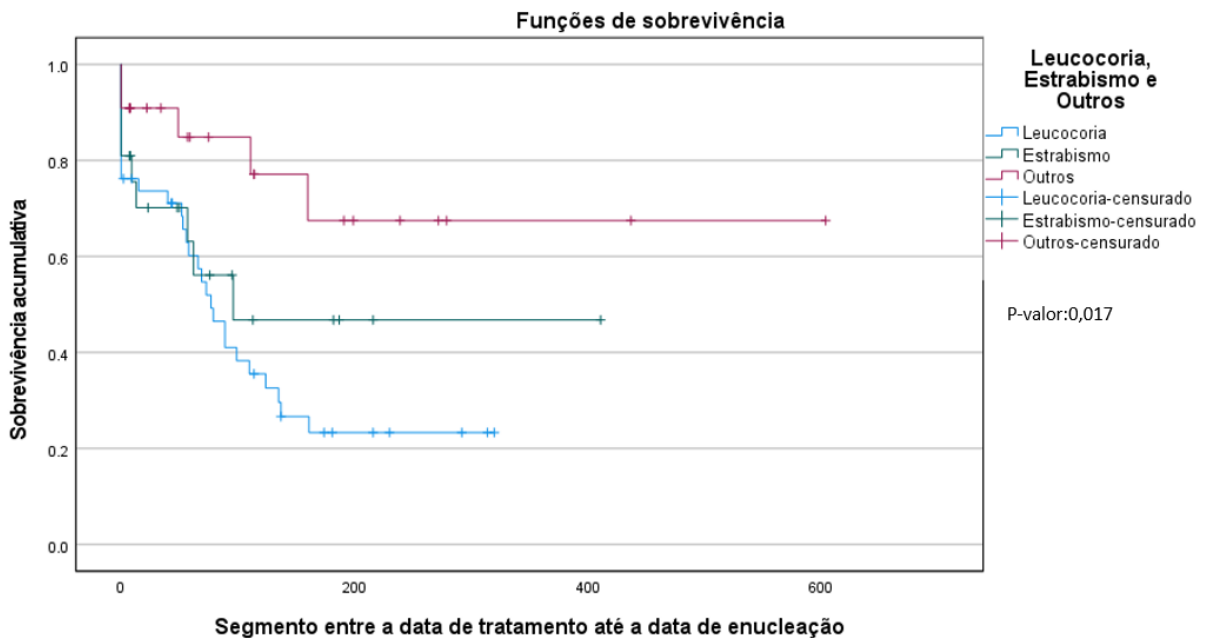


Figura 11 - Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma de acordo com o primeiro sintoma/sinal.

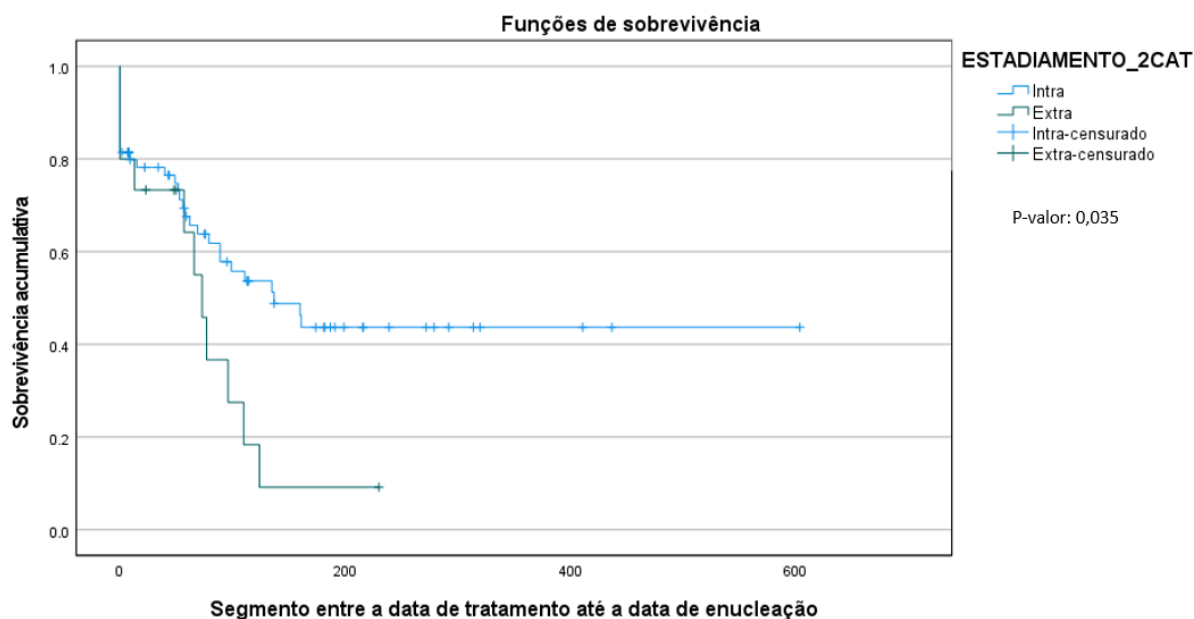


Figura 12 - Sobrevida livre de enucleação para os pacientes com retinoblastoma de acordo com a extensão da doença.

Segundo o modelo de regressão de Cox, na análise univariada os pacientes com doença unilateral (RR 1,88; $p = 0,049$), idade média mais avançada no momento do diagnóstico (RR 1,08; $p = 0,007$), doença extraocular (RR 2,02; $p = 0,047$) e residência em zona rural (RR 2,34; $p = 0,019$) apresentaram maior risco de enucleação. A presença de outros sintomas comparado com leucocoria seria um fator de proteção para enucleação (RR 0,28; $p = 0,010$). Por outro lado, o aumento do número de pessoas vulneráveis na residência levou a uma redução do risco de enucleação (RR 0,58, $p = 0,021$) (Tabela 16).

Na análise de regressão multivariada pelo modelo de Cox, os pacientes com doença unilateral (RR 5,16; $p = 0,002$) e doença extraocular (RR 2,78; $p = 0,048$) mantiveram o maior risco de enucleação. A presença de outros sintomas comparado com leucocoria manteve um fator de proteção para enucleação (RR 0,10; $p = 0,006$). Assim como o aumento do número de pessoas vulneráveis na residência manteve o efeito protetor em relação ao risco de enucleação (RR 0,38; $p = 0,002$) (Tabela 16).

Tabela 16 - Análise univariada e multivariada dos pacientes com retinoblastoma considerando o desfecho enucleação e fatores sociodemográficos e clínicos segundo modelo de Cox.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	RR (IC 95%)	P-valor	RR (IC 95%)	P-Valor
Sexo			--	
<i>Masculino</i>	1,30 (0,71; 2,38)	0,383		
<i>Feminino</i>	1,00	-		
Escolaridade do pai ⁺			--	
<i>Baixa</i>	2,24 (0,78; 6,39)	0,129		
<i>Média</i>	2,63 (1,01; 6,88)	0,052		
<i>Alta</i>	1,00			
Escolaridade da mãe ⁺			--	
<i>Baixa</i>	1,55 (0,52; 4,63)	0,430		
<i>Média</i>	1,75 (0,77; 3,99)	0,181		
<i>Alta</i>	1,00			
Renda familiar [#]			--	
<i>Baixa</i>	0,80 (0,37; 1,72)	0,576		
<i>Média</i>	1,04 (0,50; 2,17)	0,905		
<i>Alta</i>	1,00			
Especialista 1ª consulta			--	
<i>Oftalmologista</i>	1,00	-		
<i>Clínico/Pediatra</i>	1,07 (0,57; 1,98)	0,829		
Primeiro atendimento			--	
<i>Público</i>	1,03 (0,56; 1,90)	0,903		
<i>Privado</i>	1,00	-		

(continua na próxima página...)

Tabela 16 (continuação) - Análise univariada e multivariada dos pacientes com retinoblastoma considerando o desfecho enucleação e fatores sociodemográficos e clínicos segundo modelo de Cox.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	RR (IC 95%)	P-valor	RR (IC 95%)	P-Valor
Lateralidade				
<i>Unilateral</i>	1,88 (1,00; 3,56)	0,049	5,16 (1,78; 14,92)	0,002
<i>Bilateral</i>	1,00	-	1,00	
Idade ao diagnóstico (meses)	1,08 (1,00; 1,03)	0,007	0,99 (0,97; 1,01)	0,371
Número de vulneráveis na residência	0,58 (0,27; 0,92)	0,021	0,38 (0,21; 0,69)	0,002
Número de profissionais consultados até chegar ao centro de referência em retinoblastoma	1,07 (0,77; 1,48)	0,675	--	
Moradia				
<i>Urbana</i>	1,00	-	1,00	
<i>Rural</i>	2,34 (1,14; 4,77)	0,019	0,52 (0,18; 1,50)	0,230
Primeiro sintoma				
<i>Leucocoria</i>	1,00	-	1,00	
<i>Estrabismo</i>	0,70 (0,33; 1,49)	0,362	5,41 (0,90; 32,31)	0,064
<i>Outros</i> ^{&}	0,28 (0,11; 0,74)	0,010	0,10 (0,20; 0,52)	0,006
Estadiamento				
<i>Intraocular</i>		-	1,00	
<i>Extraocular</i>	2,02 (1,00; 4,04)	0,047	2,78 (1,00; 7,69)	0,048

(continua na próxima página...)

Tabela 16 (continuação) - Análise univariada e multivariada dos pacientes com retinoblastoma considerando o desfecho enucleação e fatores sociodemográficos e clínicos segundo modelo de Cox.

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	RR (IC 95%)	P-valor	RR (IC 95%)	P-Valor
			--	
Tempo para diagnóstico				
<90 dias	1,00	-		
>90 dias	0,97 (0,53; 1,77)	0,935		
Tempo para diagnóstico			--	
<180 dias	1,00	-		
>180 dias	1,77 (0,93; 3,35)	0,080		

RR: *risk ratio* estimado por modelo de regressão logística univariada e multivariada.

+ Escolaridade: baixa escolaridade (analfabetos, ensino fundamental incompleto ou ensino fundamental completo); média escolaridade (ensino médio incompleto ou completo) e alta escolaridade (nível superior incompleto, completo ou pós-graduação).

Renda: baixa renda familiar (até 1 salário mínimo), média renda familiar (de 1 a 2 salários mínimos) e alta renda familiar (mais de 3 salários mínimos).

& Outros sintomas: hiperemia ocular, dor ocular, redução da acuidade visual e secreção ocular.

5.6 Revisão Sistemática

Foi realizada uma revisão sistemática para avaliar as estratégias que reduzem o tempo para o diagnóstico e o acesso ao tratamento nos países de baixa e média renda. Tal metodologia se afirma como uma maneira de propormos iniciativas e caminhos para melhorar a sobrevida e o salvamento ocular no retinoblastoma.

O artigo intitulado *Strategies to improve diagnosis and access to treatment of retinoblastoma in low- and middle-income countries: A systematic review*, foi submetido em 17 de janeiro de 2024, revisado em 6 de março de 2024 e aceito para publicação em 18 de março de 2024 na revista *Pediatric Blood and Cancer* (anexo A).

6 DISCUSSÃO

O retinoblastoma é o tumor ocular mais comum na infância e o estágio de apresentação da doença, no momento do diagnóstico, sofre forte influência do tempo decorrido entre o início dos sintomas e o seu diagnóstico, tornando-o um modelo adequado para investigar o impacto de fatores socioeconômicos e clínicos na evolução da doença^{14,30,66}. Os fatores sociodemográficos também podem contribuir para o aumento do tempo no acesso aos cuidados e, portanto, no diagnóstico, particularmente em locais com poucos recursos.

Estima-se que 80% dos cerca de 8.000 casos de retinoblastoma diagnosticados em todo o mundo ocorram em pacientes que vivem em países em desenvolvimento, e que 3.000 deles irão morrer devido à disseminação da doença²⁸. Dessa forma, apesar de ser um tumor curável quando diagnosticado em estádios iniciais, há uma grande porcentagem de pacientes que vivem em condições sociodemográficas que resultam em doença avançada no que se refere ao diagnóstico. Soma-se a isso o fato de que via de regra, os recursos para o tratamento serem limitados, impossibilitando o salvamento ocular e a melhora da sobrevida do paciente.

O Brasil é um país com grande extensão territorial e sua população tem acesso gratuito à saúde através do SUS, de forma universal, porém, as longas distâncias dificultam o acesso dos pacientes aos centros de tratamento da doença.

Ao longo dos anos, campanhas de conscientização sobre a doença têm sido realizadas no país, tanto para a população em geral quanto para os profissionais de saúde. Além disso, foram implementadas melhorias na atenção primária e na situação socioeconômica em geral, resultando na redução da pobreza, o que tem contribuído para a melhoria dos índices de sobrevida do retinoblastoma⁶⁵.

Até o momento, não havia nenhum estudo multicêntrico que tivesse avaliado os diferentes cenários dessa doença de acordo com o centro de tratamento e o local de origem do paciente. Ademais, como indicado por Mattosinho et al. os estudos que avaliam o impacto dos fatores sociodemográficos nos desfechos não têm uma uniformidade quanto a estratificação de renda, de distâncias, de escolaridade dos familiares e de fatores clínicos que foram avaliados, o que dificulta uma comparação entre os países/centros, além de requerer a

realização de estudos com testagem de um grande número de variáveis como o estudo proposto⁶⁸.

Para uma melhor compreensão do impacto de cada fator avaliado, serão discutidos de acordo com características clínicas, sociodemográficas e do sistema de saúde.

6.1 Fatores sociodemográficos

A população estudada apresentou discreto predomínio do sexo masculino em relação ao feminino (1.04:1.00), assim como no estudo de Padma et al.⁶⁹, de Jain et al.⁷⁰, Wallach et al.⁷¹ e Mattosinho et al.,⁴³ em que foi observado um predomínio do sexo masculino e, ao contrário do estudo de Ramirez Otiz et al.²⁰ no qual a maioria dos pacientes eram do sexo feminino. Na literatura há relatos inconsistentes sobre o efeito do gênero no tempo até o diagnóstico de câncer em crianças^{72,73}. O estudo realizado em 2014 pelo *The Committee for the National Registry of Retinoblastoma* (2018) não demonstrou haver diferenças de acometimento da doença referentes ao gênero⁷⁴.

Todavia, na análise univariada e multivariada do nosso estudo foi observado um maior risco de o sexo masculino apresentar doença extraocular ao diagnóstico. Além disso, podemos observar que a mediana da idade média ao diagnóstico em meninos foi maior comparada com as meninas, o que reforça a observação na casuística de doença mais avançada ao diagnóstico de pacientes do sexo masculino. Uma possível explicação seria de uma cultura de maior proteção e vigilância de meninas devido a percepção de uma maior vulnerabilidade.

A maior parte da população estudada era composta por pacientes pardos (47,7%) e brancos (42,2%). O estudo de Rajeshuni et al.⁷⁵ nos Estados Unidos mostrou maior risco de enucleação entre os pacientes não brancos e Green et al.⁶⁶ observaram doença mais avançada entre os hispânicos e não brancos. No entanto, o fato de o Brasil ser um país com grande miscigenação de povos, apresenta um empecilho à avaliação do impacto da etnia sobre o tempo para diagnóstico e extensão da doença no retinoblastoma.

A idade média ao diagnóstico observada no presente estudo foi 23 meses, com mediana de 18 meses para todo o grupo, sendo que de 27,0 meses com mediana de 21,00 para tumor

unilateral e 15,0 meses com média de 11,00 meses para tumor bilateral. Estima-se que a idade média de diagnóstico do retinoblastoma seja de 18 meses, sendo que nos casos unilaterais a média é de 24 meses e nos bilaterais é de 12 meses⁷⁶. No Brasil, tivemos uma idade média inferior comparada a estudos realizados na Índia por Jain et al.⁷⁰ e Kaliki et al.⁷⁶ onde a idade média foi de 29 a 34 meses, sendo que nos casos unilaterais a média foi de 34 meses e nos bilaterais, de 21 meses. Porém, com idade média ao diagnóstico semelhante ao estudo brasileiro realizado no Rio de Janeiro por Mattosinho et al. (média de 22.85 meses)⁴³.

A idade média mais elevada ao diagnóstico, em comparação com países de alta renda, conforme evidenciado no estudo de Bourkiza et al. no qual a idade média foi de 16 meses, sugere um aumento no tempo para o diagnóstico desses pacientes⁷⁷. Isso resulta em sua chegada ao centro terciário em idades mais avançadas. Na análise univariada do estudo, pacientes com idade média ao diagnóstico maior, tiveram também maior risco de doença extraocular, e na análise de regressão logística univariada e multivariada, pacientes com idade média maior ao diagnóstico apresentaram maior chance de ter tempo para diagnóstico maior que 180 dias, o que também foi observado na regressão de Cox univariada para o desfecho enucleação.

A idade média para o diagnóstico de pacientes com tumor unilateral foi maior quando comparado com aqueles com tumor bilateral, semelhante ao encontrado nos estudos de Padma et al.⁶⁹, Kaliki et al.⁷⁶, Hadayani et al.⁷⁸, Goddard et al.⁷⁹, Butros et al.⁴¹ e Fabian et al.⁴⁹. Isso ocorre, possivelmente, devido ao fato de os tumores bilaterais estarem, frequentemente, associados à hereditariedade, nos quais uma vigilância mais intensa e o acompanhamento da prole dos envolvidos pode levar à detecção mais precoce desses tumores. Na análise univariada para os pacientes com tumor unilateral, a idade média ao diagnóstico também foi associada ao maior risco de doença extraocular e tempo para diagnóstico maior que 180 dias.

A escolaridade dos pais é outro fator muito estudado na literatura pelo fato de as características e comportamentos parentais desempenharem um papel importante no reconhecimento de sintomas e sinais do tumor. Ademais, pode-se supor que o nível de escolaridade pode interferir no entendimento do diagnóstico e do tratamento, o que impacta no atendimento às necessidades das crianças. No presente estudo, a maioria dos pais e das mães tinham escolaridade média (ensino médio incompleto ou completo).

Na análise univariada não foi encontrada associação entre o nível de escolaridade das mães e o maior tempo para o diagnóstico, maior risco de doença extraocular ao diagnóstico ou maior chance de enucleação diferente do estudo brasileiro realizado por Mattosinho et al. em que houve uma associação entre o nível de escolaridade materna e doença avançada ao diagnóstico²⁹.

Houve uma associação no presente estudo, na análise univariada entre a escolaridade paterna e o tempo para o diagnóstico. Observou-se que os pacientes com pais de baixa escolaridade tinham uma chance cerca de cinco vezes maior de apresentar tempo de diagnóstico maior que 90 dias comparado com os de média escolaridade, semelhante aos estudos de Fajardo-Gutierrez na Cidade do México³⁴. No estudo de Chantada et al.³⁵ também houve uma associação entre a escolaridade dos pais e o maior tempo para o diagnóstico, porém, não foi realizada a separação entre escolaridade materna *versus* paterna. Em outro estudo de Mattosinho et al. no Brasil, apenas a escolaridade paterna teve associação na análise multivariada com a sobrevida⁴³. Uma possível causa que pode ser atribuída é a de que os pais com maior instrução estavam mais preparados para identificarem os sinais e sintomas da doença, para assentir com as queixas maternas e para procurar ajuda de forma mais rápida. Outra possível hipótese é que os pais com maior instrução poderiam ter melhores condições financeiras para procurar assistência médica com maior rapidez.

A renda familiar foi estratificada de acordo com a análise de Indicadores Sociais realizada pelo IBGE que mostra que 60,1% dos brasileiros viviam com até 1 salário mínimo per capita em 2022 e que 31,8% tinham renda entre 1 e 3 salários mínimos. Apenas 8,1% contavam com mais de 3 salários mínimos mensais e o rendimento médio domiciliar per capita, em 2019, foi de R\$1.406⁸⁰. Dessa forma, a população estudada foi dividida para fins de análise em até 1 salário mínimo (32,2% da amostra), de 1 a 3 salários mínimos (34,4% da amostra) e mais que 3 salários mínimos (33,3% da amostra).

Na análise univariada foi observada cerca de três vezes mais chances de as famílias de baixa renda apresentarem um tempo de diagnóstico maior do que 90 dias em comparação com as de alta renda. É uma constatação semelhante ao estudo de Berhane et al. na Etiópia, em que houve uma associação entre a renda familiar e maior risco de atraso no diagnóstico de câncer infantil de forma geral⁸¹. No estudo realizado por Mattosinho et al. conduzido no

Brasil, foi identificada uma maior taxa de sobrevida em relação à renda familiar durante a análise univariada⁴³. Por outro lado, no estudo conduzido por Xiao et al. não se observou associação entre a renda e a presença de doença com características histológicas de alto risco⁵⁴. A baixa renda pode dificultar o acesso à atenção primária para a realização do primeiro atendimento, além de, em caso de não haver resolução da queixa na atenção primária, dificultar a busca por segunda opinião. Adicionalmente, muitas vezes pode estar associada ao baixo nível educacional que dificulta o reconhecimento dos principais sinais e sintomas da doença e, ainda, pode acarretar em abandono do tratamento devido às limitações financeiras relacionadas a viagens e longas distâncias dos centros de tratamento.

A maioria dos pacientes da casuística residia em área urbana, com uma proporção de 85,6%, em comparação com 14,4% dos pacientes que residiam em áreas rurais e foi possível observar uma associação entre o maior tempo para a primeira consulta e para o diagnóstico e a residência na zona rural.

Na análise univariada e multivariada foi observada uma maior chance de tempo para o diagnóstico maior que 90 dias e 180 dias em pacientes que residiam em zona rural. Associado a isso, também foi observado na regressão univariada de Cox que pacientes que viviam em zona rural tiveram maior chance de realizar enucleação, o que também foi evidenciado também nos estudos de Araz et al. na Turquia⁸², Beharne et al. na Etiópia⁸¹, e Faranoush et al. no Irã⁸³. Esses estudos contrastam com o observado no estudo chinês de Gao et al.⁸⁴. Uma possível causa para essa associação entre maior tempo para primeira consulta e também maior tempo para o diagnóstico em pacientes do nosso estudo que vivem em zona rural pode ser atribuída tanto à baixa renda familiar desses pacientes quanto à limitação de acesso aos serviços de saúde devido às longas distâncias geográficas.

Quando avaliamos a idade média do responsável com o tempo para o diagnóstico não houve uma correlação (correlação de Spearman = -0,101). Foi observado no estudo de Brown et al. um menor tempo para o diagnóstico do câncer infantil entre os filhos de mães mais jovens, por, possivelmente, terem menos experiência em cuidar das crianças, e serem mais propensas a procurar o atendimento médico de forma mais precoce, ao contrário das mães mais velhas, que devido à experiência, tendem a cuidar das crianças sozinhas⁸⁵.

O número médio de vulneráveis na residência foi de 1,9 com mediana de 2,00. Na análise univariada e na multivariada, observou-se que quanto maior o número de vulneráveis na residência, maior foi o risco de o tempo para o diagnóstico ser maior que 90 dias. Isso pode ser atribuído à presença de famílias com um grande número de crianças e idosos, o que pode dividir a atenção dos pais entre os membros da família. Essa divisão de atenção pode resultar em uma percepção tardia dos primeiros sinais e sintomas da doença, contribuindo para um aumento no tempo necessário para o diagnóstico. No estudo de Mattosinho et al.⁴³ foi observado que famílias que tinham mais de um filho menor de 5 anos em casa tiveram um risco de óbito maior do que famílias que não tinham outros filhos.

Ao analisarmos o desfecho enucleação na regressão de Cox univariada e multivariada o maior número de vulneráveis poderia ser um fator de proteção porém, em uma análise mais minuciosa dos dados, pudemos observar na casuística quatro pacientes com maior número de vulneráveis (cinco) que foram incluídos mais recentemente (março de 2024), sendo três deles com estadiamento intraocular avançado (dois pacientes com estadiamento intraocular E), e um paciente com estadiamento intraocular D) e que, possivelmente, no curso do tratamento, irão realizar a enucleação. Contudo, devido ao curto tempo de acompanhamento, esse procedimento ainda não foi realizado, o que pode ter influenciado os dados de associação entre o número de vulneráveis e enucleação.

Há que ser considerado que o curto período de acompanhamento (*follow-up*) pode ter influenciado as diferenças de impacto do número de vulneráveis sobre os desfechos. Seria ideal um período mais longo de acompanhamento para uma melhor percepção desses fatores. Ademais, ao considerarmos como vulneráveis, em nosso estudo, os pacientes idosos, deve-se atentar para o fato de que, em muitas famílias brasileiras, o idoso pode atuar como um segundo cuidador da criança, resultando em um fator protetor para a percepção de sinais e sintomas da doença. Dessa forma, para maiores conclusões, faz-se necessário, além de um período mais longo de acompanhamento, a análise em separado por número de vulneráveis entre crianças e idosos.

6.2 Fatores Clínicos

O primeiro sinal observado pelos familiares foi a leucocoria (presente em 50% da amostra), seguido pelo estrabismo, que foi observado em 24,4% da amostra. Nos países com melhor nível socioeconômico, os principais sintomas encontrados são leucocoria e estrabismo, em contrapartida, países com baixo nível socioeconômico como em regiões da África e da Ásia, quando a doença já está avançada na apresentação, as queixas mais comuns são tumoração ou proptose⁷⁶. A leucocoria é o principal sinal clínico do retinoblastoma, conforme amplamente descrito na literatura^{14,33,48,49,70,79,83,86}. No entanto, na maioria dos casos, este sintoma indica a presença de um grande tumor no interior do olho. Embora não esteja associado a uma sobrevida mais baixa, o mesmo está relacionado a um pior prognóstico de preservação ocular, especialmente em pacientes com doença unilateral^{86,87}. Esses achados sugerem a importância de incentivar os médicos generalistas e as equipes de saúde da família a encaminhar os pacientes para uma avaliação oftalmológica imediata sempre que os pais relatarem leucocoria, mesmo que o sintoma não seja observado durante o exame físico pois caso o oftalmologista detecte anormalidades oculares será necessário um exame de fundoscopia sob anestesia conduzida por uma equipe oftalmológica capacitada.

Na análise univariada e multivariada de estrabismo *versus* leucocoria, observou-se que os pacientes com estrabismo apresentaram maior probabilidade de ter um tempo para o diagnóstico superior a 90 dias em comparação com os pacientes com leucocoria. Esses resultados estão em consonância com o estudo brasileiro de Rodrigues et al. no qual os pacientes com estrabismo apresentaram um maior risco de atraso no diagnóstico (8,8 meses) em comparação com casos de leucocoria (5,6 meses)¹⁴. Por outro lado, diferentemente do estudo realizado por Faranoush, no Irã, no qual o risco de aumento do tempo para o diagnóstico foi semelhante tanto no grupo de pacientes com estrabismo ($2,9 \pm 0,7$ meses) quanto no grupo com leucocoria ($3,4 \pm 0,58$ meses)⁸³.

Também foi observado em nossa amostra que pacientes que tiveram outros primeiros sinais e sintomas como redução da acuidade visual, dor ocular e hiperemia ocular tiveram menor risco de enucleação comparado com pacientes com leucocoria. Sabe-se que pacientes com sintomas como redução da acuidade visual e dor ocular apresentam doença avançada ao diagnóstico e que geralmente apresentam complicações como glaucoma. Uma possível

explicação para o resultado encontrado em nosso estudo pode ser que esses pacientes estejam recebendo tratamento quimioterápico antes da enucleação. Devido ao caráter prospectivo do estudo e ao curto período de acompanhamento, é provável que esses pacientes ainda não tenham sido submetidos à enucleação, mas que o procedimento possa ser realizado ao longo do tratamento.

Na população estudada havia apenas três pacientes com história familiar de retinoblastoma (3,3%), porcentagem reduzida quando comparamos com estudos da literatura. No estudo de Al-Nawaiseh et al. na Jordânia cerca de 20% dos pacientes tinham história familiar positiva de retinoblastoma⁸⁸ e no estudo de Abramson et al. nos Estados Unidos, cerca de 15% dos pacientes tinham história familiar de retinoblastoma⁸⁶. No estudo argentino de Chantada et al. cerca de 8% dos pacientes tinham história familiar positiva³⁵. No estudo de Fabian et al. os países africanos tinham cerca de 2,8% dos pacientes com história familiar positiva *versus* 8,4% nos países europeus⁴⁹. Uma possível explicação para essa diferença de pacientes com história familiar positiva e a baixa porcentagem na amostra e na amostra africana, seria que nos países com alta renda há mais sobreviventes e mais casos bilaterais desta doença pois, nos locais com mais recursos, há maior capacitação para triagem precoce desse grupo de risco por oftalmologistas, menor tempo para diagnóstico e menor taxa de mortalidade. Devido ao caráter prospectivo do nosso estudo e ao número reduzido de pacientes, torna-se difícil estabelecer uma associação entre o baixo número de pacientes com história familiar positiva para retinoblastoma e a limitada triagem precoce nesse grupo. Além disso, é possível que pacientes com histórico familiar positivo ainda não tenham sido incluídos na amostra.

A maioria dos casos da amostra apresentava tumores unilaterais (62,2%), enquanto 37,8% apresentavam tumores bilaterais. O acometimento unilateral é mais descrito na literatura⁸⁹ diferente ao encontrado no estudo de Al-Nawaiseh et al. que possuía uma casuística com maior quantidade de pacientes com tumores bilaterais, possivelmente devido à alta porcentagem de pacientes com história familiar positiva para retinoblastoma⁸⁸.

Ao analisarmos o tempo para diagnóstico não houve diferença significativa no tempo para diagnóstico > 90 dias ou > 180 dias entre pacientes com doença unilateral e bilateral, assim como observado no estudo de Fanaroush et al. no Irã⁸³ e Nyamoni et al. no Quênia⁹⁰ e

diferente do observado por Soliman et al. no Egito⁹¹. Podemos aventar a hipótese de que, em países onde há uma maior triagem de pacientes com história familiar positiva, (geralmente resultando na detecção de tumores bilaterais), estes são identificados em um tempo menor em comparação com os tumores unilaterais. Entretanto, foi observado maior risco de enucleação em pacientes com doença unilateral comparando-se com doença bilateral na regressão de Cox univariada e multivariada, possivelmente porque para os pacientes com doença unilateral avançada, a enucleação continua sendo uma terapêutica muito utilizada, e nos pacientes com doença bilateral, há uma tentativa de preservação ocular.

6.3 Fatores associados ao sistema de saúde

Os pacientes da amostra tiveram, em média, sete consultas até os dois anos de vida (com mediana de 6 consultas). É recomendado pelo Ministério da Saúde que sejam realizadas sete consultas de rotina até o primeiro ano de vida (na primeira semana, 1º mês, 2º mês, 4º mês, 6º mês, 9º mês e 12º mês) além de duas consultas no segundo ano de vida (no 18º mês e no 24º mês), totalizando até os dois anos de vida pelo menos 9 consultas de puericultura. Nessas consultas são abordados temas como: ganho pondero-estatural, alimentação, desenvolvimento, imunização, qualidade do sono, prevenção de acidentes⁹² e, segundo a recomendação da Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica, o teste do reflexo vermelho deve ser realizado pelo menos 3 vezes ao ano nas consultas de rotina com o pediatra até os 3 anos de vida⁹³. A falha de visualização ou anormalidades indicam o encaminhamento da criança ao médico oftalmologista.

O que observamos em nossa amostra, é que, apesar de termos em média sete consultas de rotina pediátrica até os dois anos de vida nas crianças acometidas pela doença, (inferior a quantidade recomendada), a média de realização de testes do reflexo vermelho foi de 1,0 com mediana de 1,0 – índice muito abaixo do esperado e recomendado. Nesse cenário, podemos inferir que os testes de triagem de reflexo vermelho não estão sendo realizados, nas consultas de puericultura, o que pode acarretar em aumento no tempo de diagnóstico do retinoblastoma.

O SUS é um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, abrangendo desde a atenção primária até o tratamento de neoplasias, garantindo acesso integral universal e gratuito à toda a população do país. A atenção integral à saúde é um direito de todos os cidadãos, visando também a prevenção e a promoção da saúde. Porém, o que tem sido observado é uma estrutura híbrida de gestão de saúde baseada no funcionamento simultâneo de uma rede de atendimento pública e outra privada, que atua de forma complementar ao SUS. Diante das restrições aos serviços e recursos investidos pelo Estado para atender todas as demandas de saúde da população, o setor privado vem atuando na forma de planos de saúde, clínicas particulares e hospitais particulares. Isso ocorre mesmo entre a população de baixa renda, que busca todos os meios para custear os atendimentos privados devido às dificuldades de acesso à atenção básica pública.

Os pacientes avaliados nesse estudo utilizaram em sua totalidade o SUS para o diagnóstico final, acompanhamento e tratamento, porém, a despeito disso, na maioria das vezes a primeira consulta após a observação do primeiro sintoma pela família, ocorreu no sistema privado (58,9% dos casos), sendo que a maior parte das primeiras avaliações foi realizada por um médico oftalmologista (67,8% da amostra). Podemos inferir que a maioria das famílias buscou por atendimento especializado quando observou o primeiro sinal e sintoma, ao invés de buscar atendimento com um generalista na atenção básica, seja por dificuldade de acesso ao mesmo ou por atraso na marcação de consulta. Ademais, a busca por atendimento especializado no setor privado indica um déficit do mesmo no setor público. Quando analisamos a literatura, o estudo de Brown et al., na Nigéria mostrou que a maioria dos pacientes com câncer infantil tiveram um primeiro atendimento em setor público comparado com privado⁸⁵, porém, nesse estudo não houve a diferenciação entre pacientes apenas com retinoblastoma.

Ao analisarmos o tempo para diagnóstico associado ao atendimento em setor público e privado na análise univariada não houve diferença estatística nem no tempo para o diagnóstico maior que 90 dias nem no tempo para diagnóstico maior que 180 dias e nem para o desfecho enucleação entre os pacientes que foram atendidos em setor público ou privado, porém os pacientes atendidos em setor público tiveram cerca de 3 vezes mais chance de apresentarem doença extraocular na análise univariada. No estudo de Brown et al. os

pacientes que foram avaliados no serviço público tiveram o tempo para diagnóstico menor do que aqueles que foram avaliados no setor privado⁸⁵, indicando uma possível superioridade do primeiro em relação ao segundo no país, diferente do observado no estudo brasileiro. Mesmo não havendo diferença estatística no tempo para diagnóstico foi observado pior estadiamento ao diagnóstico nos pacientes que buscaram um primeiro atendimento em setor público, na casuística deste estudo no que se refere à análise univariada. Portanto, deve ser dada ênfase também às atividades educativas sobre o retinoblastoma na rede pública primária de cuidados. Assim, ocorre um encaminhamento oportuno e imediato.

O primeiro atendimento foi realizado por oftalmologista, em sua maioria, (67,8%), porém, não houve diferença na análise univariada nos desfechos doença extraocular, enucleação e aumento do tempo de diagnóstico entre o primeiro atendimento ter sido realizado por oftalmologista *versus* clínico ou pediátrica. O retinoblastoma é o tumor ocular mais comum na infância e, por esse motivo, seria esperado que o tempo para diagnóstico e suas consequências fossem menores para pacientes que foram atendidos, em um primeiro momento, por um oftalmologista, devido a um maior tempo de estudo sobre doenças oculares e teoricamente, maior expertise, para exame ocular. Entretanto, essa diferença não foi observada no presente estudo, e uma possível explicação para tal seria a raridade da doença. Estima-se que o oftalmologista sozinho irá ver em média um caso de retinoblastoma em toda sua carreira. O mesmo ocorreu no estudo de Chantada et al., em que pacientes que consultaram, inicialmente, um oftalmologista, também foram diagnosticados tardiamente por não ter sido realizado exame de fundo de olho sob anestesia²⁸ o que pode indicar uma necessidade de maior conhecimento especializado sobre a doença para uma adequada avaliação e encaminhamento para um centro terciário.

A média de profissionais que avaliaram o paciente antes de chegar ao centro terciário foi de dois com mediana de um médico. O estudo de Kaliki et al. evidenciou que a média de profissionais que avaliaram o paciente antes do diagnóstico foi de 2 em países de baixa renda, 2 em países de baixa-média renda, 1 para renda média alta e 1 para países de alta renda²⁷. A média da nossa casuística é semelhante à de países de baixa e baixa-média renda e demonstra que o paciente, mesmo tendo o tempo médio para diagnóstico semelhante de países alta renda, não foi encaminhado prontamente após uma primeira avaliação na rede e precisou

peregrinar para procurar uma segunda opinião para, só então, ser encaminhado ao centro terciário. Na análise univariada não houve diferença no desfecho doença extraocular, tempo para diagnóstico ou enucleação associado ao maior número de profissionais diferentemente do estudo de Brown et al.⁸⁵ e Haimi et al.⁹⁴ que mostrou que, quanto maior o número de visitas antes do diagnóstico, maior foi o tempo gasto para a realização do diagnóstico.

A distância até o centro de tratamento também é um fator muito estudado na literatura. Sabe-se que o Brasil é um país de grande extensão territorial e que os centros de tratamento do retinoblastoma são limitados e restritos às grandes cidades, com recursos abundantes. Isso se deve à complexidade e à raridade da doença, resultando em uma demanda menor nesse campo e, como consequência, uma falta de incentivo para estabelecer e manter centros especializados em diferentes regiões. Ademais, o tratamento do retinoblastoma envolve uma equipe multidisciplinar que necessita de treinamento e infraestrutura, o que pode não ser viável em regiões com recursos reduzidos.

À medida que se distancia de um centro de diagnóstico e tratamento, o paciente se depara com vários desafios. Geograficamente, áreas distantes podem enfrentar escassez de recursos médicos e de profissionais de saúde qualificados para detectar a doença, podendo acarretar em disparidades significativas na saúde entre os usuários do SUS, além da distância física resultar em custos de transporte.

Nossa pesquisa identificou uma disparidade significativa nas distâncias percorridas pelos pacientes de suas cidades de origem até os centros terciários de tratamento. Foi observado que muitos pacientes submetidos ao tratamento no GRAACC percorreram longas distâncias até alcançar o centro de tratamento, o que sugere que indivíduos de outras regiões do país buscam cuidados fora de suas áreas de residência nesse hospital. Verificou-se que, 20,4% desses pacientes são de origem da região Norte e Sul do país, indicando a falta de um centro de tratamento mais próximo para atender a essa população. Além disso, constatamos que a distância média percorrida por pacientes dessa instituição foi de aproximadamente 750 km, evidenciando que o serviço também absorve pacientes da região Sudeste.

Os pacientes da Santa Casa de Belo Horizonte, Hospital Santa Izabel na Bahia e Hospital das Clínicas de Porto Alegre tiveram uma distância entre suas cidades e os centros de tratamento menores que 750 km, sendo a mediana do primeiro centro de aproximadamente

200 km e o segundo 500 km, o que indica que os pacientes atendidos nesses centros são do estado de Minas Gerais, Bahia e Rio Grande do Sul, respectivamente, e que, possivelmente, não houve peregrinação de outros estados para realizar o tratamento nesses centros.

Na casuística, registramos um paciente do Hospital Oswaldo Cruz, um da USP Ribeirão Preto e dois pacientes do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos que percorreram mais de 1500 km para chegar ao centro de tratamento. Isso nos indica que, além de atenderem pacientes do estado, essas instituições também prestaram acompanhamento a pacientes por meio de tratamento fora de domicílio (TFD), resultando em longas distâncias percorridas por esses pacientes.

Ao avaliarmos o impacto das maiores distâncias nos desfechos, observamos uma associação com significância estatística entre o aumento da distância média entre a cidade de origem e o centro terciário e um tempo de diagnóstico superior a 90 dias. No entanto, não foi constatada significância estatística com um tempo de diagnóstico superior a 180 dias.

Realizou-se uma estratificação das distâncias entre as residências dos pacientes e os centros de tratamento em até 200 quilômetros. Essa distância foi selecionada por se supor que uma maior proximidade dos grandes centros com recursos mais amplos, permitiria que os pacientes pudessem chegar com maior facilidade às grandes cidades, realizar consultas, acompanhamento e, muitas vezes, retornar periodicamente às suas residências. Ao estratificar a amostra em distâncias da residência ao centro de tratamento maiores ou menores que 200 quilômetros, também observamos uma associação entre o tempo de diagnóstico superior a 90 dias em pacientes que percorreram uma distância superior a 200 quilômetros.

O estudo de Brown et al.⁸⁵ não encontrou diferença entre o tempo diagnóstico de câncer infantil entre pacientes que viviam no estado abrangido pela pesquisa e os residentes fora deste, o que poderia ser justificado por a presença de centros regionais de tratamento com garantias de acomodações e agilidade na peregrinação desses pacientes até o local do tratamento. Em contrapartida, o estudo de Fajardo-Gutierrez et al., no México mostrou risco maior de aumento do tempo para diagnóstico em maiores distâncias do centro de tratamento³⁴. No estudo de Fabian et al.⁴⁹ mesmo nos países europeus com uma distância média de 400 km até o centro não houve um impacto no tempo para o diagnóstico já nos

pacientes Africanos com distâncias próximas a 200 Km, como no Brasil, tiveram impacto no tempo para diagnóstico sugerindo que há outros fatores além do valor da distância em si como dificuldades existentes nas barreiras de acesso, distribuição dos centros, transferências de cuidados, apoio psicossocial e financeiro para aceitar o tratamento, o que reafirma a importância do encaminhamento ágil das crianças para centros médicos altamente especializados.

A fim de compreender as análises temporais no estudo, é imperativo identificar o significado de cada uma delas. O tempo para primeira consulta representa tanto o tempo para os familiares detectarem que algo estava errado com a criança e terem a iniciativa para procurar ajuda quanto o tempo até conseguirem agendar uma primeira consulta, seja em serviço público ou privado. O tempo médico representa o tempo desde a primeira consulta até chegar ao centro terciário e pode representar tanto um problema na rede para o paciente conseguir chegar ao centro terciário quanto um problema na detecção pelo primeiro médico que avaliou a criança que havia algo alterado e necessitava de avaliação especializada. O tempo de investigação representa o tempo desde a chegada do paciente ao centro terciário até ele ser diagnosticado e pode representar uma dificuldade na instituição de realizar os exames de estadiamento e fundo de olho. O tempo para tratamento indica o tempo após o diagnóstico para se iniciar o tratamento no centro terciário e pode indicar problemas da instituição em iniciar tratamento local, enucleação ou problemas com leito para quimioterapia sistêmica.

Foi realizada a estratificação dos pacientes por instituição e realizado o cálculo, baseado na mediana, da porcentagem que os tempos para primeira consulta, tempos médicos e tempo de investigação representam no tempo total para diagnóstico dos pacientes de cada instituição, com o intuito de detectar os principais desafios para o paciente chegar ao centro de tratamento. É importante destacar que nos centros onde o número de pacientes é reduzido devido a raridade deste tumor, como Hospital da Criança de Brasília, Hospital Santa Isabel, HC - Porto Alegre e USP Ribeirão Preto, torna-se mais difícil identificar um padrão nos eventos ocorridos.

Quando analisamos o tempo para primeira consulta de todas as instituições, a média do nosso estudo foi de 79 dias, com mediana de 31 dias. Como a mediana está distante da

média, isso sugere a presença de *outliers* na distribuição dos dados, ou seja, existem valores extremamente altos neste caso específico, que estão influenciando a média para cima e, conseqüentemente, podem impactar a interpretação dos dados. No estudo de Mattosinho et al. o tempo médio para primeira consulta foi de 1,6 meses (48 dias), com uma mediana de 30 dias²⁹, já no estudo Posner et al. em Londres o tempo médio para a primeira consulta foi de 28 dias³³. O tempo para primeira consulta leva em consideração tanto o tempo para a família detectar que algo estava alterado na criança, e procurar o atendimento, como também o tempo que a família demorou para agendar e ser atendido em uma primeira consulta médica, o que leva em consideração o atraso na rede. Como há uma distribuição assimétrica do tempo da casuística de forma geral, ao avaliarmos a mediana a mesma se aproxima do tempo de primeira consulta do estudo brasileiro e londrino.

A porcentagem de tempo até a primeira consulta em relação ao tempo total de diagnóstico, estratificado por centros, foi elevada nos pacientes do Hospital Oswaldo Cruz de Recife e Hospital Santa Izabel na Bahia (75% e 62% respectivamente). Isso sugere que campanhas de conscientização sobre os sinais e sintomas da doença para a população em geral nesses locais poderiam ser realizadas. Tal ação também facilitaria a detecção precoce, pelos pais, dos principais sintomas da condição, incentivando-os a buscar avaliação médica rapidamente. Ademais, outra medida importante seria observar se está havendo atrasos para a marcação de primeiras consultas na rede de saúde nessas localidades.

O tempo médico, calculado pela diferença entre a data da chegada ao centro de referência menos a data da primeira consulta, representa o tempo desde uma primeira avaliação por um médico até o paciente ser avaliado no centro de tratamento. Ele pode representar tanto uma dificuldade em reconhecer os primeiros sinais e sintomas do primeiro médico que avaliou a criança quanto uma demora a encaminhar o paciente para a rede de saúde. No estudo brasileiro de Mattosinho et al. o tempo médico foi de 5 meses (150 dias aproximadamente), sendo que ele foi responsável por cerca de 77% do intervalo geral de tempo para diagnóstico²⁹. No estudo de Goddard, et al. em Londres o tempo médio médico foi de 2 meses (60 dias aproximadamente)⁷⁹. Na revisão realizada por Brasme et al. o tempo médio médico foi de 5,6 semanas (45 dias aproximadamente)⁹⁵.

Nosso estudo evidenciou um tempo médico com média de 75 dias e mediana de 34 dias com porcentagem de 47.89% em relação ao tempo para diagnóstico, intervalos próximos aos países de alta renda. Isso sugere que os pacientes desta amostra, em comparação com aqueles de outros países e com o da outra casuística brasileira, contaram com médicos que perceberam os sinais e sintomas da doença de forma mais rápida, além disso, muitos não tiveram um período prolongado até chegar ao centro de tratamento. No entanto, como mencionado anteriormente, muitos deles precisaram arcar com as despesas para serem atendidos pelo primeiro médico, em sua maioria oftalmologistas, predominantemente em clínicas privadas.

Ao analisarmos o tempo médico pode-se observar que tanto no HC de Porto Alegre quanto no Hospital da Criança de Brasília este representou a maior parte do tempo para diagnóstico (79% e 92% do tempo total respectivamente). Podemos inferir que houve um aumento no tempo de encaminhamento na rede de saúde, possivelmente devido ao desconhecimento da doença pelo primeiro profissional que avaliou as crianças, associado à demora da rede para que essa criança fosse direcionada ao local de tratamento apropriado. É relevante observar ainda que, ao considerarmos os dados de distância como já dito anteriormente, os pacientes do HC de Porto Alegre eram originários do próprio estado ou próximo a ele e, apesar disso, ainda houve aumento no tempo médico.

No estudo de Mattosinho et al. no Rio de Janeiro o intervalo médico representou 77% do intervalo do diagnóstico total, porcentagem mais semelhante aos dois centros descritos acima e muito superior aos centros GRAACC (47,95%), Hospital Oswaldo Cruz (24,75%) Hospital Santa Isabel (37,14%), Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos (45,19%) Hospital Santa Casa de BH (45,45%) e USP- Ribeirão Preto (50,59%). Na revisão sistemática conduzida por de Brasme et al. o intervalo médico representou apenas 23% do tempo total para o diagnóstico. No entanto, os estudos que forneceram essa informação eram provenientes do Canadá e de Londres, países com alto índice socioeconômico.

O tempo de investigação representou a menor porcentagem do tempo total até o diagnóstico final de todos os centros (9,2%). Isso se deve ao fato de a criança já chegar a um centro de referência nacional de tratamento, equipado para realizar exames de avaliação e estadiamento do paciente. É importante ressaltar que nos centros terciários, como a USP-

Ribeirão Preto e o Hospital Oswaldo Cruz, parece haver um esforço para diminuir esse intervalo, visando assegurar uma maior agilidade no início do tratamento. Na USP - Ribeirão Preto e no Hospital Oswaldo Cruz, por exemplo, a mediana do tempo de investigação foi zero, ou seja, parte dos pacientes foram diagnosticados no mesmo dia em que deram entrada na instituição. Essa conquista se torna mais desafiadora em centros que lidam com um grande volume de pacientes com diagnóstico de retinoblastoma, como o GRAACC, que apresenta uma mediana de tempo de investigação de 9 dias.

O tempo de tratamento também reflete a capacidade do centro terciário de se organizar para iniciar os cuidados com o paciente de forma mais precoce após o diagnóstico. Chamamos a atenção na amostra maiores tempos médios e medianas para tratamento do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, Hospital da Criança de Brasília e Hospital Santa Izabel o que sugere um possível aumento no tempo para o estadiamento do paciente, possibilidade de redução da disponibilidade de consultas com o oncologista para programação de quimioterapia ou mesmo menos dias disponíveis para quimioterapia intraocular na instituição.

6.4 Desfechos

O tempo para diagnóstico foi avaliado através da data aproximada do início dos sinais e sintomas até a data do diagnóstico em um centro terciário. Como já explicitado, o tempo para diagnóstico no retinoblastoma possui um grande impacto na extensão da doença ao diagnóstico com consequências que incluem perda de visão e até o óbito^{14,30}.

O estudo de Canturk et al. evidenciou que os indicadores de índice de desenvolvimento humano (IDH) que avaliam o desenvolvimento de um determinado país considerando não apenas a economia, mas também educação e saúde foram associadas à sobrevida e à doença avançada no diagnóstico do retinoblastoma⁴⁶. No estudo de Kaliki et al., o tempo para diagnóstico diminuiu com o aumento do índice de desenvolvimento. O tempo médio para diagnóstico em países de baixa renda foi de 303 dias, para pacientes de baixa-média renda foi de 180 dias, para países de renda média alta foi de 92 dias e para países de alta renda foi de 56 dias²⁷.

O tempo médio de diagnóstico em nossa amostra foi de 156 dias, com uma mediana de 101 dias. Este período se assemelha aos de países de baixa-média renda. Ao estratificarmos nossa amostra em tempos de diagnóstico inferiores a 90 dias ou superiores a 90 dias, observamos que 46,4% da amostra foi diagnosticada em menos de 90 dias e que 70,2% recebeu diagnóstico em menos de 180 dias. Ao compararmos com outros estudos brasileiros ao longo dos anos, o estudo pioneiro de Clélia et al. mostrou um tempo médio de diagnóstico de 8,3 meses³⁰, enquanto o estudo de Antonelli et al. evidenciou uma redução no tempo de diagnóstico após medidas de conscientização pública, de 7,5 meses para 5,3 meses⁶⁵. Rodrigues et al. revelou um tempo de diagnóstico de 5,8 meses¹⁴, e o estudo mais recente de Mattosinho et al. mostrou um tempo médio de diagnóstico de 7 meses²⁹.

Nosso estudo possui o menor tempo médio para o diagnóstico, uma possível razão para essa redução poderia ser o impacto que recentes campanhas para o diagnóstico precoce do retinoblastoma como a denominada “De olho no olho” liderada por um famoso apresentador brasileiro que têm uma filha com diagnóstico da doença.

Conforme já demonstrado, a maioria significativa dos pacientes da amostra apresenta um tempo de diagnóstico inferior a 180 dias. Em relação ao estágio final do olho mais avançado, nossa casuística revela que 80% dos pacientes possuem tumores intraoculares, 13,5% têm doença avançada (estádios extraoculares II e III) e 5,6% foram diagnosticados com doença metastática. Esses números estão em consonância com os estudos de Chantada et al. que indicaram que pacientes com doença intraocular tiveram um tempo mediano de diagnóstico de 12 semanas, enquanto aqueles com extensão orbital apresentaram 24 semanas, e os com doença metastática, 50 semanas²⁸, e o estudo de Rodrigues et al. que mostrou que o tempo de diagnóstico maior que 180 dias tinha alta correlação com a extensão extraocular¹⁴. Na análise univariada do nosso estudo, pacientes que tiveram tempo de diagnóstico maior que 90 dias e maior que 180 dias tiveram maior risco de tumores extraoculares.

É relevante destacar que, embora a maior parte da amostra seja composta por tumores intraoculares, a maior proporção deles corresponde aos estádios intraoculares E, que são tumores localmente avançados e, em sua maioria, exigem a realização de enucleação para tratamento curativo. No estudo de Faranoush et al. no Irã tumores intraoculares

representavam quase 90% da amostra, sendo o estadiamento D o que compunha a maior porcentagem da amostra⁸³, semelhante ao estudo de Jingge Gao et al.⁸⁴ na China, em que a maioria dos tumores estavam em estádios D e E no diagnóstico e resultou em altas taxas de enucleação⁸⁴. Mesmo quando analisamos um trabalho realizado em um país desenvolvido, permanece a distribuição de a maioria dos tumores serem de grupos intraoculares avançados (D e E) como o estudo de Bourkiza et al. no Reino Unido. Neste estudo, 81% dos casos apresentavam o diagnóstico de retinoblastoma intraocular avançado (grupo D e E)⁷⁷ ou o estudo suíço de Wallach et al. que evidenciou que 71,2% dos pacientes tinham tumores intraoculares D e E⁷¹.

Esses resultados indicam que, mesmo com o tempo de diagnóstico sendo menor em países de alta renda, ainda são necessários esforços adicionais em todo o mundo para assegurar um diagnóstico mais precoce da doença. Isso possibilitaria que os pacientes fossem diagnosticados com tumores intraoculares menos avançados, aumentando assim suas chances de preservação ocular e, conseqüentemente, reduzindo a morbimortalidade associada.

Quando estratificamos a amostra, de acordo com o centro de pesquisa, observamos que tumores extraoculares ao diagnóstico estavam presentes em 10% (1 dos 10 pacientes) dos pacientes do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos, 100% (2 dos 2 pacientes) do Hospital da Criança de Brasília, 75% dos pacientes do Hospital Santa Isabel na Bahia (3 dos 4 pacientes), 22% dos pacientes do Hospital GRAACC (11 de 49 pacientes), 66% dos pacientes do HC- Porto Alegre (2 dos 3 pacientes) e nenhum paciente dos Hospital Santa Casa de BH, USP - Ribeirão Preto e Hospital Oswaldo Cruz. Entretanto, torna-se difícil algum tipo de comparação entre os centros devido a grande diferença de número de pacientes entre eles.

A enucleação foi realizada em 53,9% da nossa amostra, sendo 7% deles intraoculares grupos oculares D, 64% grupo E e 29% deles extraoculares. Na regressão logística univariada, um fator de risco já esperado para enucleação é possuir doença extraocular.

Um aspecto muito relevante a ser considerado nesses dados é que esse estudo é prospectivo, no qual um grande número de casos foi incluído nos últimos meses. Isso justifica o alto percentual de pacientes em estágios avançados que ainda não passaram pela enucleação. Esses pacientes estão recebendo terapia neoadjuvante ou intraocular na

tentativa de preservação ocular. Assim, é possível que a porcentagem de enucleações durante o acompanhamento seja maior do que a observada nesta avaliação.

No estudo de Rajeshuni et al. de 2019, nos Estados Unidos, cerca de 70% dos pacientes realizaram a enucleação durante o tratamento⁷⁵ e no de Bourkiza et al. no Reino Unido cerca de 72% realizaram o procedimento mesmo com as melhorias nos tratamentos⁷⁷. Já no estudo de Jingge Gao na China cerca de 96% dos pacientes realizaram a enucleação⁸⁴ e de Nyamoni et al. no Quênia cerca de 95%⁹⁰. Em países de baixa renda, onde os recursos para o tratamento de tumores raros são limitados e demandam investimentos elevados, que no caso do retinoblastoma envolvem terapias locais ou quimioterapia intraocular, na maioria dos pacientes com doença avançada ao diagnóstico será realizada a enucleação e irradiação externa. Isso ocorre porque essas opções permanecem como as únicas terapêuticas disponíveis nesses locais e garantem a sobrevivência dos pacientes.

Espera-se que recursos e avanços terapêuticos adicionais possam ser direcionados para países de baixa renda, seja por meio de auxílio internacional ou telemedicina, para aumentar as chances de preservação ocular em um maior número de crianças – e que nos países de alta renda, possam ser aprimoradas as terapias intraoculares e o desenvolvimento de drogas alvo para que os índices de enucleação sejam reduzidos.

É importante ressaltar que um grande número de casos foi adicionado na amostra nos últimos meses, o que justifica ainda haver um percentual significativo de pacientes vivos e ainda com a doença (64,4% da amostra), pois muitos pacientes estão em primeira linha de tratamento no momento dessa avaliação.

O Brasil é um país de média renda, onde o tempo para diagnóstico para o retinoblastoma parece estar melhorando ao longo dos anos e, recentemente, tem se dado muito foco para a doença na mídia do país, porém, ainda têm chegado muitos pacientes com estágio intraocular avançado, o que reforça a necessidade de melhoria desse tempo. A recente revisão sistemática realizada pelo grupo de pesquisa sugere uma cadeia abrangente de cuidados em países em desenvolvimento e que podem ser aplicadas ao nosso cenário, através das cinco ações, em diferentes pontos da cadeia de cuidados, e que devem ser realizadas de forma integrada para melhoria do cenário da doença no Brasil.

A primeira ação envolve parcerias internacionais por meio de teleconsultorias com especialistas, programas de mentoria e auxílio financeiro para apoiar o desenvolvimento de programas locais. A segunda ação implica na implementação de programas nacionais de assistência pública, incluindo a centralização dos cuidados e auxílio financeiro do Estado. A terceira ação visa a educação e a conscientização tanto da comunidade médica quanto da população em geral, com foco nas populações de maior risco. A quarta ação abrange a criação de programas de rastreamento direcionados às populações de maior risco, além da implementação de avaliações periódicas de saúde ocular para todas as crianças, juntamente com a incorporação e integração de aplicativos e algoritmos de *smartphones* para aprimorar a precisão da triagem. Por último, a quinta ação que envolve a implementação de serviços de genética é destacada, principalmente devido ao bom custo-benefício de sua aplicabilidade no diagnóstico precoce da população com maior risco de desenvolver o retinoblastoma⁹⁶.

7 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos que abordam os fatores de risco para doença avançada ao diagnóstico no retinoblastoma são estudos retrospectivos, em um único centro e baseados em coleta de dados em prontuários. Nosso estudo baseou-se em uma amostra nacional representativa das crianças no Brasil que tiveram o diagnóstico recente de retinoblastoma e as informações foram coletadas de forma prospectiva através de realização de entrevistas com os responsáveis pelas crianças.

Um desafio do estudo foi, primeiramente, a aprovação de todos os comitês de ética locais dos centros de coleta, o que resultou na inclusão dos centros de forma gradual e contínua. Ademais, uma limitação inerente em estudar o retinoblastoma em um estudo prospectivo se deve à raridade da doença, ao tamanho amostral, que pode, inclusive, limitar a detecção dos fatores associados ao aumento do tempo para diagnóstico, bem como o período de acompanhamento inadequado na obtenção de resultados precisos sobre os desfechos. Tais variáveis interferem no resultado, tendo em vista que este foi um estudo prospectivo de curto prazo, em que eventos como metástase ou morte possam ter ocorrido após a conclusão do estudo.

As análises univariadas indicaram que fatores como maiores distâncias dos locais do tratamento, viver em zona rural, escolaridade do pai baixa (até ensino fundamental), renda familiar até 1 salário mínimo, ter tido atendimento em serviço público, ter tido como primeiro sintoma o estrabismo, comparado com leucocoria, e o aumento de número de vulneráveis na residência, foram fatores de maior risco para o tempo de diagnóstico maior do que 90 dias na amostra. Na análise multivariada, viver em zona rural, ter primeiro sintoma de estrabismo, comparado com leucocoria, e aumento do número de vulneráveis foram associados a possibilidade de o tempo de diagnóstico superior a 90 dias.

Na univariada, pacientes do sexo masculino e que tiveram o primeiro atendimento em serviço público, com idade média de diagnóstico maior, e também tempo elástico para o diagnóstico (acima de 90 ou 180 dias), tiveram risco aumentado de apresentarem doença extraocular no diagnóstico. Na multivariada, apenas o sexo masculino apresentou mais chance de apresentar doença extraocular.

Na análise univariada e multivariada para o desfecho de tempo de diagnóstico superior a 180 dias, pacientes com uma idade média maior ao diagnóstico, e aqueles residentes em zona rural, apresentaram uma maior probabilidade desse desfecho.

Devido ao curto período de acompanhamento, ainda não foi possível elaborar curvas de sobrevida global. Cerca da metade da amostra já realizou enucleação e, espera-se que mais pacientes realizem o procedimento devido ao grande número de pacientes de estágio extraocular E na amostra. Devido à possibilidade de subestimação das percentagens de enucleação, ainda existem poucos fatores associados ao desfecho que podem ser destacados. Na análise de regressão de Cox univariada, é importante considerar o aumento da idade média no momento do diagnóstico. A presença de leucocoria comparado a outros sintomas, pacientes com doença unilateral, residentes em zona rural além da esperada relação entre doença extraocular e enucleação. Na análise multivariada houve maior risco de pacientes com doença unilateral, presença de leucocoria comparado a outros sintomas e estadiamento extraocular.

Este estudo possibilitou o início de uma avaliação, tanto do cenário nacional dos cuidados com o retinoblastoma, quanto dos centros participantes da pesquisa, de forma mais específica. A partir dessa investigação, é possível iniciar a proposição de estratégias de melhoria, com base nas barreiras observadas para o aumento do tempo de diagnóstico da doença e seus desfechos. Isso inclui a necessidade de uma orientação mais ampla sobre a doença para a população em geral, bem como uma orientação mais específica para médicos de atenção primária e centros terciários, visando uma investigação e tratamento mais ágeis. Ao comparar com estudos brasileiros anteriores, observamos uma melhora de padrão, mas ainda há muito a ser feito para garantir a qualidade de vida das crianças afetadas pela doença.

REFERÊNCIAS

1. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Lindsay Frazier A, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2019, Apr 1;20(4):483–93.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. [Recurso em meio eletrônico].
3. Câncer. *Tipos de câncer*. Câncer infantojuvenil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - **INCA**, Brasil. 2023 [cited 2023 Jul 28]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>.
4. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, et al. *Childhood cancer burden: a review of global estimates*. **Lancet Oncol**. 2019 Jan;20(1): e42–53.
5. Pruteanu DP, Olteanu DE, Cosnarovici R, Mihut E, Nagy V. *Genetic predisposition in pediatric oncology*. **Med Pharm Rep**. 2020 Oct;93(4):323–34.
6. Gargallo P, Oltra JS, Yáñez Y, Segura V, Balaguer J, Cañete A. *Retinoblastoma: Towards an earlier diagnosis*. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología** (English Edition). 2018 Sep 1;93(9):439–43.
7. Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, Kim JW, Shields CL, Marr BP, et al. Screening Children at Risk for *Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists*. **Ophthalmology**. 2018 Mar;125(3):453–8.
8. Fabian ID, Shah V, Kapelushnik N, Naeem Z, Onadim Z, Price EA, et al. Number, frequency and time interval of examinations under anesthesia in bilateral retinoblastoma. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**. 2020 Apr;258(4):879–86.
9. Singh G, Daniels AB. *Disparities in Retinoblastoma Presentation, Treatment, and Outcomes in Developed and Less-Developed Countries*. **Semin Ophthalmol**. 2016 Apr 29;31(4):310–6.
10. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. *Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries*. **Int J Cancer**. 2010 Feb 1;126(3):715–20.

11. Traoré F, Sylla F, Togo B, Kamaté B, Diabaté K, Diakité AA, et al. *Treatment of retinoblastoma in Sub-Saharan Africa: Experience of the paediatric oncology unit at Gabriel Toure Teaching Hospital and the Institute of African Tropical Ophthalmology, Bamako, Mali.* **Pediatr Blood Cancer.** 2018 Aug;65(8): e27101.
12. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury T, Scheimberg I, et al. *The management of retinoblastoma.* **Oncogene.** 2018 Mar;37(12):1551–60.
13. Rao R, Honavar SG. *Retinoblastoma.* **Indian J Pediatr.** 2017 Dec;84(12):937–44.
14. Rodrigues KE de S, Latorre M do RDO, Camargo B de. *Atraso diagnóstico do retinoblastoma.* **J Pediatr (Rio J)**, [Internet]. 2004;80(6). Available from: <https://www.scielo.br/j/jped/a/ffTcxTfnNrYL4JK3fDQYKvS/>.
15. Shields CL, Shields JA. *Diagnosis and management of retinoblastoma.* **Cancer Control.** 2004 Sep-Oct;11(5):317–27.
16. Ademola-Popoola DS, Opocher E, Ashwin Reddy M. *Contemporary management of retinoblastoma in the context of a low-resource country.* **Niger Postgrad Med J.** 2019 Apr 1;26(2):69.
17. Blaney SM, Helman LJ. *Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology.* **Wolters Kluwer Health;** 2020. 1352 p.
18. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. *Retinoblastoma.* **Nat Rev Dis Primers.** 2015 Aug 27; 1:15021.
19. Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, Shields JA. *Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy.* **Retina.** 2004 Dec;24(6):849–62.
20. Ramírez-Ortiz MA, Lansingh VC, Eckert KA, Haik BG, Phillips BX, Bosch-Canto V, et al. *Systematic review of the current status of programs and general knowledge of diagnosis and management of retinoblastoma.* **Bol Med Hosp Infant Mex.** 2017 Jan 30;74(1):41–54.
21. Linn Murphree A. *Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification.* **Ophthalmol Clin North Am.** 2005 Mar;18(1):41–53, viii.
22. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, et al. *A proposal for an international retinoblastoma staging system.* **Pediatr Blood Cancer.** 2006 Nov;47(6):801–5.

23. Abramson DH. *Retinoblastoma: saving life with vision*. **Annu Rev Med**. 2014; 65:171–84.
24. Shields JA. *Importance of early diagnosis of retinoblastoma*. **Br J Ophthalmol**. 1999 Dec;83(12):1315–6.
25. Al-Haddad C, Bashour Z, Farah L, Bayram L, Merabe Z, Ma'luf R, et al. *Establishment of a formal program for retinoblastoma: Feasibility of clinical coordination across borders and impact on outcome*. **Pediatr Blood Cancer**. 2019 Nov;66(11): e27959.
26. Erwennel CM, Gianotti Antoneli CB, Abujamra SI, Epelman S, Silvas NS, Bianchi A, et al. *Retinoblastoma: retrato da nossa realidade; uma proposta de trabalho em prevenção da cegueira*.
27. Kaliki S, Ji X, Zou Y, Rashid R, Sultana S, Sherief ST, et al. *Lag Time between Onset of First Symptom and Treatment of Retinoblastoma: An International Collaborative Study of 692 Patients from 10 Countries*. Available from: <https://www.mdpi.com/journal/cancers>.
28. Chantada GL. *Retinoblastoma: lessons and challenges from developing countries*. Ellsworth Lecture 2011. **Ophthalmic Genet**. 2011 Nov;32(4):196–203.
29. Mattosinho CC de S, Grigorovski N, Lucena E, Ferman S, Soares de Moura ATM, Portes AF. *Prediagnostic Intervals in Retinoblastoma: Experience at an Oncology Center in Brazil*. **J Glob Oncol**. 2017 Aug;3(4):323-30.
30. Erwenne' CM, Franc EL. *Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma*.
31. Hansen RP, Olesen F, Sørensen HT, Sokolowski I, Søndergaard J. *Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: a Danish cohort study*. **BMC Health Serv Res**. 2008 Feb 28; 8:49.
32. Pedersen LH, Erdmann F, Aalborg GL, Hjalgrim LL, Larsen HB, Schmiegelow K, et al. *Socioeconomic position and prediagnostic health care contacts in children with cancer in Denmark: a nationwide register study*. **BMC Cancer**. 2021 Oct 14;21(1):1104.
33. Posner M, Jaulim A, Vasalaki M, Rantell K, Sagoo MS, Reddy MA. *Lag time for retinoblastoma in the UK revisited: a retrospective analysis*. **BMJ Open**. 2017 Jul 13;7(7):e015625.

34. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García M del C. *Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer.* **Med Pediatr Oncol.** 2002 Jul;39(1):25–31.
35. Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, Urrutia L, Schvartzman E. *Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country.* **Arch Dis Child.** 1999 Feb;80(2):171–4.
36. Xiao W, Ji X, Ye H, Zeng H, Gao Y, Chen R, et al. *Parent Knowledge of Screening and Genetic Testing in Retinoblastoma.* **J Ophthalmol.** 2020 Apr 8; 2020:3839792.
37. Sitorus RS, Moll AC, Suhardjono S, Simangunsong LS, Riono P, Imhof S, et al. *The effect of therapy refusal against medical advice in retinoblastoma patients in a setting where treatment delays are common.* **Ophthalmic Genet.** 2009 Mar;30(1):31–6.
38. Naser AY, Alrawashdeh HM, Alwafi H, Alyami HS, Dahmash EZ, Ghoul I, et al. *Knowledge and awareness of the general population and healthcare providers about retinoblastoma: It is time to know the glow.* **Int J Clin Pract.** 2021 Aug;75(8):e14298.
39. Leal-Leal CA, Dilliz-Nava H, Flores-Rojo M, Robles-Castro J. *First contact physicians and retinoblastoma in Mexico.* **Pediatr Blood Cancer.** 2011 Dec 15;57(7):1109–12.
40. Ozdemir H, Tacyildiz N, Unal E, Yavuz G, Ugur H, Gunduz K. *Clinical and epidemiological characteristics of retinoblastoma: correlation with prognosis in a Turkish pediatric oncology center.* **Pediatr Hematol Oncol.** 2007 Apr-May;24(3):221–31.
41. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. *Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences.* **Pediatrics.** 2002 Mar;109(3):E45.
42. Costa AMAM, Magluta C, Gomes Junior SC. *Evaluation of continuing education of family health strategy teams for the early identification of suspected cases of cancer in children.* **BMC Med Educ.** 2017 Sep 7;17(1):155.
43. Mattosinho C, Moura AT, Grigorovski N, Araújo LH, Ferman S, Ribeiro K. *Socioeconomic status and retinoblastoma survival: Experience of a tertiary cancer center in Brazil.* **Pediatr Blood Cancer.** 2021 Jan;68(1): e28757.
44. Yousef YA, Al-Nawaiseh I, Mehayar M, Sultan I, Al-Hussaini M, Jaradat I, et al. *How Telemedicine and Centralized Care Changed the Natural History of Retinoblastoma in a Developing Country: Analysis of 478 Patients.* **Ophthalmology.** 2021 Jan;128(1):130–7.

45. Weaver MS, Heminger CL, Lam CG. *Integrating stages of change models to cast new vision on interventions to improve global retinoblastoma and childhood cancer outcomes.* **BMC Public Health.** 2014 Sep 11; 14:944.
46. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, Ma Z, Furmanchuk A, Antoneli CBG, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. **Br J Ophthalmol.** 2010 Nov;94(11):1432–6.
47. Tomar AS, Finger PT, Gallie B, Kivelä TT, Mallipatna A, Zhang C, et al. *Global Retinoblastoma Treatment Outcomes: Association with National Income Level.* **Ophthalmology.** 2021 May; 128(5):740–53.
48. Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, et al. *Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level.* **JAMA Oncol.** 2020 May 1;6(5):685–95.
49. Fabian ID, Stacey AW, Foster A, Kivelä TT, Munier FL, Keren-Froim N, et al. *Travel burden and clinical presentation of retinoblastoma: analysis of 1024 patients from 43 African countries and 518 patients from 40 European countries.* **Br J Ophthalmol.** 2021 Oct;105(10):1435–43.
50. Selistre SGA, Maestri MK, Santos-Silva P, Schüler-Faccini L, Guimarães LSP, Giacomazzi J, et al. *Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil.* **BMC Pediatr.** 2016 Apr 3; 16:48.
51. Mattosinho CCDS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. *Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review.* **Pediatr Hematol Oncol.** 2019 Mar;36(2):55–72.
52. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, Fu L, Qaddoumi I, Antoneli C, et al. *Retinoblastoma: One World, One Vision.* **Pediatrics.** 2008 Sep 1;122(3): e763–70.
53. Leander C, Fu LC, Peña A, Howard SC, Rodriguez-Galindo C, Wilimas JA, et al. *Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras.* **Pediatr Blood Cancer.** 2007 Nov;49(6):817–9.
54. Xiao W, Ye H, Zeng H, Tang L, Chen R, Gao Y, et al. *Associations among Socioeconomic Factors, Lag Time, and High-Risk Histopathologic Features in Eyes Primarily Enucleated for Retinoblastoma.* **Curr Eye Res.** 2019 Oct;44(10):1144–9.

55. Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica. *Nota técnica sobre o teste do reflexo vermelho [nota técnica]*. 2021-2023.
56. Brasil. Câmara dos Deputados. Projeto de Lei n.º 4.090-A, de 2015. *Torna obrigatória a realização do "Teste do Olhinho" nos recém-nascidos em maternidades e serviços hospitalares da rede pública ou conveniados com o SUS*. **Câmara dos Deputados**. 2015.
57. Barr RD, MBCh B. *"Delays" in Diagnosis: A Misleading Concept, Yet Providing Opportunities for Advancing Clinical Care*.
58. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. *Research electronic data capture (REDCap): a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support*. **J Biomed Inform**. 2009 Apr;42(2):377–81.
59. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. **PLoS Med**. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
60. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. *Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>.
61. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. *Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data*. **Int J Evid Based Healthc**. 2015 Sep;13(3):147–53.
62. Joseph B, Madhavan J, Mamatha G, Ramprasad VL, Gopal L, Kumaramanickavel G. *Retinoblastoma: a diagnostic model for India*. **Asian Pac J Cancer Prev**. 2006;7(3):485–8.
63. Guillermo L. Chantada, Ira J. Dunkel, Paula S. Schaiquevich, Edith L. Grynszpancholc, Jasmine Francis, Alejandro Ceciliano, Pedro A. Zubizarreta, Adriana C. Fandino ,David H. Abramson. *Twenty-Year Collaboration Between North American and South American Retinoblastoma Programs*. **American Society of Clinical Oncology** [Internet]. 2016 Dec;2(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JGO.2015.002782>.
64. Wilimas JA, Wilson MW, Haik BG, Barnoya M, Fu L, Castellanos M, et al. *Development of retinoblastoma programs in Central America*. **Pediatr Blood Cancer**. 2009 Jul;53(1):42–6.
65. Howard SC, Zaidi A, Cao X, Weil O, Bey P, Patte C, et al. *The My Child Matters*

- programme: effect of public-private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. Lancet Oncol.* 2018 May;19(5): e252–66.
66. Green AL, Chintagumpala M, Krailo M, Langholz B, Albert D, Eagle R, et al. *Correlation of Insurance, Race, and Ethnicity with Pathologic Risk in a Controlled Retinoblastoma Cohort: A Children’s Oncology Group Study. Ophthalmology.* 2016 Aug;123(8):1817–23.
67. Gianotti Antoneli CB, Steinhorst F, de Cássia Braga Ribeiro K, Chojniak MMM, Novaes PERS, Arias V, et al. *O papel do pediatra no diagnóstico precoce do retinoblastoma. Rev Assoc Med Bras.*
68. Mattosinho, Clarissa Campolina de Sá. *Associação entre fatores socioeconômicos e a sobrevivência de pacientes com retinoblastoma em um centro terciário de tratamento oncológico. Tese.* Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Centro Biomédico, Faculdade de Ciências Médicas. Rio de Janeiro, 2020.
69. Padma M, Kumar N, Nesargi PS, Aruna Kumari BS, Appaji L, Viswanathan A. *Epidemiology and clinical features of retinoblastoma: A tertiary care center’s experience in India. South Asian J Cancer.* 2020 Jan-Mar;9(1):56-8.
70. Jain M, Rojanaporn D, Chawla B, Sundar G, Gopal L, Khetan V. *Retinoblastoma in Asia. Eye .* 2019 Jan;33(1):87–96.
71. Wallach M, Balmer A, Munier F, Houghton S, Pampallona S, von der Weid N, et al. *Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004. Pediatrics.* 2006 Nov;118(5):e1493-8.
72. Chukwu BF, Ezenwosu OU, Ikefuna AN, Emodi IJ. *Diagnostic delay in pediatric cancer in Enugu, Nigeria: a prospective study. Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Mar;32(2):164-71.
73. Dang-Tan T, Franco EL. *Diagnosis delays in childhood cancer: a review. Cancer.* 2007 Aug 15;110(4):703–13.
74. Committee for the National Registry of Retinoblastoma. *The National Registry of Retinoblastoma in Japan (1983-2014). Jpn J Ophthalmol.* 2018 Jul;62(4):409–23.
75. Rajeshuni N, Whittemore AS, Ludwig CA, Mruthyunjaya P, Moshfeghi DM. *Racial, Ethnic, and Socioeconomic Disparities in Retinoblastoma Enucleation: A Population-*

- Based Study, SEER 18 2000-2014. Am J Ophthalmol.* 2019 Nov; 207:215–23.
76. Swathi Kaliki, Anamika Patel, Sadiya Iram, George Ramappa, Ashik Mohamed, Vijay A. R. Palkonda, Md. *Retinoblastoma in India: Clinical Presentation and Outcome, in 1,457 Patients (2,074 Eyes). Retina: The journal of retinal and vitreous diseases*, 2019, v. 39, n. 2 Available from: <http://journals.lww.com/retinajournal>.
 77. Bourkiza R, Cumberland P, Fabian ID, Abeysekera H, Parulekar M, Sagoo MS, et al. *Role of ethnicity and socioeconomic status (SES) in the presentation of retinoblastoma: findings from the UK. BMJ Open Ophthalmol.* 2020 May 15;5(1): e000415.
 78. Handayani K, Indraswari BW, Sitaresmi MN, Mulatsih S, Widjajanto PH, Kors WA, et al. *Treatment Outcome of Children with Retinoblastoma in a Tertiary Care Referral Hospital in Indonesia. Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 May 1;22(5):1613-21.
 79. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. *Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. Br J Ophthalmol.* 1999 Dec;83(12):1320-3.
 80. de Abreu Peixoto R, Aguiar APG, Silva FGA, de Fátima Bezerra M, Peixoto K. *Conceituando juventude(s) a partir de um diálogo com a síntese de indicadores sociais. Braz. J. Dev.* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/13377/11235>.
 81. Berhane A, Hailu T, Mulugeta A. *Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. BMC Pediatr.* 2019 Dec 6;19(1):478.
 82. Araz NC, Guler E. *Delays in diagnosis of childhood cancer in southeastern Turkey and the associated factors. Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Mar;32(2):153–63.
 83. Faranoush M, Hedayati Asl AA, Mehrvar A, Mehrvar N, Zangooui R, Abadi E, et al. *Consequences of delayed diagnosis in treatment of retinoblastoma. Iran J Pediatr.* 2014 Aug;24(4):381–6.
 84. Gao J, Zeng J, Guo B, He W, Chen J, Lu F, et al. *Clinical presentation and treatment outcome of retinoblastoma in children of South Western China. Medicine.* 2016 Oct; 95(42):e5204.
 85. Brown BJ, Adeleye AO, Ibeh JN. *A Prospective Study on the Causes of Delayed Diagnosis of Childhood Cancer in Ibadan, Nigeria. Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Jun

- 18;32(6):365–73.
86. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC, Hochberg HM, et al. *Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. Pediatrics*. 2003 Dec; 112(6 Pt 1):1248–55.
87. Palazzi MA, Stephan C, Brandalise SR, Aguiar SDS. *Retinoblastoma diagnosis: a proposal based on the experience of Centro Infantil Boldrini, Brazil. Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Aug;30(5):379–85.
88. Al-Nawaiseh I, Jammal HM, Khader YS, Jaradat I, Barham R. *Retinoblastoma in Jordan, 2003-2013: ocular survival and associated factors. Ophthalmic Epidemiol*. 2014 Dec;21(6):406–11.
89. Ramírez-Ortiz MA, Ponce-Castañeda MV, Cabrera-Muñoz ML, Medina-Sansón A, Liu X, Orjuela MA. *Diagnostic delay and sociodemographic predictors of stage at diagnosis and mortality in unilateral and bilateral retinoblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):784-92.
90. Nyamori JM, Kimani K, Njuguna MW, Dimaras H. *Retinoblastoma referral pattern in Kenya. Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Oct-Dec;21(4):321-7.
91. Soliman SE, Eldomiaty W, Goweida MB, Dowidar A. *Clinical presentation of retinoblastoma in Alexandria: A step toward earlier diagnosis. Saudi J Ophthalmol*. 2017 Mar 19;31(2):80–5.
92. Resende RA, Alflen PTA, Silva V, Soares VHF, Gomes F, Toniasso IM. *Saúde da criança: desafios da adesão à puericultura em uma Estratégia de Saúde da Família em Rondonópolis, Sul de Mato Grosso. Braz J Health Rev* [Internet]. 2023 Jan 5; Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/55993>
93. Sociedade Brasileira de Pediatria. Grupo de Trabalho de Oftalmologia Pediátrica. Coordenador: Fábio Ejzenbaum. *Retinoblastoma e exame precoce na infância. Nota Especial*. 03 de fevereiro de 2022. Disponível em: 23359b-NotaEspecial_Retinoblastoma_e_exame_precoce.pdf.
94. Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, Ben Arush MW. *The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. Cancer Epidemiol*. 2011 Feb;35(1):83-9.

95. Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, et al. *Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits.* **Lancet Oncol.** 2012 Oct;13(10):e445-59.
96. Rabelo BS, de Alvarenga KAF, Fernando Lopes L, Guimarães Ribeiro A, de Sá Rodrigues KE. *Strategies to improve diagnosis and access to treatment of retinoblastoma in low- and middle-income countries: A systematic review.* **Pediatr Blood Cancer.** 2024 Apr 9; e30987.

Anexo A - Revisão sistemática

Received: 17 January 2024 | Revised: 6 March 2024 | Accepted: 18 March 2024

DOI: 10.1002/pbc.30987

Pediatric
Blood &
Canceraspho
The American Society of
Pediatric Hematology/Oncology

WILEY

REVIEW

Strategies to improve diagnosis and access to treatment of retinoblastoma in low- and middle-income countries: A systematic review

Bruna Salgado Rabelo^{1,2,3} | Kevin Augusto Farias de Alvarenga^{2,3} |
Luiz Fernando Lopes¹ | Adeylson Guimarães Ribeiro⁴ | Karla Emilia de Sá Rodrigues¹

¹Hospital do Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brazil

²Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

³Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁴Fundação Oncocentro de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence

Bruna Salgado Rabelo, Alfredo Balena, 110, 30130-100, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Email: brunasalgadorabelo@gmail.com

Abstract

Retinoblastoma, the most common intraocular tumor in childhood, still faces challenges in diagnosis and treatment, particularly in low- and middle-income countries. Identifying strategies to improve the time to diagnosis and access to treatment is crucial to enhance survival rates and preserve ocular health. We conducted a systematic review to identify interventions that have demonstrated potential in addressing these challenges. We performed a comprehensive search across databases until March 2023. Out of the studies reviewed, 21 met the inclusion criteria and were categorized into five main areas: surveillance strategies, genetic counseling, education, public assistance, and international partnership. Despite the obstacles faced, the initiatives identified in this review present acts toward improving the time to diagnosis and access to treatment for retinoblastoma. Based on the extracted data, we propose a comprehensive chain of initiatives. We firmly believe that implementing this chain of initiatives can lead to improved clinical outcomes for retinoblastoma patients.

KEYWORDS

developing countries, diagnosis, health services accessibility, retinoblastoma

1. INTRODUCTION

Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular tumor in children, constituting 10-15% of all cancers diagnosed in the first year of life¹. It is an aggressive cancer developing rapidly in the retina, before age five years. Epidemiological estimates suggest 7000–8000 children develop RB globally annually with approximately 3000–4000 succumbing to it each year².

RB management must prioritize saving lives, although eye salvage and vision preservation are also crucial clinical outcomes. Clinical decisions should be risk-adapted and supported by a multidisciplinary team.

Prevalence and mortality rates vary worldwide, being higher in low- and middle-income countries (LMICs). In Africa and Asia, 40% to 70% of children with RB die, compared with 3% to 5% of children in Europe and North America³. Disease extension and prognosis strongly correlates with a long prediagnostic symptoms interval^{4–7}. In LMICs, RB diagnosis often occurs at advanced stages due to delayed diagnosis, cost barriers, and a lack of specialized personnel and equipment⁸.

An efficient RB screening and diagnostic model could cut healthcare costs, enhance time to diagnosis, and expedite treatment referral⁹. Early diagnosis can increase not only the rate of survival but also very important vision preservation². Although there are many studies evaluating risk factors for diagnostic delay, few of them report interventions for its reduction. The present study systematically reviewed the literature to identify strategies that can contribute to earlier diagnosis and access to treatment.

2. METHODS

2.1 Protocol registration

A comprehensive systematic review (PROSPERO CRD42023403511) of the literature, conducted according to the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) guidelines, was performed to map the scope, quality, and efficacy of interventions aiming to improve the time to diagnosis and access to treatment of childhood RB¹⁰.

2.2 Study selection

Pubmed, BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*), Scielo and Scopus searches were concluded in March 2023. The MeSH descriptors used were retinoblastoma; developing countries; diagnosis; health services; and accessibility, and the search strategies adapted to each database. Detailed search strategies are included in Appendix I. All searches, title and abstract screening, full-text evaluation, and data extraction were conducted by two independent authors (B.S.R. and K.A.F.A.). Any disagreements were resolved by discussion until consensus.

Quantitative and qualitative studies employing either interventional or observational approaches to assess the effects of strategies aimed at improving the diagnosis of RB or enhancing access to treatment in LMICs were considered for inclusion. No restrictions were imposed on language or publication date.

We excluded review articles, book excerpts, and studies that did not report intervention results and articles reporting interventions conducted in developed countries (Appendix II).

2.3 Data collection and analysis

Using a data extraction form, relevant data was acquired from each study, including study location and design, population, intervention, comparisons made, and outcomes. Studies were categorized based on the intervention type: surveillance strategies, international partnership, telemedicine, education, public assistance, and genetic counseling. A summary

table was assembled to describe the results. The heterogeneity of designs, types of interventions, and outcomes prevented quantitative synthesis.

2.4 Quality appraisal

To evaluate the methodological quality of the studies, the Joanna Briggs Institute's critical appraisal instruments were employed ^{11, 12}. Both reviewers (B.S.R. and K.A.F.A.) independently assessed the quality of all studies, using a specific form tailored to each study design: cohort, case series, and cross-sectional. Any discrepancies were discussed and resolved through consensus. Four articles were excluded from the analysis: Joseph et. al., 2006, because it is a diagnostic model proposal ¹³, and Chantada et al., 2016, Howard et al., 2018, and Wilimas et al., 2009 that are public policy studies ¹⁴⁻¹⁶. In total, 17 studies underwent analysis. Concerning the quality of the study, the included articles were categorized as "high", "moderate", and "low " based on the percentage of "yes" answers within the domains: 70% or more, 50-69%, and 0-49%, respectively.

3. RESULTS

The search yielded 870 records. Thirty-two reports were selected after title/abstract screening and assessment for eligibility, and twenty-one studies included (Fig. 1). Publications were further classified into 5 categories: surveillance strategies ¹⁷⁻²³, genetic counseling ^{9,13,24}, education ²⁵⁻²⁸, public assistance²⁹ and international partnership ^{8,14-16,30,31}. Table 1 describes the extracted data.

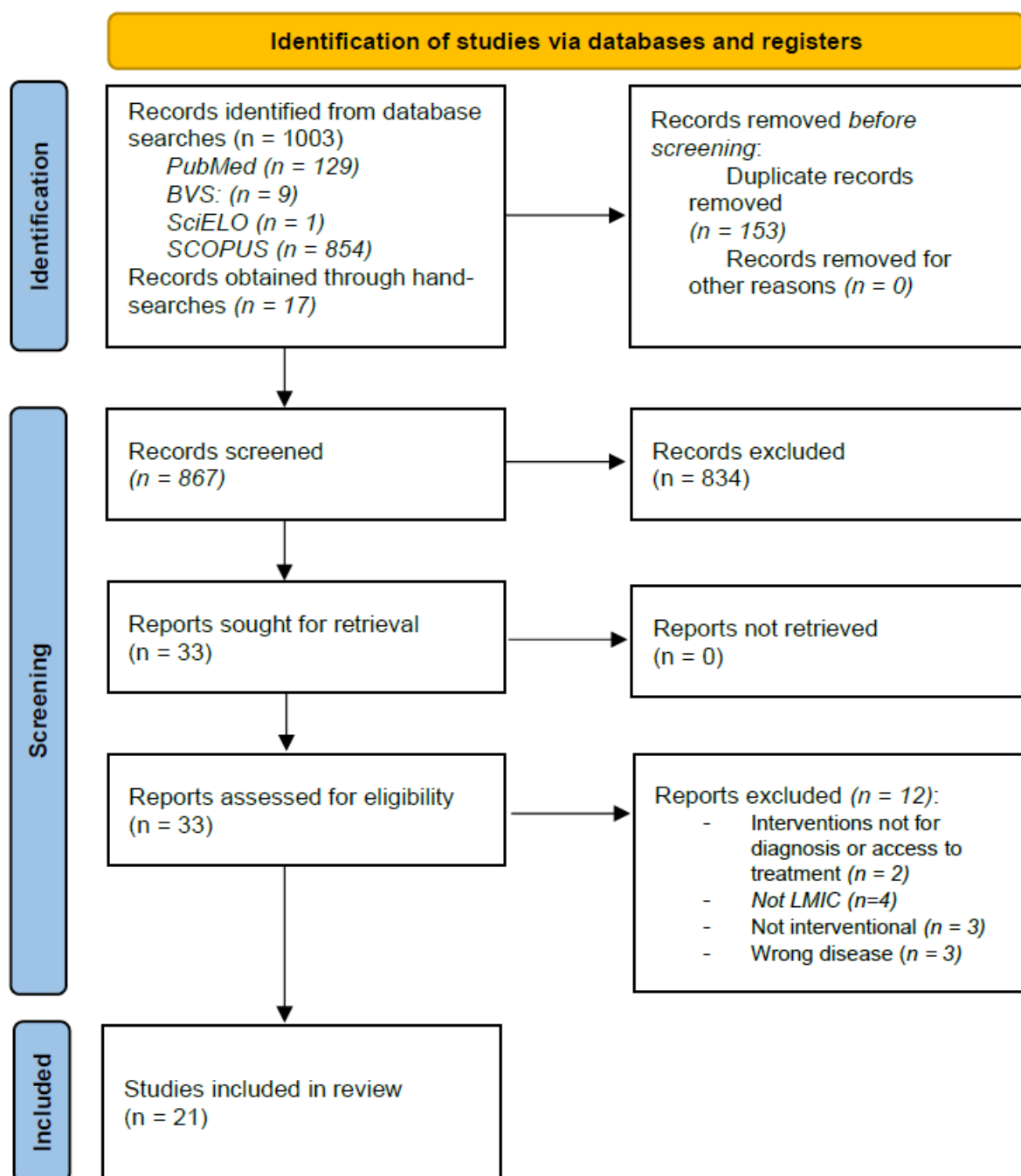


Figure 1. Study selection process flow diagram.

3.1 Public Assistance

Hill et al. in 2016²⁹ addresses the development of a multidisciplinary and multisectoral strategy embracing health professionals, students, survivors of RB, their families, and members of the government of Kenya. It was structured from annual meetings and resulted in the development of National Retinoblastoma Strategy Guidelines, that counted with facilitated access to government-subsidized health insurance, the creation of a nursing home, centralization of the pathological diagnosis of the disease, and the acquisition of artificial eyes for the children.

3.2 Surveillance strategies

New software technologies like CRADLE[®] and MDEyeCare[®] have been developed to detect leukocoria, the main and most early signal of RB²¹. Using this principle, Bernard et al.¹⁹ with their EyeScreen[®] mobile application, Vargas-Cuentas²² with RetinoApp[®] and Khedekar et al.²¹ with MDEyeCare[®] demonstrated that mobile apps are promising screening strategies. EyeScreen[®] application achieves a sensitivity of 87% and specificity of 73%⁸. RetinoApp[®], associated with an algorithm that detected leukocoria, correctly identified 93.33% of cases and 95% of controls²². MDEyeCare[®] had good results for advanced intraocular disease, but low sensitivity for initial stages.

Ademola-Popoola, 2017¹⁷ evaluated the use of a cell phone's basic camera's photo and video functions along with a 20D lens after eye dilation. Although images captured through this approach were not as clear as those obtained through fundoscopy, new camera technologies can overcome this limitation.

Another strategy to enhance screening effectiveness relied on a clinical assessment of the risk of harboring germline RB1 mutations. Kaliki et al. (2019)²⁰ successfully executed this strategy by conducting ophthalmological examinations on parents of children diagnosed with RB. If at least one parent had a spontaneously regressed RB, there is a presumed risk of a sibling having a germline RB1 mutation. Similarly, Yousef et al.²³ devised a calculated risk model based on factors such as family history, the presence of affected family members, and the classification of unilateral or bilateral disease. The study's findings revealed that the

calculated risk model resulted in enhanced detection of the disease at earlier stages, thereby providing increased opportunities for ocular salvage.

3.3 International partnership

In the study conducted by Qaddoumi et al.³⁰, it was observed that the twinning strategy appeared to facilitate the provision of high-quality care and early identification of issues that could potentially harm the patients. Furthermore, the training of skilled professionals in developing countries was found to reduce the need for sending professionals abroad for extended periods to enhance their expertise, thereby reducing associated costs. Additionally, it is crucial to support the development of a well-established infrastructure to ensure effective multidisciplinary interventions.

In another study conducted by Wilimas, et al.¹⁶, twinning strategies were implemented in Central America countries in collaboration with St. Jude Children's Research Hospital and the ocular oncology team at the Hamilton Eye Institute (UTHEI). The primary focus of the program was on early diagnosis and specialist referrals, and as the program expanded, there was an increase in ocular salvage¹⁶. However, the study also highlighted the need for additional resources and inputs to support the program.

Jordan was another country that benefited from the twinning program with the St. Jude Children's Research Hospital. The study conducted by Yousef et al. demonstrated improvements in mortality rates, ocular salvage, and increased autonomy throughout the program, as well as successful decision-making with the implementation of the telemedicine strategy³¹.

Another example of an international partnership was between the Children's Cancer Institute and St. Jude Children's Research Hospital, as described in the article by Al Haddad et al.⁸. This partnership aimed to address the needs of children with RB in Lebanon. The study observed an annual increase in admissions of patients with RB; however, there was a higher number of diagnoses of patients with locally advanced tumors (groups D and E) and lower

rates of ocular salvage for those with early-stage disease (A, B, and C). Most cases of early-stage disease were diagnosed in bilateral RB, with the second eye being more advanced⁸.

The My Child Matters program, which supports projects in LMICs, including the African Retinoblastoma Network also demonstrated promising results. The program covers 55 projects in 42 countries and has initiatives related to awareness of early diagnosis and training of professionals in disease management. After the program, a reduction in extraocular disease, increased survival, and ocular preservation were observed¹⁵. The Mali Retinoblastoma Program pioneered the strategies developed, had substantial results, and was extended to the Democratic Republic of Congo, Senegal, Côte d'Ivoire, and Madagascar^{15,32}.

Finally, it is crucial to highlight a significant 20-year cooperation between Garrahan Hospital in Argentina with Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, which serves as an exemplary model to be followed. Throughout the stages of this process, it became evident that the primary focus was on empowering the country to develop local capabilities to deliver high-quality patient care. The program, initiated in 1995, initially concentrated on medical education through oncologist visits to New York, alongside the development of a protocol aimed at enhancing ocular preservation and reducing late effects. Subsequently, with financial support, the program facilitated the research and treatment protocol for RB in Latin America, leading to the incorporation of the first center in the region capable of performing intra-arterial chemotherapy. One notable impact attributed to the program has been the significant improvement in the survival and ocular preservation of patients afflicted with the disease, resulting in a three-year probability of disease-free survival, which rose from 0.84 before program implementation to 0.97^{14,33,34}.

All these studies demonstrated an improvement in outcomes for RB in LMICs after the implementation of international partnerships. However, establishing a causal relationship is challenging due to the range of variables involved and the interference of other concurrent factors over time.

3.4 Education

In the study conducted by Elfalah et al.²⁶ educating medical students about RB resulted in significantly improved knowledge about the disease, particularly in terms of its severity and diagnosis, following the intervention²⁶.

Another example of medical education was developed by Hill et al.²⁷ in Kenya. They designed a comprehensive and interactive workshop on RB genetics, followed by discussions of patient case studies. The study revealed that participants felt more confident in discussing genetics with patients and improving genetic counseling as a result of this training²⁷. This strategy is of great importance in the country, as there is evidence indicating that the second and third children with RB are often diagnosed at an advanced stage of the disease, highlighting a failure in genetic counseling. Therefore, this tool shows promise in expanding the knowledge of healthcare professionals regarding the disease. However, knowledge assessments conducted one year after the workshop showed low scores, suggesting the need for frequent reinforcement of knowledge.

Concerning familiar awareness about the disease, Soliman et al.³⁵ and Nawaiseh et al.¹⁸ demonstrated that increased knowledge of the disease among parents who had a first affected child led to improved care for subsequent children.

In Honduras, the integration of an RB education program into a nationwide vaccination campaign resulted in a reduction in the occurrence of extraocular disease²⁸. Similar findings were observed in the study of Antonelli et al.²⁵ in Brazil, where campaigns involved publishing articles in non-medical magazines, placing billboards at strategic locations in the city, providing guidance to medical professionals through courses offered at medical schools, and publishing findings in a medical journal to raise awareness of the disease, resulted in a reduction of referral time and, consequently, an increase in the number of detected intraocular tumors.

3.5 Genetic counseling

Joseph et al., 2004, compared the costs of genetic testing and a clinical strategy based on familiar risk assessment. Significant cost savings of 3.5 times for the proband and 6.1 times for the family were observed⁹.

Thirumalairaj et al.²⁴ observed in their study that the genetic analysis of RB is hindered in developing countries due to the extensive size of the gene and the presence of multiple dispersed exons. This results in time-consuming and costly procedures, as demonstrated by the comprehensive DNA sequencing model developed by Joseph et al. in 2006¹³, which leads to an average delay of 84 days in obtaining results and subsequent management, particularly in India. Consequently, Thirumalairaj's study emphasizes the need for alternative approaches that can offer faster and more efficient outcomes. They developed a step-by-step analysis strategy, prioritizing mutations according to their frequencies reported in an international database and evaluating local reports for ethnic variations²⁴.

3.6 Other studies and initiatives

Despite not meeting our inclusion criteria (see Appendix II), we came across other relevant studies that warrant mention. One, the 'One World, One Vision' symposium in January 2007, presented a global perspective on RB assistance disparities, showcasing successful case studies. The symposium catalyzed advancements in the field and aimed to explore country-specific RB programs.³⁶ The 'Grupo Mexicano de Retinoblastoma' (RtbMex), established in January 2003, educated health professionals, provided national RB guidelines, and conducted early diagnosis campaigns³⁷. The CureAll framework, supported by the WHO Global Initiative for Childhood Cancer, aims to improve children's cancer outcomes globally, prioritizing childhood cancer through regional, national, and global action plans. The initial focus is on six main childhood cancer types, including RB, to assess care landscapes and identify areas for improvement, with the goal of achieving a minimum 60% survival rate worldwide and reducing overall suffering³⁸.

3.7 Assessment of the risk of bias of the included studies.

Qaddoumi, 2008³⁰, the only cohort study, was considered as of moderate quality. The most significant issue identified was related to the identification and strategies for addressing confounding factors. Participants were not clearly free from the outcome at the beginning of the study, and it was unclear whether strategies were employed to manage follow-up losses. Among the twelve cross-sectional studies evaluated, most demonstrated moderate to high methodological quality^{9,17,19,21,22,24,26,28,29,31}. The primary issues identified pertained to insufficient detail in the study sample and a failure to identify strategies for managing confounding factors. Four case series studies were assessed, with the majority exhibiting high methodological quality (3 out of 4 studies)^{18,20,23}. The main problem identified was a lack of clarity regarding the consecutive inclusion of participants (See Appendix III).

4. DISCUSSION

In the current systematic review, we aimed to find and evaluate strategies to improve access to diagnosis and treatment in LMICs. Retinoblastoma is a tumor which diagnosis and treatment require a multidisciplinary team that includes an ophthalmologist, oncologist, pathologist, and specialized geneticist^{39,40}. Nationally coordinated strategies are important to build this integration and a chain of care. Public policies need to be guided by experts' knowledge and require governmental funds and when possible, it is important to establish cooperation with high-income countries.

International partnerships can bring the quality of care from high-income countries closer to children around the world^{8,31,37,41,42}. This has been achieved through cooperative programs known as twinning, which involve partnerships between a developing country and a mentoring institution from a developed country. This collaboration has become possible due to the advancement of communication technology on a global scale.

Telemedicine serves as an alternative for extending services to regions lacking specialists by integrating virtual education, mentoring, and case discussions. It also provides

an opportunity for professionals to enhance their skills and receive training in their home country.

Concerning strategies of diagnosis, typically, an ophthalmologist can diagnose RB using indirect ophthalmoscopy with a dilated pupil³⁹. However, in resource-limited areas, accessing an ophthalmoscope can be challenging, along with other restrictions such as the need for sedation and technical expertise for diagnosis. Beyond screening, smartphones are being tested for fundus examination. Since they are more accessible, portable, and compatible with teleconsultation, they can be a cost-effective strategy compared to traditional ophthalmoscopy. Promising results have been reported in the current literature, as also reviewed elsewhere⁴³. It is essential to emphasize that healthcare professionals using these devices should receive proper instructions for use and interpretation. Furthermore, expanding the use of the applications for screening to family members or individuals without medical training can increase the chances of early diagnosis, but at the same time, may increase testing anxiety and false positive rates. New studies are needed to evaluate this possibility before implementation.

In our review, we did not find studies on the screening benefits in the general population of LMICs, possibly due to the rarity of the disease and the scarcity of ophthalmology services. Additionally, there is a lack of secure access to anesthesia and genetic testing in these regions⁴⁴. However, it is important to emphasize the relevance of routine ocular health evaluation early in childhood for the diagnosis of other conditions, which can also provide an opportunity for the diagnosis of RB⁴⁵.

There are several ways to enhance the diagnosis and access to treatment for RB through education, whether by guiding the general population or individuals at higher risk regarding the signs and symptoms of the disease or by offering guidance to healthcare professionals. Medical education interventions play a fundamental role because, in numerous countries, newly trained doctors play a pivotal role in healthcare facilities, and the general practitioner will likely be the first healthcare professional to evaluate a child with suspected RB⁴⁶. For this reason, a clinician's ability to identify RB when first assessing a child and to

make a timely referral needs to be trained ²⁵. Thus, it is important to improve teaching strategies, adding information about the disease and its warning signs to the medical curriculum. There is evidence that frequent reinforcement of knowledge is necessary, since important concepts may be lost over time. Continued medical education can be achieved by promoting periodic educational workshops ²⁷.

Furthermore, increasing awareness among families at a higher risk of developing the disease also plays a fundamental role. By being well-informed about the disease and its potential risks, parents can take proactive measures to ensure the well-being of their children and seek appropriate medical attention at the earliest possible stage¹⁸.

Studies that identified education strategies for the general population's awareness of the disease have yielded positive results in reducing extraocular disease upon diagnosis ^{25,28}, indicating that this approach has the potential to be implemented in countries where late diagnosis is prevalent. Given that RB is a rare disease and educational strategies can incur significant costs, integrating this intervention into more comprehensive health education programs could be beneficial.

In patients at higher risk of the disease due to positive family history, there are two ways to conduct screening: through genetic counseling and by using risk models calculated based on clinical assessment. Genetic counseling is important for the control and management of RB, identifying individuals at increased risk, and guiding screening and education for healthy lifestyles. RB is primarily caused by biallelic inactivation of the RB1 gene in a precursor retinal cell, followed by progressive mutations in other specific genes. Only a small number of relatives will carry the mutation. However, every child born to a parent with a germline RB1 mutation has a 50% chance of inheriting the mutation ²³.

In most LMICs, widespread access to genetic testing for RB is limited due to the absence of advanced technology capable of detecting RB1 mutations. Consequently, researchers have suggested calculated risk models to identify patients at a high risk of RB1 mutations, who could benefit from targeted screening programs ^{20,23}. However, findings from

this review indicated that genetic testing incurred lower costs when compared to calculated risk models. This can be explained, because the latter approach often led to unnecessary and expensive repetitive ophthalmological examinations. Those unnecessary exams also cause heightened concerns among family members, and increase the risk of complications related to anesthesia ⁹.

Therefore, implementing a genetic screening model would not only enable more accurate and cost-effective care for patients with a higher susceptibility to cancer but also aid family decision-making regarding future pregnancies.

4.1 Improvement opportunities

Despite facing numerous challenges, the initiatives identified in this review highlight important acts that may improve the time to diagnosis and access to treatment. By implementing these acts collectively, we have the potential to not only preserve the lives of children but also enhance their overall quality of life by avoiding treatment late effects; and preserving functionality and facial aesthetics. Drawing upon the extracted data, we propose a comprehensive chain of initiatives (Fig. 2) that we believe can yield improved clinical outcomes for patients with RB.

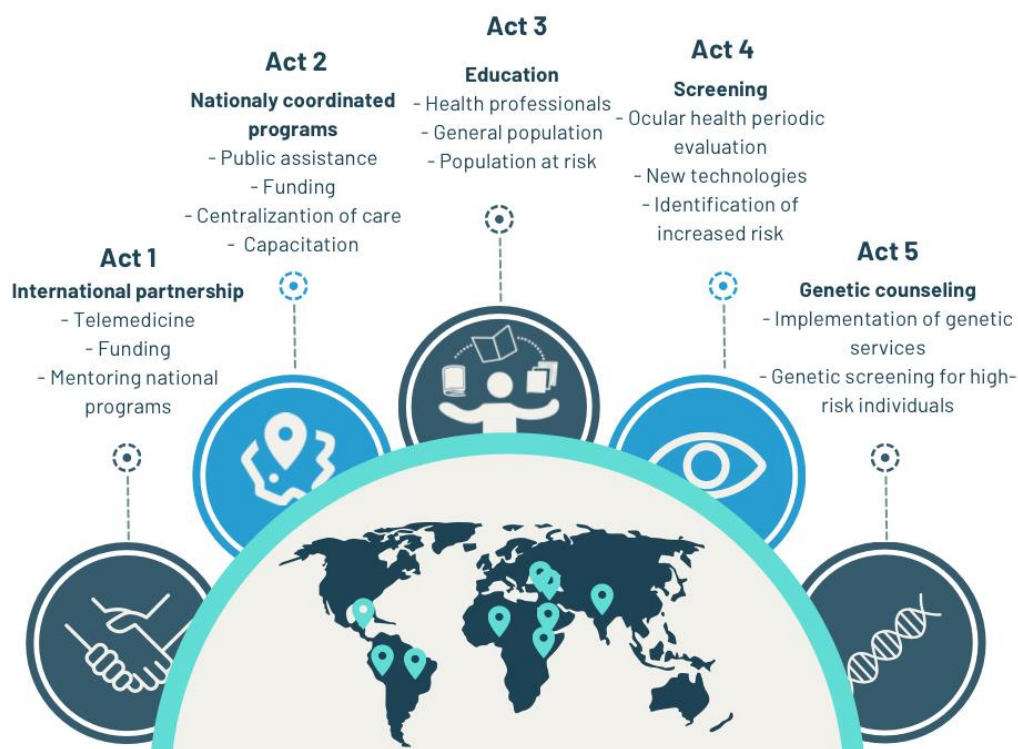


Figure 2: Improvement opportunities - a proposed chain of initiatives based on the review of studies in the countries pointed in the map (Jordan, India, Kenya, Lebanon, Brazil, Nigeria, Honduras, Ethiopia, Peru) and multinational studies. *Act 1: International Partnership:* Establishing partnerships with the teleconsultation of specialists, mentoring programs, and financial aid to support the development of local programs. *Act 2: Nationally Coordinated Programs:* Implementing nationally coordinated programs for public assistance, including centralization of care, financial aid from local governments, and educational initiatives. *Act 3: Education and Awareness:* Develop educational tools for the medical community and general population to increase awareness of the disease, particularly targeting populations at higher risk. *Act 4: Screening Programs:* Implementing screening programs focused on populations at higher risk, while also incorporating periodic ocular health evaluation for all children. Future considerations include the integration of smartphone applications and algorithms to enhance screening accuracy. *Act 5: Genetic Services:* Establishing cost-effective genetic screening services to support early detection and diagnosis.

4.2 Limitations and other challenges

Heterogeneity in study types and interventions prevented quantitative analysis. No clinical trials on the subject were found. However, this review emphasizes relevant interventions from observational studies, suggesting their potential evaluation in experimental settings to improve outcome confidence. However, numerous other barriers to early diagnosis and treatment access, such as medical care abandonment, diagnostic errors, referral delays, geographic distance from health facilities, and challenges related to treatment toxicity were not addressed here.

5. CONCLUSION

Most LMICs lack adequate diagnosis and treatment programs specifically tailored for RB. It is crucial to identify the specific deficiencies and gaps in care within each country to implement the suggested acts in a customized manner. This study provides indirect evidence of interventions that may contribute to improving survival rates and preserving vision in patients with RB, but these findings should be corroborated through appropriately designed studies.

TABLE 1 - Summary of included studies.

Author, year <i>Country</i>	Type of Study	Population	Intervention	Results
Hill, 2016 <i>Kenya</i>	Cross-sectional study.	Mean of ~ 60 delegates per meeting.	A nationally coordinated multidisciplinary (health workers, academics, retinoblastoma survivors and families, members of government) drawing input and expertise of professionals to optimize the cure of children with retinoblastoma. The program was based on the following principles: (1) Set the agenda together; (2) Interact with stakeholders; (3) Clarify responsibilities; (4) Account to beneficiaries; (5) Promote mutual learning; (6) Enhance capacities; (7) Share data and networks; (8) Disseminate results; (9) Pool profits and merits; (10) Apply results; (11) Secure outcomes.	The program fulfilled 9/11 of its objectives, with the last two (applying results and securing outcomes) in progress. They produced consensus national guidelines for care and supported capacity-building initiatives to facilitate their implementation. Outcomes of children with retinoblastoma will be evaluated in the long term.

Surveillance

Ademola-Popoola, 2017 Nigeria	Cross-sectional study.	12 (2 RB cases).	Retinal imaging from a smartphone compared to traditional fundoscopy.	In cases of retinoblastoma with a highly reflective tumor mass, the images were not as clear as with a traditional fundus camera.
Bernard, 2022 Ethiopia	Cross-sectional study.	1200 individuals screened.	The EyeScreen® software, a smartphone application designed for use with Android® devices, as an effective, easy-to-perform, community-based screening tool.	Photographs obtained with inexpensive Android smartphones running the EyeScreen® application were used to train an ImageNet (ResNet®) machine learning model and to measure the performance of the app. Eighty percent of the images were used in training the model, and 20% were reserved for testing. The model showed a sensitivity of 87% and a specificity of 73%.
Kaliki, 2019 India	Prospective nonrandomized	262 parents and 23 siblings of 131 patients.	Routine ophthalmic examination of families (parents and siblings) in a setting of the absence of genetic testing.	Spontaneously regressed RB in 8% of parents and active RB in 2% of siblings indicate that routine fundus screening of siblings allows for early detection of RB in otherwise asymptomatic children and detection of

observational/
al/

interventional case
series.

spontaneously regressed RB in parents may act as a surrogate marker for germline RB1 mutation.

<p>Khedekar, 2019 <i>India</i></p>	<p>Cross-sectional study.</p>	<p>34 eyes of 23 RB patients and 4 controls. Two iPhone® apps (MDEyeCare® and CRADLE®) with modifications for early detection of RB without anesthesia or pharmacological dilatation of the pupil.</p>	<p>The modified MDEyeCare® app could detect the leukocoria in the early stages of RB (50% of Group B, 83% of Group C, but none of Group A). In the late stages (Group D and E), 100% of tumors were detected. The CRADLE® app failed to provide adequate leukocoria detection except for four late-stage RB eyes.</p>
<p>Vargas-Cuentas, 2019 <i>Peru</i></p>	<p>Cross-sectional study.</p>	<p>35 participants: 15 RB cases 20 controls.</p>	<p>The use of a mobile app (Retino App®) associated with an algorithm for imaging processing for the detection of RB. The system correctly identified 93.33% of the cases and 95% of the controls.</p>

Yousef, 2020
Jordan

Retrospective case series. 32 families, 76 clinical children. 34 presented signs of RB; 42 were enrolled in the screening program.

Screening routine with examination under anesthesia and non-sedated exams. The frequency of evaluations was scheduled based on a clinical assessment of pre-test risk for relatives to carry the mutant RB1 allele, in the absence of genetic testing.

Out of the 76 children enrolled, 46 children were diagnosed with Rb (12 by screening and 34 had signs of Rb). Patients diagnosed by screening were younger (mean: 2.4 months vs 15.8 months), had significantly earlier tumor stage at diagnosis ($p = .0001$), had higher eye salvage rate ($p = .0001$), less need for systemic chemotherapy ($p = .022$), and better visual outcome ($p = .0017$). None of the eyes were group D or E, enucleated or irradiated. Six patients were cured without chemotherapy, and the visual acuity was 0.5 or better in 55% of eyes.

International partnership

Al-Haddad, 2019
Lebanon

Retrospective series. 40 (after) and 20 (before) cases. The formalization of a multidisciplinary RB program (monthly meetings, centralization of care, clinical nurse) with associated financial support.

Reduced enucleation after the institution of the program (5% after versus 13% before); increased number of diagnostics (52 after versus 20 before); increased reception of patients from neighboring countries. However, even within a multidisciplinary setting, most

patients with retinoblastoma still presented with advanced intraocular disease, and eye salvage rates were poor for patients with Group D and E tumors.

Chantada, 2016 <i>Argentina</i>	Public policy study.	(mean/year)	20-year cooperation between Garrahan Hospital in Improvement in the survival and ocular Argentina with Memorial Sloan Kettering Cancer preservation of patients (3y probability of Center in New York. The program initially disease-free survival from 0.84 to 0.97), concentrated on medical education and facilitated centralization of care, and participation in the research and treatment protocol for clinical studies and publications of the group. retinoblastoma in Latin America, incorporation of the first center capable of performing intra-arterial chemotherapy.
		1987-1994: 18.	
		1995-2002: 35.	
		2003-2008: 30.	
		2009-2015: 36	
		2016-2020: 40 (estimated).	

- Howard, 2018 **10** *index countries* (Venezuela, Honduras, Ukraine, Egypt, Morocco, Senegal, Tanzania, Philippines, Vietnam, Bangladesh). *32 additional countries.* Public policy study. 201 RB cases. The My Child Matters program supported diverse projects. Among them, the African Retinoblastoma Network, which had as its goals to raise awareness about retinoblastoma and childhood cancers with public campaigns to promote early diagnosis; to train oncologists and ophthalmologists to manage retinoblastoma; to create infrastructure and expertise for vision conservation in children diagnosed at early stages; to provide ocular prostheses, rehabilitation, and support to patients with advanced disease. Decrease in patients presenting with extraocular disease from 17 (65%) of 26 in 2011 to 19 (42%) of 45 in 2016; 1-year survival for patients with the unilateral intraocular disease increased from 3 (43%) of 7 in 2011 to 10 (71%) of 14 in 2016; 1-year survival for patients with bilateral intraocular disease increased from 0 (0%) of 2 in 2011 to 5 (42%) of 12 in 2016; eye preservation for patients increased from 0 (0%) of 4 in 2011 to 5 (21%) of 24 in 2016.
- Qaddoumi, 2008 *Jordan* Prospective cohort. 36 patients, 58 eyes. A collaborative RB program was established with the International Outreach Program at St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, Tennessee. Mentoring included Internet consultations, videoconferences, and exchange visits. Twinning has positively impacted survival and ocular salvage in Jordan. Thirty-three children with retinoblastoma (20 bilateral) were treated. A total of 66 consultations with 29 patients were analyzed. New cases were compared to previously treated cases. The success of the program was evident in bilateral

cases, with low enucleation (25%) and irradiation rates (17%).

<p>Wilimas, 2009 Central America (Guatemala, Honduras, El Salvador)</p>	<p>Public policy study.</p>	<p>196 (after) and 167 (before).</p>	<p>A RB program focused on developing early diagnosis strategies, treatment protocols suited to local conditions, building local networks of oncologists and ophthalmologists, training local healthcare providers, using the modern donated equipment for diagnosis and treatment, and teleconsultation to further education and share expertise.</p>	<p>Patients abandoning/refusing treatment decreased in Guatemala from 21% to 11% and in Honduras from 35% to 19%.</p>
<p>Yousef, 2020b Jordan</p>	<p>Cross-sectional study.</p>	<p>478 patients 813 eyes.</p>	<p>Implementing a telemedicine-based program with St. Jude Children's Research Hospital compared to before implementation.</p>	<p>After the program implementation, the mortality rate decreased from 38% to 5% ($P < 0.0001$), and the overall eye salvage rate increased from 4% to 61% (98% for group A, 93% for group B, 81% for group C, and 48% for group D; $P < 0.0001$). Initially, all cases were discussed via telemedicine, but as knowledge transfer increased, the proportion of cases that required discussion decreased to less than 3%</p>

10 years later. Similarly, treatment changes based on consultations decreased from 70% to 7% after 10 years. Both survival and eye salvage rates were comparable at the early and later stages of implementing the twinning program.

Education

<p>Al-Nawaiseh, 2017 Jordan</p>	<p>Retrospective case series. Seventy-six consecutive clinical eyes of 44 probands versus probands. Screening for RB and raising awareness in non-probands. The eye salvage rate was significantly higher in the non-probands than in the probands in this series ($p = 0.002$). Patients diagnosed by screening (38%) had excellent visual outcomes, and both eyes were saved. The authors concluded that awareness of families of the possibility of retinoblastoma and adequate screening led to a significantly higher rate of eye salvage in patients with familial retinoblastoma.</p>
--------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Antoneli, 2004 <i>Brazil</i></p>	<p>Cross-sectional study.</p>	<p>105 patients Educational campaigns: articles in non-medical (before the magazines and billboards placed at strategic points educational in the city. The medical population received training intraocular disease when compared to patients program) and through courses and publications in a medical with a referral time longer than six months 152 (after). journal.</p>	<p>Patients who were referred within a period of less than 6 months had a higher frequency of intraocular disease when compared to patients with a referral time longer than six months (75% vs. 25% $p < .001$). There was no statistically significant difference for extraocular tumors. The mean referral time was 7.5 months (SD 7.79) before the educational program versus 5.3 months (SD 6.84) after the intervention.</p>
<p>Elfalah, 2022 <i>Jordan</i></p>	<p>Cross-sectional study.</p>	<p>289 medical students. Implementing modifications on teaching curriculum of medical students on ophthalmology rotation that focuses on the red flags of RB.</p>	<p>Most participants considered leukocoria an abnormal sign. Medical students of the control group had significantly lower knowledge about the diagnosis of RB ($p = .0001$), while the intervention group scored higher in tests about critical questions, such as knowing that RB is a fatal disease ($p = .041$) that needs urgent treatment ($p = .042$). Only 2% of students adopted the “watch and wait” strategy in the intervention group, compared to 12% in the control group. Proficiency score in the test ($\geq 90\%$) was achieved by 8% of students in the intervention group versus 2% in the control</p>

group. In the intervention group 27% of students, compared to 65% of students in the control group, failed to obtain a sufficiency score ($\geq 70\%$) in the questionnaire.

Hill, 2015 <i>Kenya</i>	Cross-sectional study.	38 workers.	health A workshop for RB genetics education. Attendees: ophthalmologists, pathologists, oncologists, ophthalmic clinical officers, and nurses.	Knowledge increased significantly post-workshop, driven by increased knowledge of RB causative genetics. One-year post-workshop, participant knowledge had returned to baseline, indicating that knowledge retention requires more frequent reinforcement. Participants reported feeling more confident discussing genetics with patients and had integrated more genetic counseling into patient interactions.
----------------------------	------------------------	-------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Leander, 2007 *Honduras* Cross-sectional study. 23 patients diagnosed after campaign 59 patients (before). RB education program linked to a national vaccination campaign in Honduras. Posters and flyers accessible to poorly educated readers, convey the severity of RB, and to provide contact information. Extraocular disease at diagnosis was 73% before versus 35% after the campaign ($p = .002$). Leukocoria was the presenting symptom in 54% of patients before versus 83% after the campaign ($p = .02$). The median age at diagnosis and the median time between the first sign or symptom and diagnosis were 3.8 ($p = .26$) and 1.7 ($p = .6$) months after the campaign.

Genetic counseling

Joseph, 2004 *India* Cross-sectional study. 25 patients. Presymptomatic genetic screening (RB1) compared to the clinical screening of RB proband and relatives. The cost of genetic testing and clinical examination for a proband was \$US152.27 and 535.60, respectively, while for the nuclear family, it was \$US174.51 and \$US1071.20, respectively.

Joseph, 2006 <i>India</i>	Diagnostic model proposal.	<p>An efficient diagnostic model with a logical and practical flow of various genetics tests (karyotyping, loss of heterozygosity analysis, molecular deletion, linkage analysis (familial cases), mutation screening analysis of - CGA exons first and then non-CGA exons, methylation screening of RB1 and essential promoter regions screening in a laboratory) to reduce the overall health care costs.</p> <p>In the proposed model, LOH analysis costs around US\$ 9.72 (5.3%), RB1 gene mutational screening US\$ 146.46 (79.88%), methylation analysis US\$ 3.67 (2.0%), and cytogenetic analysis US\$ 22.37 (12.8%). Assuming the patient did not exit until the last step in the genetic testing algorithm and did the entire spectrum of the tests with some of them being carried out simultaneously, about 84 days are required to exit from the diagnostic model.</p>
Thirumalairaj, 2015 <i>India</i>	Cross-sectional study.	<p>21 patients (13 bilateral and 8 unilateral RB). Rapid genetic screening strategy by prioritizing the order of exons to be analyzed, based on the frequency of nonsense mutations, deletions, and duplications reported in the RB1-Leiden Open Variation Database and published literature on Indian patients.</p> <p>Mutations were identified in 76% of patients in half the usual time and one-third of the cost.</p>

6. Conflicts of Interest

The authors declare no competing interests.

7. Acknowledgements

We would like to express our sincere gratitude to Guillermo L Chantada, Ricardo dos Reis, and Martins Fideles dos Santos Neto for their valuable suggestions and contributions to this scientific article. Their insights and expertise have greatly enhanced the quality of our work, and we are truly appreciative of their collaborative spirit and dedication to advancing scientific knowledge in this field.

References

1. Pruteanu DP, Olteanu DE, Cosnarovici R, Mihut E, Nagy V. Genetic predisposition in pediatric oncology. *Med Pharm Rep.* 2020;93(4):323-334.
2. Abdolvahabi A, Taylor BW, Holden RL, et al. Colorimetric and longitudinal analysis of leukocoria in recreational photographs of children with retinoblastoma. *PLoS One.* 2013;8(10):e76677.
3. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, et al. Retinoblastoma. *Lancet.* 2012;379(9824):1436-1446.
4. Erwenne' CM, Franc EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatric and Generics.* 1989;10:179-184.
5. Kaliki S, Ji X, Zou Y, et al. Lag Time between Onset of First Symptom and Treatment of Retinoblastoma: An International Collaborative Study of 692 Patients from 10 Countries. doi:10.3390/12
6. Chantada GL. Retinoblastoma: lessons and challenges from developing countries. Ellsworth Lecture 2011. *Ophthalmic Genet.* 2011;32(4):196-203.
7. Mattosinho CC de S, Grigorovski N, Lucena E, Ferman S, Soares de Moura ATM, Portes AF. Prediagnostic Intervals in Retinoblastoma: Experience at an Oncology Center in Brazil. *J Glob Oncol.* 2017;3(4):323-330.
8. Al-Haddad C, Bashour Z, Farah L, et al. Establishment of a formal program for retinoblastoma: Feasibility of clinical coordination across borders and impact on outcome. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27959.
9. Joseph B, Shanmugam MP, Srinivasan MK, Kumaramanickavel G. Genetic Testing versus Conventional Clinical Screening in India. *O Mol Diagn.* 2004;8(4):237-243.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
11. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. *Manual for Evidence Synthesis.* JBI; 2020. doi:10.46658/ JBIMES-20-06
12. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147-153.
13. Joseph B, Madhavan J, Mamatha G, Ramprasad VL, Gopal L, Kumaramanickavel G. Retinoblastoma: a diagnostic model for India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 7 2006;7(3):485-

488.

14. Guillermo L. Chantada ,Ira J. Dunkel, Paula S. Schaiquevich, Edith L. Grynszpancholc, Jasmine Francis, Alejandro Ceciliano, Pedro A. Zubizarreta, Adriana C. Fandi~no ,David H. Abramson. Twenty-Year Collaboration Between North American and South American Retinoblastoma Programs. *American Society of Clinical Oncology*. 2016;2(6). doi:10.1200/JGO.2015.002782
15. Howard SC, Zaidi A, Cao X, et al. The My Child Matters programme: effect of public-private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):e252-e266.
16. Wilimas JA, Wilson MW, Haik BG, et al. Development of retinoblastoma programs in Central America. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):42-46.
17. Ademola-Popoola DS, Olatunji VA. Retinal imaging with smartphone. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(3):341-345.
18. Al-Nawaiseh I, Ghanem AQ, Yousef YA. Familial Retinoblastoma: Raised Awareness Improves Early Diagnosis and Outcome. *J Ophthalmol*. 2017;2017:5053961.
19. Bernard A, Xia SZ, Saleh S, et al. EyeScreen: Development and potential of a novel machine learning application to detect leukocoria. *Ophthalmol Sci*. 2022;2(3):100158.
20. Kaliki S, Gupta Rathi S, Patel A. Routine fundus screening of families of children with retinoblastoma: A prospective study of 131 consecutive families. *Retina*. 2019;39(7):1326-1332.
21. Khedekar A, Devarajan B, Ramasamy K, Muthukkaruppan V, Kim U. Smartphone-based application improves the detection of retinoblastoma. *Eye* . 2019;33(6):896-901.
22. Vargas-Cuentas NI, Medina FF, Villarreal KR. System for the Early Detection of Retinoblastoma. *2019 IEEE 39th Central America and Panama Convention (CONCAPAN XXXIX)*. Published online 2019:1-5.
23. Yousef YA, Alkhoms A, AlJabari R, et al. Programmed screening for retinoblastoma enhances early diagnosis and improves management outcome for high-risk children. *Ophthalmic Genet*. 2020;41(4):308-314.
24. Thirumalairaj K, Abraham A, Devarajan B, et al. A stepwise strategy for rapid and cost-effective RB1 screening in Indian retinoblastoma patients. *J Hum Genet*. 2015;60(9):547-552.
25. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro K de CB, et al. O papel do pediatra no diagn3stico precoce do retinoblastoma. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(4):400-402.

26. Elfalah M, AlNawaiseh T, Atoum D, et al. Improving Medical Students' Awareness About Retinoblastoma: A Practical Strategy. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:1807-1814.
27. Hill JA, Lee SY, Njambi L, Corson TW, Dimaras H. Cancer genetics education in a low- to middle-income country: evaluation of an interactive workshop for clinicians in Kenya. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129852.
28. Leander C, Fu LC, Peña A, et al. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):817-819.
29. Hill JA, Kimani K, White A, et al. Achieving optimal cancer outcomes in East Africa through multidisciplinary partnership: a case study of the Kenyan National Retinoblastoma Strategy group. *Global Health*. 2016;12(1):23.
30. Qaddoumi I, Nawaiseh I, Mehyar M, et al. Team management, twinning, and telemedicine in retinoblastoma: a 3-tier approach implemented in the first eye salvage program in Jordan. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(2):241-244.
31. Yousef YA, Al-Nawaiseh I, Mehyar M, et al. How Telemedicine and Centralized Care Changed the Natural History of Retinoblastoma in a Developing Country: Analysis of 478 Patients. *Ophthalmology*. 2021;128(1):130-137.
32. Traore F, Togo B, Sylla F, et al. Le rétinoblastome : état des lieux au Mali et programme d'aide au diagnostic précoce, aux traitements et à la réhabilitation. *Bull Cancer*. 2013;100(2):161-165.
33. Chantada GL, Fandiño AC, Raslawski EC, et al. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):455-460.
34. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):801-805.
35. Soliman SE, Dimaras H, Khetan V, et al. Prenatal versus Postnatal Screening for Familial Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2610-2617.
36. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, et al. Retinoblastoma: One World, One Vision. *Pediatrics*. 2008;122(3):e763-e770.
37. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(8):1074-1077.
38. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer. WHO global initiative for childhood cancer. Accessed September 1, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025271>

39. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021.
40. Ademola-Popoola DS, Opocher E, Ashwin Reddy M. Contemporary management of retinoblastoma in the context of a low-resource country. *Niger Postgrad Med J*. 2019;26(2):69.
41. Nyamori JM, Kimani K, Njuguna MW, Dimaras H. Retinoblastoma referral pattern in Kenya. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(4):321-327.
42. Mattosinho CCDS, Moura ATMS, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36(2):55-72.
43. Jabir AR, Zaheer HA, Zaheer MA, Zaheer EA, Birdsong R. Detection and Diagnosis of Retinoblastoma: Can Mobile Devices Be the Next Step Toward Early Intervention? *Cureus*. 2022;14(10):e30074.
44. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*. 2010;37(3):202-215.
45. World report on vision. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
46. Leal-Leal CA, Dilliz-Nava H, Flores-Rojo M, Robles-Castro J. First contact physicians and retinoblastoma in Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(7):1109-1112.

Legends:

Figure 1: Study selection process flow diagram.

Figure 2: Improvement opportunities - a proposed chain of initiatives based on the review of studies in the countries pointed in the map (Jordan, India, Kenya, Lebanon, Brazil, Nigeria, Honduras, Ethiopia, Peru) and multinational studies. *Act 1: International Partnership:* Establishing partnerships with the teleconsultation of specialists, mentoring programs, and financial aid to support the development of local programs. *Act 2: Nationally Coordinated Programs:* Implementing nationally coordinated programs for public assistance, including centralization of care, financial aid from local governments, and educational initiatives. *Act 3: Education and Awareness:* Develop educational tools for the medical community and general population to increase awareness of the disease, particularly targeting populations at higher risk. *Act 4: Screening Programs:* Implementing screening programs focused on populations at higher risk, while also incorporating periodic ocular health evaluation for all children. Future considerations include the integration of smartphone applications and algorithms to enhance screening accuracy. *Act 5: Genetic Services:* Establishing cost-effective genetic screening services to support early detection and diagnosis.

Table 1: Summary of included studies.

Anexo B – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico Tardio em Oncologia Pediátrica

Pesquisador: Luiz Fernando Lopes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 38702114.6.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Fundação Pio XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 920.227

Data da Relatoria: 18/12/2014

Apresentação do Projeto:

O presente estudo tem como objetivo geral verificar qual é o tempo que decorre entre o surgimento dos sinais e sintomas nos pacientes até a sua chegada ao centro de tratamento especializado em oncologia (Hospital de Câncer Infantojuvenil Luiz Inácio Lula da Silva, Barretos - SP; e tem como objetivos específicos: Identificar os fatores que influenciam o tempo entre o aparecimento do primeiro sinal ou sintoma e o diagnóstico do câncer pediátrico; Avaliar a influência que o tempo entre o aparecimento dos primeiros sinais e/ou sintomas e o diagnóstico do câncer pediátrico pode exercer sobre o estadiamento das neoplasias malignas; Identificar as especialidades médicas procuradas, se foram ou não realizados exames ou tratamentos, e o profissional que o encaminhou ao setor de oncologia pediátrica, durante seu itinerário terapêutico; bem como a distância e o acesso a centros de saúde.; Comparar os fatores encontrados no grupo que teve a confirmação diagnóstica de neoplasia maligna com aqueles em que o diagnóstico de malignidade não se confirmou. O estudo se divide nos âmbitos: retrospectivo, em que serão feitas análises de prontuários; e prospectivo, em que será aplicado um questionário aos responsáveis dos pacientes em primeira consulta em ambos os hospitais supracitados. A metodologia será aplicada por dois grupos, um com estudante de medicina que apresenta-se sob Iniciação Científica pela Fundação Pio XII; e outro com cinco estudantes de medicina sob o programa de Iniciação Científica de sua instituição de ensino

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 920.227

(FACISB). A análise de dados será feita pelo Núcleo de Apoio ao Pesquisador (NAP) do Hospital de Câncer de Barretos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar qual é o tempo em dias que decorre entre o surgimento dos sinais e sintomas nos pacientes até a sua chegada ao centro de tratamento/especialidade.

Objetivo Secundário:

Identificar fatores como escolaridade dos pais, origem e tipo de neoplasia, que influenciam o intervalo entre o aparecimento do primeiro sinal ou sintoma e o diagnóstico do câncer pediátrico.

Avaliar a influência do tempo entre o aparecimento dos primeiros sinais e/ou sintomas e o diagnóstico do câncer pediátrico podem exercer sobre o estadiamento das neoplasias malignas. Analisar as especialidades médicas procuradas, se foram ou não realizados exames outtratamentos, o profissional que o encaminhou ao setor de oncologia pediátrica

durante seu itinerário terapêutico, bem como a distância e o acesso a centros de saúde estão associadas. Analisar o tempo de sobrevida global para os pacientes com neoplasias malignas.

Comparar fatores como se fez exame ou não, origem e se consultou médicos particulares ou SUS, encontrados no grupo que teve a confirmação diagnóstica de neoplasia maligna com aqueles em que o diagnóstico de malignidade não se confirmou.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O entrevistado cujo ente querido tenha falecido em decorrência do câncer, ao responder ao questionário será submetido a recordações como o itinerário percorrido quando seu familiar adoeceu bem como toda a trajetória percorrida devido ao câncer infantil, assim, poderá sentir algum desconforto com as lembranças; contudo poderá ajudar a diagnosticar precocemente outras crianças e adolescentes caso responda ao questionário.

O entrevistado não estará exposto a nenhum risco associado ao desenvolvimento do estudo.

Benefícios:

É possível que este estudo não traga benefícios diretos ao paciente o qual o responsável

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 920.227

respondeu ao questionário. Mas ao final deste estudo, as informações que ele gerar, poderão trazer benefícios a outros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários e considerações adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. No projeto e na plataforma foram colocados 1343 participantes de pesquisa e no TCLE 5500. Qual será o número real de participantes? Faz-se necessário ainda descrever o número de participantes utilizados no estudo piloto.

RESPOSTA: O número real de participantes proposto para a pesquisa é 1343; o número de participantes do estudo piloto será de 30 entrevistados.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. No TCLE No item " JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO e OBJETIVO DO ESTUDO" há vários termos no texto que precisam ser adequados a uma linguagem mais apropriada a pessoas leigas. Solicita-se revisão do TCLE.

RESPOSTA: Foi realizada a adaptação do TCLE para uma linguagem mais acessível, conforme consta no anexo TCLE CEP Barretos corrigido.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Na ficha de coleta de dados, prevê-se a coleta do último Status (Vivo sem doença, Vivo com doença, óbito por câncer, óbito por outras causas, Perda de seguimento). No entanto, não há no formulário a data do último status, informação fundamental para o estudo de sobrevivência. Solicita-se adequação da ficha de coleta.

RESPOSTA: A ficha de coleta foi adequada com a inclusão da informação da data do último status, conforme consta no anexo Ficha para estudo prospectivo reformulada.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancelbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 920.227

4. Solicita-se apresentar o questionário que será enviado pelo correio. O projeto apresenta somente a ficha de coleta de dados do pesquisador, a qual não parece de fácil compreensão para o auto-preenchimento.

RESPOSTA: Consta em anexo o questionário (Ficha para estudo prospectivo reformulada pacientes) com uma linguagem adaptada, de mais fácil compreensão, em que são especificados os itens que serão preenchidos pelos responsáveis e quais deverão ser

preenchidos pelos pesquisadores, na carta a ser enviada junto com o questionário será especificado que as questões grifadas em amarelo são as que deverão ser preenchidas pelos responsáveis. Ainda, anexamos um questionário que poderá ser enviado aos

responsáveis por correio para que preencham e quando a carta retornar, os pesquisadores preencherão a ficha de coleta adicionando, também, os itens que serão pesquisados no prontuário.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, e após a análise das respostas as pendências emitidas, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 17/06/2015.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hccancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 920.227

processamento.

5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.

6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 898/2014.

BARRETOS, 17 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Sergio Vicente Serrano
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

Anexo C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO: Diagnóstico Tardio em Oncologia Pediátrica

PESQUISADORES:

Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes*

*Instituição: Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos

Dra. Bruna Salgado Rabelo

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado (a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este documento é chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala sobre os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia este documento com os seus familiares ou outras pessoas que são de sua confiança.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

A demora no diagnóstico de câncer em crianças e adolescentes é muito comum tanto no Brasil quanto em outros países. Sabemos que quanto mais rápido é feito o diagnóstico, mais rápido será o tratamento, menos remédios serão necessários e pode haver menos desconfortos ao paciente. Preocupados com esse atraso no diagnóstico, estamos buscando uma melhor compreensão sobre as razões do diagnóstico ser feito tardiamente. Portanto, busca-se saber qual o tempo que o paciente demorou para ser diagnosticado. Acreditamos que as informações fornecidas por vocês, pais ou responsáveis envolvidos no tratamento neste Hospital, nos levará a conhecer os problemas encontrados desde o momento que foi

pensado que era câncer até a chegada ao hospital especializado para realizar o diagnóstico e/ou iniciar o tratamento adequado.

Quando conhecermos os motivos do atraso poderemos melhorar o conhecimento e os caminhos que permitiram a demora, alertar os médicos e a população sobre o diagnóstico do câncer infantil e mostrar que o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível. Pretendemos no futuro explicar para os profissionais da saúde, principalmente os médicos, a importância do diagnóstico precoce.

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Vocês (responsável e/ou paciente) estão sendo convidados para participar de um estudo que pergunta qual o tempo que você levou desde o início da suspeita de câncer até a sua chegada aqui no Hospital do Câncer de Barretos.

Perguntamos no questionário quantos médicos vocês passaram e quantos exames foram feitos. Neste tempo, vocês podem ter frequentado diferentes hospitais ou postos de saúde. Quais médicos ou outros profissionais foram consultados e o que eles falaram que estava acontecendo.

Queremos neste estudo compreender quais caminhos vocês, responsáveis e pacientes, enfrentaram até a chegada em Barretos. Sua história de peregrinação é muito importante para nós, porque buscamos encontrar, com a sua ajuda, o tempo entre o aparecimento do primeiro sinal ou sintoma que a criança ou o adolescente apresentou até que ele chegasse em Barretos e também entender os motivos para o atraso do diagnóstico.

Se vocês concordarem, faremos perguntas sobre os tipos de médicos e centros de saúde que passaram antes de chegar em Barretos, e também sobre os exames feitos, além de tratamentos realizados. Queremos também saber a distância e suas dificuldades para encontrar centros de saúde ou para marcar exames.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Queremos entender o que aconteceu desde o início dos sintomas até chegarem em Barretos. Pedimos para nos contarem sobre essa história. As perguntas serão feitas quando você estiver no hospital. Responder as perguntas levará alguns minutos.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Existem pequenos riscos e desconforto ao participar desta pesquisa, tais como: quebra accidental de sigilo (outras pessoas ficarem sabendo de algumas informações coletadas) e sentir algum desconforto com as lembranças. Os pesquisadores se comprometem a fazer o possível para que não ocorra exposição de informações e você terá total liberdade de não responder qualquer pergunta que lhe incomode.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Talvez este estudo não traga benefícios diretos a você. Mas ao final deste estudo, as informações que ele gerar, poderão trazer benefícios a outros pacientes.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você pode aceitar participar do estudo e depois desistir a qualquer momento. Isto não tirará nenhum direito do seu tratamento e assistência neste hospital. Você também poderá pedir a qualquer momento que as suas informações sejam retiradas completamente deste estudo e que elas não sejam usadas para mais nada. Você pode se negar a responder qualquer pergunta que, porventura, ocasione constrangimentos de alguma natureza.

A PESQUISA PODE SER SUSPensa?

O estudo somente poderá ser suspenso após a anuência do CEP e/ou da CONEP (se for o caso) que aprovou a realização da pesquisa, a menos que o encerramento se dê por razões de segurança. Nesse caso, o estudo poderá ser descontinuado sem prévia análise do CEP. Contudo, o pesquisador deve notificar o CEP e/ou a CONEP sobre a suspensão definitiva do estudo.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano por causa do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
- 7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano por causa do estudo;
- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo, se for o caso;
- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);
- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
- 13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você;

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (tel: (17) 3321-0347 ou (17) 3321-6600 - ramal 6647), e-mail (cep@hcancerbarretos.com.br), carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) ou

pessoalmente. O horário de atendimento é de 2ª a 5ª feira, das 8h00 às 17h00, e 6ª feira, de 8h00 às 16h00. O horário de almoço é das 12h00 às 13h00.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com os pesquisadores responsáveis. As formas de contato estão abaixo:

Nomes dos pesquisadores: Dr. Luiz Fernando Lopes e Dra. Bruna Salgado Rabelo

Formas de contato: Telefone (17) 3321-5400, ramal: 5420

CAMPO DE ASSINATURAS

Nome por extenso do participante de pesquisa ou do representante legal	Data	Assinatura
Nome por extenso do pesquisador	Data	Assinatura
Nome por extenso da testemunha imparcial (para casos de analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência visual)	Data	Assinatura

Anexo D - Ficha padronizada de coleta de dados

Diagnóstico tardio em Oncologia Pediátrica			
Pesquisador: Luiz Fernando Lopes			
Dados do Paciente			
1	ID	1	
	Início da aplicação do questionário Horas		
	Instituição de registro 1 - Hospital infanto-juvenil Barretos; 2 - Hospital de Amor - Amazônia; 3 - Erastinho; 4 - Hospital da Criança Brasília; 5 - Hospital Albert Sabin; 6 - Santa Casa BH; 7 - Hospital INCA; 8 - Hospital Santa Izabel/Bahia; 9 - GRAACC		
2	Nome	2	
3	RH -----	3	
4	Data de nascimento DD/MM/AAAA	4	____/____/____ _____
5	Cidade de origem Descrever;	5	
	Residente em zona rural ou urbana?		

	1- Zona urbana; 2- Zona rural		
6	Estado 1- AC; 2- AL; 3- AP; 4- AM; 5- BA; 6- CE; 7- DF; 8- ES; 9- GO; 10- MA; 11- MT; 12- MS; 13- MG; 14- PA; 15- PB; 16- PR; 17-PE; 18- PI; 19- RJ; 20- RN; 21- RS; 22- RO; 23- RR; 24- SC; 25-SP; 26- SE; 27- TO;	6	
7	Região Brasileira 1 - Norte; 2- Nordeste; 3- Centro-Oeste; 4- Sudeste; 5- Sul;	7	
8	Sexo: 1- Masculino; 2- Feminino	8	
9	Cor: 1- Amarelo; 2- Branco; 3- Indígena; 4- Negro; 5- Pardo	9	
10	Quem é o entrevistado? 0 - Próprio paciente; 1 - Responsável	10	
	História familiar de retinoblastoma 0 - Não; 1- Sim		
Dados do Responsável			
11	Nome	11	

12	Grau de Parentesco 1 - Pai; 2 - Mãe; 3 - Tio(a); 4 - Avô(ó); 5- Padrasto/Madrasta; 6 - Irmão(ã); 7- Outro;	12	
13	Se outro parentesco Descrever;	13	
14	Escolaridade: 1 - Analfabeto; 2 - Sabe ler e escrever; 3 - Ensino Fundamental Incompleto; 4 - Ensino Fundamental Completo; 5 - Ensino Médio incompleto; 6 - Ensino Médio Completo; 7 - Ensino Superior Incompleto; 8 - Ensino Superior Completo;	14	
15	Data de nascimento	15	____/____/____ _____
16	Idade Em anos;	16	
17	Sexo: 1- Masculino; 2- Feminino;	17	
18	Profissão 1- Trabalhador de saúde; 2- Trabalhador indústria; 3- Trabalhador educação; 4- Motorista/caminhoneiro; 5- Serviços gerais/doméstica; 6- Comercário; 7- Autônomo; 8- Aposentado/dol ar/Desempregado; 9- Funcionário público; 10-	18	

	Administrativo; 11- Trabalhador rural; 12- Trabalhador de construção civil; 13- Estudante; 14- Outros;		
19	Profissão, se outro(s) Descrever;	19	
20	Escolaridade do pai: 1- Analfabeto; 2- Sabe ler e escrever; 3- Ensino Fundamental Incompleto; 4- Ensino Fundamental Completo; 5- Ensino Médio incompleto; 6- Ensino Médio Completo; 7- Ensino Superior Incompleto; 8- Ensino Superior Completo;	20	
21	Escolaridade da mãe: 1- Analfabeto; 2- Sabe ler e escrever; 3- Ensino Fundamental Incompleto; 4- Ensino Fundamental Completo; 5- Ensino Médio incompleto; 6- Ensino Médio Completo; 7- Ensino Superior Incompleto; 8- Ensino Superior Completo;	21	
	Qual o estado civil da mãe e/ou pai? 1 - Solteiro (a); 2 - Casado (a); 3 - Divorciado (a); 4 - Viúvo (a); 5 - Amasiado (a); 6 - Outro		
	Estado civil, se outro Descrever;		
22	A família tem alguma religião? 0- Não; 1- Sim	22	

23	Qual Religião 1 - Católica; 2 - Protestante; 3 - Judaica; 4 - Espírita; 5 - Budista; 6 - Outra;	23	
24	Se outra religião, qual? Descrever ;	24	
25	Vocês são responsáveis por cuidar de outra(s) pessoa(s) na casa? 0 - Nenhum; 1 - Criança(s) e outro(s);	25	
	Qual o número de vulneráveis na residência incluindo irmãos da criança/adolescente e/ou idosos? (Vulneráveis são pessoas que necessitam de cuidados)		
	Qual o número de irmãos da criança/adolescente?		
	Qual o total de pessoas que residem no domicílio? Descrever (Números inteiros)		
	Qual a renda familiar em salários mínimos (SM)? (Considerar a renda total das pessoas que residem no domicílio) 1 - Ate 1 SM (R\$ 1045.00); 2 - Mais que 1 e ate 3 SM (R\$ 1046.00 – 3135.00); 3 - Mais que 3 e ate 5 SM (R\$ 3136.00 – 5225.00); 4 - Mais que 5 e ate 7 SM (R\$5226.00 – 7315.00); 5 - Mais que 7 SM (> R\$ 7315.00).		

	(Atenção: atualizar os valores do salário mínimo para o ano vigente)		
	O seu domicílio possui 1 - Saneamento básico (coleta de esgoto); 2 - Água encanada; 3 - Coleta de lixo; 4 - Banheiro exclusivo do domicílio; 5 - Telefone e/ou celular; 6 - Acesso a internet; 7 - Televisão; 8 - Geladeira; 9 - Máquina de lavar roupa; 10 - Automóvel; 11 - Motocicleta		
Início dos Sintomas			
26	Paciente faz acompanhamento médico de rotina? 0 - Não; 1 - Sim;	26	
	Data de quando apareceu o primeiro sinal ou sintoma na criança/adolescente? DD/MM/AAAA		
	Quando apareceu o primeiro sinal ou sintoma na criança/adolescente? Em dias;		
27	Quanto tempo você levou para perceber que algo estava diferente na criança/adolescente? Em dias;	27	
28	Diagnóstico acidental? 0 - Não; 1 - Sim	28	
29	Se o diagnóstico foi acidental, como aconteceu? Detalhar: Descrever;	29	

	Número de consultas em posto de saúde até os 2 anos de idade Descrever;		
	Realizou quantos testes do olhinho até os 2 anos? Descrever;		
30	Qual o primeiro sinal ou sintoma que o levou a procurar atendimento médico? 1 - Assintomático; 2 - Febre; 3 - Dor; 4 - Sangramento/hematoma/hematúria; 5 - Caroço/Nódulo/cisto/tumor/bola/massa/inchaço/íngua; 6 - Alterações oculares (mancha no olho/perda da visão); 7 - Manchas na pele; 8 - Palidez/cansaço/mal-estar/fraqueza; 9 - Perda de peso; 10 - Sintomas neurológicos; 11 - Fratura; 12 - Infecção/virose/tosse/sintomas respiratórios; 13 - Alterações gastrintestinais (acolia, constipação, diarreia, náusea, vômitos; perda de apetite); 14 - Outros;	30	
31	Se outro sinal ou sintomas Descrever;	31	
	Se sintomas neurológicos, quais 1 - Cefaleia; 2 - convulsão; 3 - alteração na marcha; 4 - sonolência; 5 - vômitos em jato; 6 - diplopia;		

	7 - alterações da consciência; 8 - queixa visual; 9 - atraso no DNPM; 10 - Déficit de nervos cranianos; 11 - Déficit motor; 12 - Déficit sensitivo		
	Se alterações oculares, qual primeiro sinal ou sintoma 1 - Leucocoria; 2 - Estrabismo; 3 - dor ocular; 4 - Hiperemia ocular; 5 - Redução da acuidade visual; 6 - Tumoração; 7 - Secreção ocular; 8 - Nistagmo; 9 - Proptose; 10 - Mudança de coloração ocular; 11 - Outros		
	Se outras alterações oculares, Descrever;		
	Lateralidade 1 - Direito; 2 - Esquerdo; 3 - Bilateral; 4 - Trilateral		
32	Quanto tempo levou entre a percepção do sinal ou sintoma e o primeiro atendimento? Em dias;	32	
Primeira consulta após sintoma			
	Data primeira consulta DD/MM/AAAA		
	Na primeira consulta, passou por qual especialidade? 1 - Cirurgião; 2 - Ortopedista; 3 - Neurologista; 4 - Oncologista; 5 - Clínico; 6 - Oftalmologista;		

	7- Pediatra; 8 - Neurocirurgião; 9 - Outro		
33	Primeira consulta após sintoma, fez algum exame(s)? 0 - Não; 1 - Sim;	33	
34	A criança/adolescente recebeu algum encaminhamento para outro serviço de atendimento de saúde? 0- Não; 1- Sim;	34	
35	Se encaminhado, para qual especialidade? 1 - Cirurgião; 2 - Ortopedista; 3 - Neurologista; 4 - Oncologista; 5 - Clínico; 6 - Oftalmologista; 7- Pediatra; 8 - Outro	35	
36	Se outro, qual especialidade? Descrever;	36	
37	O 1º atendimento foi realizado em serviço: 0 - Público/SUS; 1 - Privado/Particular	37	
38	Onde procurou o primeiro atendimento? 1 - USF; 2 - Serviço de emergência; 3 - Hospital; 4 - Clínica Particular; 5 - Outros;	38	
39	Se respondeu a opção “outros”, onde foi esse primeiro atendimento? Descrever;	39	
40	Após o primeiro atendimento, procurou outros profissionais? 0- Não; 1- Sim;	40	

41	Se sim, quantos profissionais? Número;	41	
42	Se sim, qual(is) a(s) especialidade? 1 - Cirurgião; 2 - Ortopedista; 3 - Neurologista; 4 - Oncologista; 5 - Clínico; 6 - Oftalmologista; 7- Pediatra; 8 - Outro;	42	
43	Se outros Descrever;	43	
44	Se procurou outro profissional depois da primeira consulta, qual o motivo? 1 - Falta de confiança no médico; 2 - Falta de confiança no diagnóstico; 3 - Não concordar com a conduta; 4 - Não obteve melhora; 5 - Problemas com o sistema de saúde; 6 - Piora dos sintomas/surgimento de novos sintomas; 7- Procura por especialista/centro de referência; 8 - Falta de diagnóstico final/falta de tratamento; 9 - Outros;	44	
45	Se outro não descrito acima, qual? Descrever;	45	
46	Qual foi a suspeita de diagnóstico feita antes de chegar ao centro de referência? 1 - Neoplasia maligna/câncer; 2 - Achados de exame;3-	46	

	<p>Tumor/caroço/massa/cisto/linfonodomegalia/cal o ósseo/neoplasia benigna;</p> <p>4-Infecções/parasitoses/picadas de insetos/inflamações; 5- Alterações hematológicas (anemia/coagulopatias/outras); 6- Alergia;</p> <p>7- Diagnóstico de alterações fisiológicas (dor do crescimento, cólica menstrual, etc);</p> <p>8 - Fratura/lesão óssea/torção/alterações ligamentares/bursites/tendinites;</p> <p>9 - Ausência de patologia; 10 - Alterações gastrintestinais; 11 - Alterações respiratórias;</p> <p>12 - Alterações hormonais; 13 - Alterações cardiovasculares; 14 - Alterações reumatológicas; 15 - Alterações neurológicas; 16 - Alterações urogenitais; 17 - Alterações psicossomáticas; 18 - Alterações oculares; 19- Não sabiam; 20 - Outros;</p>		
	<p>Se alterações oculares, quais,</p> <p>1- Glaucoma; 2- Catarata; 3- Celulite orbitária;</p> <p>4- Outra</p>		
	<p>Se outras alterações oculares,</p> <p>Descrever;</p>		
47	<p>Se outra suspeita, qual</p> <p>Descrever;</p>	47	
48	<p>Fez algum tratamento antes de chegar ao centro de referência?</p> <p>0- Não; 1- Sim;</p>	48	

	Qual tipo de tratamento foi realizado? 1- Sintomático; 2- Clínico oncológico; 3- Cirúrgico		
	Se tratamento sintomático, qual Descrever;		
Atendimento no centro de referência			
49	Desde o primeiro atendimento, quantos dias levou para chegar até centro referência? Em dias;	49	
50	Você encontrou dificuldade(s) para chegar até aqui? 0- Não; 1- Sim;	50	
51	Se sim, qual dificuldade? 1 - Problemas com dinheiro; 2 - problemas com responsabilidades familiares (cuidado de outros membros da família); 3 - o responsável pela criança está(ava) doente; 4 - problemas com sistemas de Saúde (comunicação entre os serviços, atrasos em procedimentos e atrasos na transferência); 5 - Problemas com transporte; 6 - problemas com falta de informação; 7 - problemas com a distância; 8- Outros	51	
52	Se tiver encontrado outras dificuldades, quais foram elas? Descrever;	52	

53	Quando você chegou no centro referência, a criança ou adolescente já tinha diagnóstico de câncer? 0 - Não; 1 - Sim;	53	
54	Quais recursos financeiros você utilizou para chegar até o centro de referência? 1 - Privado; 2 - Público; 3 - Ambos;	54	
	Que tipo de veículo utilizou para chegar até centro referência 1 - Veículo próprio; 2 - Veículo coletivo (ônibus, van); 3 - Veículo oferecido pelo município; 4 - Carona; 5 - Outro		
	Se outro veículo, qual? Descrever;		
55	Fez uso de algum tratamento alternativo? 0 - Não; 1 - Sim;	55	
56	Se sim, qual(is)? 1 - Chás caseiros; 2 - Acupuntura; 3 - Ervas; 4 - Benzimento; 5 - Outras;	56	
57	Se outros, quais foram eles? Descrever;	57	
58	Os tratamentos alternativos foram feitos antes ou depois do diagnóstico no centro de referência? 1 - Antes; 2 - Após;	58	

	Data da coleta de dados DD/MM/AAAA		____/____/____ _____
	Como foi feita a coleta dos dados? 1- Pessoalmente; 2- Contato telefônico		
	Entrevistador: Descrever		
	Término da aplicação do questionário (horas)		
Dados do prontuário			
59	Data de abertura do prontuário DD/MM/AAAA	59	____/____/____ _____
60	Data do diagnóstico no centro de referencia DD/MM/AAAA	60	____/____/____ _____
61	Diagnóstico final: 1- Benigno; 2- Maligno; 3- Inconclusivo; 4- Investigação;	61	
62	Se maligno, qual o diagnóstico? 1- LMA; 2 - LLA; 3 - LMC; 4 - LH; 5- LNH; 6 - SMD; 7- Neuroblastoma; 8 -Osteossarcoma; 9 - Retinoblastoma; 10 - Sarcoma de partes moles; 11 - TCG; 12- Tumor de Ewing; 13 - Tumores de SNC; 14 - Tumores raros; 15 - LMMJ; 16 - Tumor de Wilms;	62	
63	Se tumores raros	63	

	<p>1- Adenocarcinoma de ovário; 2- Adenocarcinoma TGI; 3 - Carcinoma adrenal;</p> <p>4 - Carcinoma de nasofaringe; 5- Carcinoma de parótida/glândula salivar;</p> <p>6 - Carcinoma de tireóide; 7- Carcinoma neuroendócrino; 8 - Carcinoma renal;</p> <p>9 - Hepatoblastoma; 10 - Hepatocarcinoma;</p> <p>11- Histiocitose células langerhans;</p> <p>12 - Melanoma; 13 - Pancreatoblastoma (Frantz);</p> <p>14 - Tumor estromal;</p> <p>15 - Tumor rabdoide extra renal; 16 - Tumor rabdoide renal; 17- Outro;</p>		
	<p>Se outro tumor Raro,</p> <p>Descrever</p>		
	<p>Local onde foi feito o diagnóstico</p> <p>Descrever</p>		
	<p>Qual foi o exame que levou ao diagnóstico?</p> <p>1 - RM órbita; 2 - PETscan; 3- US; 4 - Fundo de olho;</p> <p>5 -Biópsia local; 6 - Outros</p>		
	<p>Se outro exame, qual</p> <p>Descrever</p>		
	<p>Síndrome Genética</p> <p>0- Não; 1- Sim</p>		
	<p>Se síndrome genética, qual</p>		

	1- NF-1; 2- NF-2; 3 - Sd Turcot; 4 - Sd Li Fraumeni; 5- Sd Gorlin; 6 - Sd Denys Drash; 7- Sd Beckwith Wiedemann; 8- WAGR; 9 - Esclerose tuberosa; 10- Ataxia telangiectasia; 11 - Sd de Down; 12 - Sd Noonan; 13 - Sd Wiskott Aldrich; 14 - Sd Blackfan Diamond; 15 - Outros		
65	Data do início do tratamento DD/MM/AAAA	65	____/____/____ ____
	Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento Dias		Campo calculado Data início tratamento – data diag.
66	Fase do tratamento: 1- Fase do diagnóstico; 2- Em tratamento; 3- Fora de terapia; 4- Em acompanhamento;	66	
	Qual foi o estadiamento tumoral 1- Intra-ocular; 2- Extra-ocular		
	Se Intra-ocular, 1 - A; 2 - B; 3 - C; 4 - D; 5 - E		
	Se Extra-ocular 1 - II; 2 - III; 3 - IV a; 4 - IV B		
	Qual foi a modalidade de tratamento realizado 1 - Quimioterapia; 2 - Quimioterapia intra-arterial; 3 - Radioterapia; 4 - Tratamento ocular local;		

	5 - Enucleação		
67	Data do final do tratamento DD/MM/AAAA	67	____/____/____ _____
	Finalidade do tratamento 1 - Curativo; 2 - Paliativo		
	Paciente foi transferido de outro local pelos pais devido a insatisfação quanto ao tratamento anterior? 0 - Não; 1 - Sim		
	Abandonou o tratamento 0 - Não; 1 - Sim		
	Se abandono, qual motivo 1 - Falta de dinheiro; 2 - Falta de confiança no tratamento; 3 - Sem condições de transporte; 4 - Busca por tratamentos alternativos		
68	Apresentou recaída? 0 - Não; 1 - Sim;	68	
69	Data da recaída? DD/MM/AAAA	69	____/____/____ _____
70	Status: 1 - Vivo sem doença; 2 - Vivo com doença; 3 - Óbito por câncer; 4 - Óbito por outras causas; 5 - Perda de seguimento	70	

71	Data da última informação ou óbito DD/MM/AAAA	71	____/____/____ _____
	Tempo de aplicação		Campo calculado: tempo em minutos