



Atraso diagnóstico do retinoblastoma

Delayed diagnosis in retinoblastoma

Karla E. S. Rodrigues¹, Maria do Rosário D. O. Latorre², Beatriz de Camargo³

Resumo

Objetivos: Identificar os principais sinais e sintomas do retinoblastoma e determinar o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

Métodos: Estudo retrospectivo, com revisão dos prontuários das crianças diagnosticadas com retinoblastoma entre janeiro de 1991 e junho de 2000 no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo. Análise estatística: teste *t* de Student, análise e variância, teste de Tukey-HSD (*honest significant differences*), teste de Levene, análise de regressão linear, curva ROC, regressão logística e análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier.

Resultados: Foram revisados 327 prontuários, sendo 171 pacientes do sexo masculino. A idade média foi de 25 meses. Doença localizada foi verificada em 269 pacientes. Os sintomas mais frequentes foram leucocoria (79%), estrabismo (10,7%) e tumoração (3,4%). O tempo médio de queixa foi de 5,8 meses. Pacientes maiores de 2 anos de idade apresentaram maior tempo de queixa em relação aos lactentes (7,2 meses *versus* 4,7 meses; $p = 0,001$). Pacientes com estrabismo tiveram maior tempo de queixa (8,8 meses) em comparação com pacientes com tumoração (2,3 meses) ou leucocoria (5,6 meses) ($p = 0,014$). Pacientes com doença metastática apresentaram maior tempo de queixa (10,6 meses; $p < 0,001$). O tempo de queixa foi influenciado por doença avançada (OR = 3,25/IC = 1,61:6,55), metastática (OR = 3,52/IC = 1,21:10,21) e estrabismo (OR = 2,84/IC = 1,36:5,92). A sobrevida global em 5 anos foi maior entre os pacientes com doença localizada (94,6%; $p < 0,001$) e entre os pacientes com tempo de queixa menor que 6 meses (91%) em comparação com os pacientes com tempo de queixa maior que 6 meses (78%) ($p < 0,001$).

Conclusão: Os sinais e sintomas mais frequentes de retinoblastoma foram leucocoria, estrabismo e tumoração. O tempo médio de queixa foi de 5,8 meses. Estrabismo e doença avançada foram associados a maior tempo de queixa. Pacientes com doença avançada e com tempo de queixa maior que 6 meses tiveram pior prognóstico.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(6):511-6: Retinoblastoma, atraso diagnóstico, sinais e sintomas, leucocoria, estrabismo.

Abstract

Objectives: To identify the main symptoms of retinoblastoma and to determine the mean time between symptom onset and diagnosis (lag time).

Patients and methods: We carried out a retrospective analysis of the patients diagnosed with retinoblastoma between January 1991 and June 2000, at the Pediatric Department of the *Hospital do Câncer*, São Paulo, Brazil. Statistical analyses performed were: Student's *t* test, ANOVA, Tukey-HSD test (*honest significant differences*), Levene's test, multiple regression, ROC curve, logistic regression, Kaplan-Meier, and log rank.

Results: 327 medical records (171 males) were reviewed. The mean age was 25 months. Localized disease was identified in 269 patients. The most frequent symptoms were leukocoria (79%), strabismus (10.7%) and tumor mass (3.4%). Mean lag time was 5.8 months. Patients older than 2 years old had longer lag time in comparison to infants (7.2 vs 4.7 months; $p = 0.001$). Lag time was longer among patients with strabismus (8.8 months) in comparison to patients with tumor mass (2.3 months) and leukocoria (5.6 months); $p = 0.014$. Patients with metastatic disease had longer lag time (10.6 months; $p < 0.001$). Lag time was influenced by advanced disease (OR = 3.25/CI = 1.61:6.55), metastatic disease (OR=3.52/CI = 1.21:10.21) and strabismus (OR = 2.84/CI = 1.36:5.92). Five-year overall survival rates were higher among patients with localized disease (94.6%) and among patients with lag time less than 6 months (91%), in comparison to patients with longer lag time (78%; $p < 0.001$).

Conclusion: Most frequent symptoms of retinoblastoma were leukocoria, strabismus and tumor mass. Mean lag time was 5.8 months. Strabismus and advanced disease were associated to longer lag time. Patients with advanced disease and lag time longer than 6 months had worse prognosis.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(6):511-6: Retinoblastoma, delay of diagnosis, signs and symptoms, leukocoria, strabismus.

1. Oncologista pediátrica. Mestre em Oncologia, Fundação Antônio Prudente, Centro de Tratamento e Pesquisa, Hospital do Câncer de São Paulo, São Paulo, SP.
2. Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
3. Oncologista pediátrica. Chefe do Dep. de Pediatria, Centro de Tratamento e Pesquisa, Hospital do Câncer de São Paulo, São Paulo, SP.
Fonte financiadora: FAPESP.

Artigo submetido em 22.04.04, aceito em 08.09.04.

Como citar este artigo: Rodrigues KES, Latorre MRDO, de Camargo B. Atraso diagnóstico do retinoblastoma. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:511-6.

Introdução

O retinoblastoma é o tumor maligno intra-ocular mais comum da infância. Ocorre em um a cada 20.000 nascidos vivos nos Estados Unidos¹. No Brasil, no município de São Paulo, no período de 1969 a 1997/98, os coeficientes médios de incidência foram 8,7/milhão de meninos e 8,1/milhão de meninas². Embora corresponda a cerca de 3% das neoplasias malignas infantis nos países desenvolvidos, há evidências de que, nos países em desenvolvimento da América Latina, África e Índia, este tumor ocorra em maior

freqüência³. Não é raro, nesses países, que o diagnóstico do retinoblastoma seja feito tardiamente, quando muitas vezes a doença já apresenta disseminação extra-ocular, tornando-se de pior prognóstico⁴. O sucesso do tratamento do retinoblastoma depende da habilidade dos pais e do pediatra em detectar a doença quando ela ainda é intra-ocular, encaminhando-a precocemente ao oftalmologista para a realização de um fundo de olho e ao oncologista pediátrico para tratamento adequado ao estágio da doença, a fim de preservar não só a vida da criança como também a funcionalidade do olho acometido.

Os sinais e sintomas do retinoblastoma dependem do seu tamanho e localização, sendo o mais comum a leucocoria, também chamada de reflexo do "olho do gato". Outras manifestações incluem estrabismo, hiperemia conjuntival, cegueira e glaucoma. Quando o tumor se torna extra-ocular, apresenta-se freqüentemente como uma massa orbitária com proptose, e, quando há metástase para o sistema nervoso central, pode cursar com cefaléia, vômitos, anorexia e irritabilidade⁵.

A despeito dos esforços de médicos e voluntários para aumentar a detecção precoce do câncer através de campanhas de alerta para seus sinais e sintomas e de programas de treinamento para os profissionais de saúde, os estudos têm mostrado pouca evolução em relação à redução do tempo entre o início dos sintomas e a procura pelo médico e também em relação à rapidez no estabelecimento do diagnóstico e do tratamento adequado⁶.

Este estudo teve como objetivos identificar os principais sinais e sintomas relacionados com o retinoblastoma no nosso meio, determinando o tempo médio de duração da queixa, bem como os fatores associados ao tempo de duração da queixa.

Pacientes e métodos

Este é um estudo do tipo coorte retrospectivo, realizado no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo no período de janeiro de 1991 a junho de 2000. Os dados foram coletados nos prontuários médicos dos pacientes por uma única pessoa (K.E.S.R.), sendo construído um banco de dados específico para este estudo. A população do estudo foi composta por todos os pacientes com diagnóstico de retinoblastoma admitidos no departamento no período citado. O projeto recebeu a aprovação do Comitê de Ética do hospital. Todos os prontuários apresentavam os dados em questão, de modo que não houve perdas; a amostra final foi composta por 327 pacientes.

O estágio da doença ao diagnóstico foi avaliado utilizando-se a classificação de Reese-Ellsworth⁷ para os tumores intra-oculares e a classificação proposta pelo *Children's Cancer Study Group* (CCSG-962)⁸ para os tumores extra-oculares. A análise foi feita considerando-se as categorias doença localizada (intra-ocular), avançada (extra-ocular, classes I, II e III) e metastática (extra-ocular, classes IV e V).

A comparação entre o tempo médio de duração da queixa e os diversos fatores em estudo foi realizada através

do teste de Mann-Whitney (quando a variável possuía duas categorias) e através do teste de Kruskal-Wallis (quando a variável possuía três ou mais categorias). As comparações múltiplas foram feitas através do teste de Tukey-HSD (*honest significant differences*), e a homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene. A análise múltipla dos fatores foi feita pela análise de regressão linear, tendo o tempo de queixa como variável dependente e as demais características (idade, sexo, raça e extensão da doença) como variáveis independentes⁹. Nas análises de regressão múltipla, foram apresentados os valores dos coeficientes de regressão, seus respectivos valores de p e os coeficientes de determinação ajustados (r^2_{aj}). Estes últimos variam de 0 a 1 e representam o poder explicativo do modelo, sendo que, quanto mais próximo de 1, melhor o poder explicativo do modelo.

Uma segunda análise foi realizada avaliando-se o tempo de duração da queixa como variável dicotômica. Através da curva ROC, determinou-se um ponto de corte no tempo de queixa que obtivesse a melhor sensibilidade (51%) e especificidade (76%) para o óbito (Figura 1)¹⁰. A partir daí foi criada a variável atraso, sendo considerada a categoria sem atraso ($Y = 0$) quando o tempo de queixa foi de até 6 meses e atraso ($Y = 1$) quando o tempo de queixa foi superior a 6 meses. Foi feita análise de regressão logística univariada e múltipla, tendo como variável dependente o atraso. A significância do modelo foi avaliada pelo teste de Hosmer & Lemeshow¹⁰. Avaliou-se o estágio e o atraso como fatores prognósticos para o óbito, utilizando o estimador do produto-limite de Kaplan-Meier¹¹. A comparação das curvas foi realizada por meio do teste de *log-rank*. Em todas as análises, foi utilizado pacote estatístico SPSS para Windows versão 10.0, e o nível de significância considerado foi de 5%.

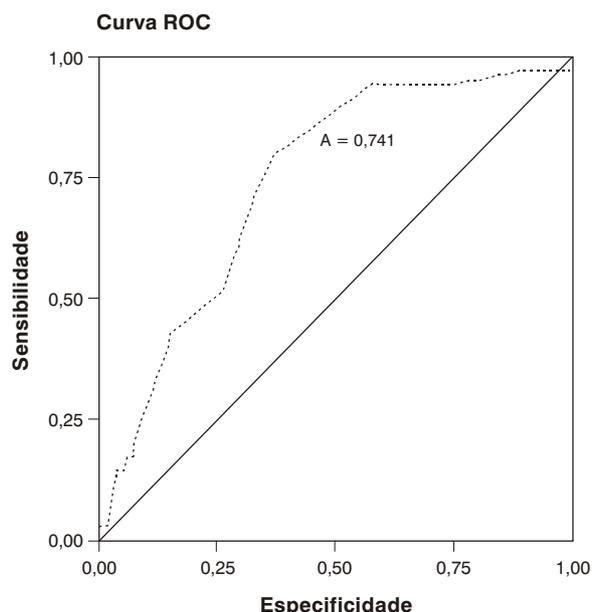


Figura 1 - Curva ROC do tempo de queixa

Resultados

Entre os 327 pacientes, 171 (52,3%) eram do sexo masculino e 156 (47,7%) do sexo feminino, sendo a relação masculino/feminino de 1,1:1. Houve um predomínio de crianças de pele de cor branca (80,4%). A idade variou de 2 meses a 12 anos, com média de 25 meses (desvio padrão = 19,5 meses) e mediana de 22,2 meses. Cinquenta e três por cento estavam entre 0 e 24 meses (lactentes), seguidos por pré-escolares (44%); apenas nove pacientes tinham idade superior a 6 anos.

Ao diagnóstico, 82,2% dos pacientes apresentavam doença localizada, 12,8% doença avançada e 5% doença metastática. As queixas mais frequentes foram leucocoria (79%), estrabismo (10,7%) e tumoração (3,4%).

O tempo de queixa variou de 3 dias a 48 meses, com média de 5,8 meses (desvio padrão = 6,6 meses) e mediana de 3 meses. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os tempos médios de acordo com sexo e cor da pele (Tabela 1). Os pacientes com 24 meses ou mais apresentaram um tempo de queixa maior em relação aos lactentes (7,2 meses *versus* 4,7 meses; $p = 0,001$). Os pacientes que apresentavam estrabismo tiveram o maior tempo médio de queixa (8,8 meses) quando comparados com aqueles pacientes cuja queixa era tumoração (2,3 meses) ou leucocoria (5,6 meses). Os pacientes com doença localizada apresentaram um tempo de queixa menor (4,8 meses) do que aqueles com doença avançada (9,3 meses) ou com doença metastática (10,6 meses).

A Tabela 2 apresenta o modelo de regressão linear tendo o tempo de queixa como variável dependente. Apesar do pouco poder explicativo do modelo ($r^2_{aj} = 0,065$), verifica-se que os determinantes independentes significativos para o tempo de queixa foram presença de estrabismo e presença de doença avançada. As variáveis idade e cor da pele foram mantidas no modelo múltiplo como variáveis de controle e estiveram no limite da significância estatística (respectivamente, $p = 0,061$ e $p = 0,083$). Quando a queixa da criança foi estrabismo, o tempo de queixa aumentou em 0,233 meses, independentemente de idade, cor da pele e estágio. Os pacientes com doença avançada apresentaram, em média, 0,181 meses a mais no tempo de atraso, independentemente de idade, cor da pele e presença de estrabismo.

Tabela 2 - Modelos de regressão linear simples (análise bruta) e múltipla (análise ajustada) para o tempo de queixa

Característica	Análise bruta		Análise ajustada	
	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Idade	7,444	< 0,001	2,439	0,061
Cor da pele	-3,440	< 0,001	-0,109	0,083
Estrabismo	3,355	0,005	0,233	0,003
Doença avançada	5,511	< 0,001	0,181	0,018

$r^2_{aj} = 0,065$; p (modelo) < 0,001.

Tabela 1 - Tempo médio de duração da queixa (em meses) de acordo com idade, sexo, cor da pele, queixa e extensão da doença ao diagnóstico

Variável	n	%	Tempo médio (meses)	DP (meses)	p
Idade (em meses)					0,001
0-23,9	174	53,2	4,7	4,6	
≥ 24	153	46,8	7,2	8,1	
Sexo					0,949
Masculino	171	52,3	5,8	6,7	
Feminino	156	47,7	5,8	6,6	
Cor da pele					0,533
Branca	263	80,4	5,1	5,6	
Não-branca	64	19,6	6	5,7	
Queixa					0,014
Leucocoria (a)	258	78,9	5,6	6,5	
Estrabismo (b)	35	10,7	8,8	7,2	(# a < b; $p = 0,030$)
Tumoração (c)	11	3,4	2,3	3,4	(# c < b; $p = 0,022$)
Outras * (d)	23	7	5,8	6,2	
Estádio					< 0,001
Localizada (e)	269	82,2	4,8	5,4	
Avançada (f)	42	12,8	9,3	9,2	(# e < f; $p < 0,001$)
Metastática (g)	16	5	10,6	9,6	(# e < g; $p = 0,020$)
Total	327	100	5,8	6,6	

DP = desvio padrão.

Comparações múltiplas (Tukey-HSD).

* Outras = anorexia (1), apatia (3), atraso do desenvolvimento (3), cegueira (3), febre (1), hiperemia ocular (8), nistagmo (1) e secreção ocular (3).

Como descrito na metodologia, para a análise de regressão logística foi utilizado o ponto de corte de 6 meses no tempo de queixa, sendo este valor estabelecido a partir da curva ROC (Figura 1). Os fatores independentes associados ao atraso foram presença de doença avançada (OR = 3,25), presença de doença metastática (OR = 3,52) e presença de estrabismo (OR = 2,84) (Tabela 3).

Tabela 3 - Modelo de regressão logística múltipla para o atraso

Variável	OR ajustada	IC95% (ORaj)
Doença avançada	3,25	[1,61:6,55]
Doença metastática	3,52	[1,21:10,21]
Estrabismo	2,84	[1,36:5,92]

p (teste de Hosmer-Lemeshow) = 0,981.

Pela Figura 2, observa-se que os portadores de doença metastática e avançada tiveram pior prognóstico do que os portadores de doença localizada (respectivamente, probabilidades de sobrevida acumulada de 0,60 e 94,6% após 5 anos; $p < 0,001$). O atraso diagnóstico também indicou um pior prognóstico: a probabilidade de sobrevida acumulada após 5 anos foi de 78% quando o tempo de queixa foi superior a 6 meses e de 91% quando o tempo de queixa foi de até 6 meses ($p < 0,001$) (Figura 3).

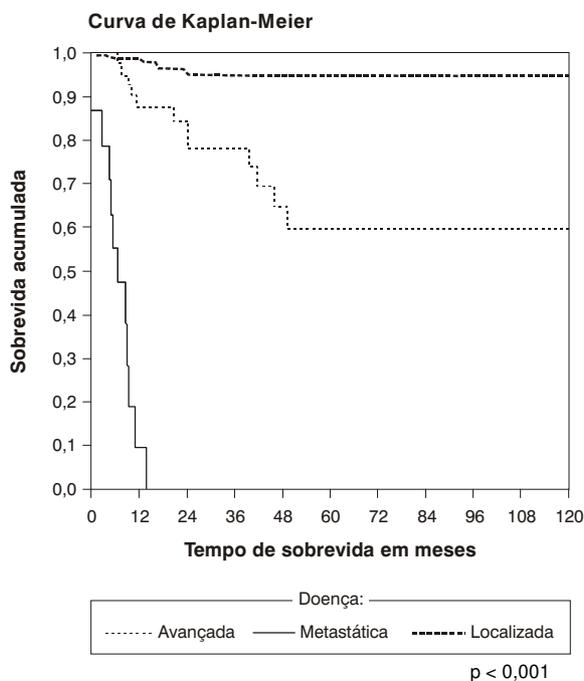


Figura 2 - Curva de sobrevida em 5 anos segundo a extensão da doença ao diagnóstico

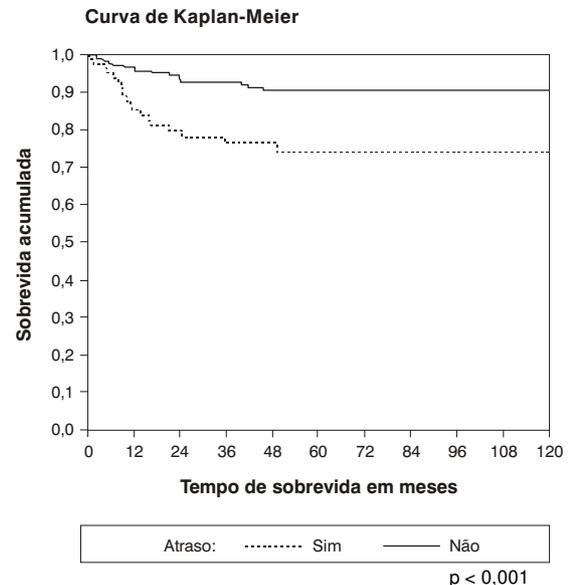


Figura 3 - Curva de sobrevida em 5 anos segundo o tempo de queixa

Discussão

Entre 1953 e 1962, o retinoblastoma foi o tumor sólido mais freqüente no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, correspondendo a 19% das neoplasias malignas pediátricas registradas no hospital. No atual registro hospitalar, nos anos de 1988 e 1994, o retinoblastoma representou 11,1% de todas as neoplasias malignas pediátricas, sendo o segundo tumor sólido mais freqüente. Este padrão se manteve nos anos de 1991 e 1997, em que o retinoblastoma correspondeu à terceira neoplasia mais freqüente entre os pacientes admitidos no Departamento de Pediatria deste hospital, resultando numa das maiores casuísticas tanto do Brasil como da América Latina^{12,13}. O Hospital do Câncer de São Paulo é um centro de referência para o tratamento de retinoblastoma no nosso país; dispondo de equipe multidisciplinar para o adequado tratamento desta neoplasia, incluindo oncologia pediátrica, oftalmologia com *laser* e crioterapia, radioterapia externa e braquiterapia, essenciais não só para o sucesso do tratamento das doenças avançadas como também para preservar a visão quando o tumor é diagnosticado em seu estágio inicial.

No nosso estudo, a idade média das crianças foi de 25 meses, concordando com a literatura, onde cerca de 80% dos casos são diagnosticados antes do paciente atingir os 3 ou 4 anos de idade (em média, aos 24 meses)³.

Os pediatras desempenham um papel fundamental no diagnóstico dos tumores oculares, pois são eles que reconhecem primeiramente os problemas oculares que muitas vezes não são aparentes aos pais. É extremamente importante reconhecer os sinais e sintomas e encaminhar precocemente a criança para uma avaliação oftalmológica e para tratamento, quando necessário¹⁴. É também de responsabilidade do pediatra orientar os pais sobre anormalidades

oculares como estrabismo e leucocoria. Num olho normal, se a luz é dirigida diretamente para dentro da pupila, o espaço pupilar surge como um brilho homogêneo de cor vermelho-alaranjada, chamado de reflexo vermelho. Isso é uma reflexão da vasculatura coroidal e da pigmentação retiniana. Os sinais e sintomas do retinoblastoma dependem do seu tamanho e localização. A leucocoria é uma massa que cresce sobre a retina ou infiltra a mesma, interrompendo esse reflexo vermelho quando a luz é direcionada ao olho. Também é chamada de reflexo branco no olho ou "olho de gato". A melhor forma de se avaliar se há leucocoria é através da oftalmoscopia diretamente no espaço pupilar, que pode ficar prejudicada em recém-nascidos ou em crianças com pupilas muito pequenas. A dilatação das pupilas pode, então, ser crucial para aumentar a capacidade do exame de detectar lesões pequenas. Canzano & Handa demonstraram que apenas 30% dos casos confirmam a suspeita de retinoblastoma quando o exame de fundo de olho é realizado sem a dilatação da pupila, enquanto que 100% dos casos examinados com a pupila dilatada são diagnosticados^{15,16}. Em uma análise referente ao atraso diagnóstico, Butros *et al.* observaram que, na maioria dos casos (75%), os pais notam o primeiro sinal/sintoma. Em 30% dos casos, os pais procuram o médico imediatamente, porém este atrasa o encaminhamento ao especialista. Os autores concluem que crianças apresentando leucocoria sempre devem ser encaminhadas para uma avaliação oftalmológica, mesmo na ausência do reflexo avermelhado¹⁶.

Estudos realizados nos Estados Unidos (EUA), no Reino Unido, na Suíça e na Finlândia citaram que a leucocoria é o sintoma mais freqüente do retinoblastoma, ocorrendo em aproximadamente 50-60% dos casos, seguida pelo estrabismo (25%) e por sinais inflamatórios (6-10%)¹⁷⁻²⁰. Neste estudo, 79% das crianças tinham como principal queixa a leucocoria, seguidas de 10,7% com estrabismo. Outras manifestações são hiperemia conjuntival, cegueira e glaucoma, e, quando o tumor se torna extra-ocular, apresenta-se freqüentemente como uma massa orbitária com proptose; por fim, se houver metástase para o sistema nervoso central, o retinoblastoma pode cursar com cefaléia, vômitos, anorexia e irritabilidade⁵. No nosso estudo, apenas 34 dos 327 pacientes (10,3%) apresentaram outras queixas que não leucocoria e estrabismo: anorexia, apatia, atraso do desenvolvimento, cegueira, febre, hiperemia ocular, nistagmo e secreção ocular.

O tempo médio de queixa foi de 8,3 meses, e o atraso no diagnóstico (tempo de queixa maior que 6 meses) foi fator prognóstico de pior sobrevida. Antoneli²¹, revendo os casos das crianças com retinoblastoma neste mesmo hospital, mostrou que houve uma redução no tempo médio de queixa desses pacientes, passando de 7,5 meses (1986-1990) para 5,3 meses (1991-1995). Sessenta e oito por cento desses pacientes tinham um tempo de queixa menor que 6 meses e apresentavam maior porcentagem de tumor intra-ocular quando comparados com pacientes que tinham um tempo maior que 6 meses.

A recomendação do encaminhamento precoce da criança apresentando estrabismo é muito mais difícil de ser

seguida. Aproximadamente 3 a 4% das crianças apresentam algum grau de estrabismo durante os primeiros anos de vida, e a grande maioria não apresenta nenhuma desordem. O sintoma estrabismo parece ainda não suscitar a necessidade de investigação, e este fato também já foi observado em países desenvolvidos, como no estudo de Goddard *et al.*²², que verificaram que, embora 50% das crianças tivessem sido encaminhadas ao oftalmologista na primeira semana após consultar um agente de saúde, 25% esperaram mais que 8 semanas. Neste estudo, o risco de atraso foi maior entre as crianças estrábicas mais jovens e que haviam consultado o agente de saúde antes de um clínico. O sintoma estrabismo é descrito em cerca de 23,6% dos casos; porém, no nosso estudo, ocorreu em somente 10,7%. Quando o paciente apresentou estrabismo, seu tempo médio de queixa foi de 8,8 meses, superior ao de outros sintomas, como leucocoria (5,6 meses) ou tumoração (2,3 meses). Além disso, esse sintoma se mostrou associado a um maior tempo de queixa independentemente de idade ou cor da pele da criança e do estágio do tumor. Isso mostra que talvez esse sintoma esteja sendo pouco valorizado no nosso meio¹⁷⁻²⁰.

Houve um predomínio de pacientes com doença intra-ocular, mostrando uma evolução no diagnóstico precoce em relação a outro estudo realizado no Hospital do Câncer de São Paulo por Erwenne & Franco⁴. Eles avaliaram 153 casos consecutivos de retinoblastoma, admitidos entre 1975 e 1985, e verificaram que cerca de 50% dos pacientes admitidos apresentavam doença extra-ocular ao diagnóstico e que os pais dessas crianças não haviam valorizado a presença de leucocoria em seus filhos. Talvez este fato seja o resultado de uma campanha que teve início em 1986 através de revistas, jornais e *outdoors* em São Paulo, chamando a atenção para o diagnóstico precoce do retinoblastoma. No nosso estudo, os pacientes com doença localizada tiveram menor tempo de queixa em relação àqueles com doença avançada e àqueles com metástase. Esses dados confirmam o que anteriormente já havia sido demonstrado em nosso meio por Erwenne & Franco⁴ e por Antoneli²¹, e, na Argentina, por Chantada *et al.*²³. No estudo argentino, os pacientes com doença extra-ocular cursavam com sintomas há mais de 6 meses, e tanto pediatras quanto oftalmologistas falharam em detectar o retinoblastoma precocemente. Entre 56 crianças com retinoblastoma que consultaram primeiramente o pediatra, 30 foram rapidamente encaminhadas ao oftalmologista e 26 tiveram sua queixa subestimada, sendo que a família decidiu ouvir outro pediatra ou um oftalmologista. Entre 39 pacientes que consultaram primeiramente um oftalmologista, o diagnóstico foi feito prontamente em 30 casos, enquanto que os nove restantes só foram diagnosticados após consulta com outro oftalmologista. Pacientes que não possuíam assistência médica privada, que viviam na zona rural e cujos pais tinham nível escolar inferior também cursaram com doença mais avançada. Esse estudo ressalta a influência da formação continuada dos médicos, da acessibilidade aos serviços de saúde e do acesso da população leiga às informações em saúde sobre o atraso do diagnóstico.

O diagnóstico precoce do retinoblastoma continua sendo um desafio tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos¹⁷⁻²⁰, e dados recentemente publicados por Abramson *et al.*²⁴ sugerem que o reflexo ocular anormal não tem sido avaliado como recomendado. Os autores sugerem que toda criança com história familiar de retinoblastoma seja encaminhada imediatamente a um centro de referência em oncologia pediátrica, que toda criança e recém-nascido com sinais ou sintomas como leucocoria, estrabismo, hiperemia conjuntival, proptose e redução da acuidade visual seja submetido a exame de fundo de olho com dilatação das pupilas, além de programas de treinamento para pediatras, geneticistas, obstetras e oftalmologistas, a fim de aumentar o índice de suspeita sobre o retinoblastoma.

Estas questões chamam nossa atenção para a necessidade de oferecer treinamentos aos profissionais de saúde e de alertar a população leiga para que possam identificar sintomas iniciais do retinoblastoma, particularmente o estrabismo, o que pode levar a um maior número de casos diagnosticados precocemente, reduzindo a mortalidade por essa doença.

Neste estudo pudemos concluir que os sinais e sintomas mais frequentes de retinoblastoma no nosso meio foram leucocoria, estrabismo e tumoração. O tempo médio de duração desses sintomas foi de 5,8 meses. Estrabismo e doença avançada foram associados a maior tempo de queixa. Pacientes com doença avançada e com tempo de queixa maior que 6 meses tiveram pior prognóstico.

Agradecimentos

Os pesquisadores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e Ensino do Estado de São Paulo (FAPESP). As pesquisadoras K.E.S.R. e B.C. agradecem à Pós-graduação da Fundação Antônio Prudente. A Profa. M.R.D.O.L. agradece ao CNPq pela bolsa de pesquisador.

Referências

- Pendergrass TW, Davis S. Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:1204-10.
- Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Incidência, Mortalidade e Sobrevida do Câncer da Infância no Município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
- Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chévez-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2003. p. 825-46.
- Erwenne CM, Franco EL. Age and lateness of referral as determinants of extra-ocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1989;10:179-84.
- Mackay CJ, Abramson DH, Ellsworth RM. Metastatic patterns of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:391-6.
- Kutner B, Makover H, Oppenheim A. Delay in the diagnosis and treatment of cancer: a critical analysis of the literature. *J Chronic Dis*. 1958;7:95-120.
- Reese AB. *Tumors of the eye*. 3rd ed. Maryland: Harper & Row; 1976. p. 90-124.
- Wolff JA, Boesel C, Ellsworth R. Extraocular retinoblastoma. (Children's Cancer Study Group - Protocol CCSG-962). New York; 1978.
- Dawson-Sanders B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics*. 3rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley and Sons; 1989.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.
- Ribeiro KCB, de Camargo B, Torloni H. Registro Hospitalar de Câncer Pediátrico. 1988 e 1994. Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer. nº. 2, 1999.
- Mendes WL. Análise das características clínico-epidemiológicas e de sobrevida dos casos de câncer pediátrico do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer de São Paulo, 1988,1991,1994 & 1997 [dissertação]. São Paulo (SP): Fundação Antonio Prudente; 2002.
- Castillo BV Jr, Kaufman L. Pediatric tumors of the eye and orbit. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50:149-72.
- Canzano JC, Handa JT. Utility of pupillary dilation for detecting leukocoria in patients with retinoblastoma. *Pediatrics*. 1999;104:e44.
- Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109:e45.
- Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998;132:505-8.
- Tarkkanen A, Tuovinen E. Retinoblastoma in Finland 1912-1964. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1971;49:293-300.
- Bedford MA, Bedotto C, Macfaul PA. Retinoblastoma. A study of 139 cases. *Br J Ophthalmol*. 1971;55:19-27.
- Balmer A, Gailloud C. Retinoblastoma: diagnosis and treatment. Including a clinical study. In: Straub W, editor. *Turning points in cataract formation, syndromes, and retinoblastoma*. New York: Karger; 1983. p. 36-96.
- Antoneli CBG. Retinoblastoma: análise da evolução clínica de pacientes portadores de retinoblastoma submetidos a tratamento multidisciplinar [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
- Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1320-3.
- Chantada G, Fandino A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child*. 1999;80:171-4.
- 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;112(6 Pt 1):1248-55.

Correspondência:

Karla Emília de Sá Rodrigues
Rua Bernardo Guimarães, 3106, Barro Preto
CEP 30140-083 – Belo Horizonte, MG
E-mail: karla.emilia@terra.com.br