



## A importância do teste do reflexo vermelho no diagnóstico precoce do retinoblastoma infantil

The importance of the red reflex test in early diagnosis of infantile retinoblastoma

La importancia del test del reflejo rojo en el diagnóstico precoz del retinoblastoma

Maria Clara Batista<sup>1</sup>, Maria Clara de Paula<sup>1</sup>, Helena Machado Najar<sup>1</sup>, Guilherme Dias Coelho Silva<sup>1</sup>, Isabela Zinato<sup>1</sup>, Marcella Coelho Brandão Santos<sup>1</sup>, Ana Carolina Bueno e Silva<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Discorrer sobre as diretrizes, orientações e o manejo do retinoblastoma com base em atualizações científicas, para ponderar acerca da importância do teste do reflexo vermelho para a identificação precoce desta patologia. **Revisão bibliográfica:** O teste do reflexo vermelho é crucial para detectar alterações na retina. Isso porque o prognóstico do retinoblastoma varia de acordo com a demora para detecção e tratamento. A especificidade do teste do reflexo vermelho foi calculada em 98%, sendo que sua sensibilidade é superior a 40% em condições não ideais, e é de 92,6% quando o teste é realizado de acordo com os padrões adequados. **Considerações finais:** Considera-se que é recomendável realizar o TRV logo após o nascimento do bebê e três vezes por ano até os três anos de idade da criança, para que, caso a doença seja detectada, o prognóstico seja favorável e as chances de cura sejam de 90%.

**Palavras-chave:** Retinoblastoma, Diagnóstico precoce, Triagem neonatal.

### ABSTRACT

**Objective:** To discuss about guidelines, orientations, and management of retinoblastoma based on scientific updates, and to consider the importance of the red reflex test for early identification of this pathology. **Literature review:** The red reflex test is crucial for detecting retinal changes because the prognosis of retinoblastoma varies according to the delay in detection and treatment. The specificity of the red reflex test was calculated to be 98%, its sensitivity is greater than 40% in non-ideal conditions, and 92.6% when the test is performed according to appropriate standards. **Final considerations:** It is recommended to perform the Red Reflex Test soon after the baby's birth and three times a year until the child is three years old. This way, if the disease is detected, the prognosis is favorable, and the chances of cure are 90%.

**Keywords:** Retinoblastoma, Early diagnosis, Neonatal screening.

### RESUMEN

**Objetivo:** Discurrir directrices, orientaciones y gestión del retinoblastoma basándose en actualizaciones científicas para reflexionar sobre la importancia del test del reflejo rojo para la identificación precoz de esa patología. **Revisión bibliográfica:** El test del reflejo rojo es crucial para detectar cambios en la retina. Esto se debe porque el pronóstico del retinoblastoma varía en función del retraso en la detección y del tratamiento. Se ha calculado que la especificidad del test del reflejo rojo es del 98%, su sensibilidad es superior al 40% en condiciones no ideales y superior al 92,6% cuando el test se realiza de acuerdo con las normas adecuadas.

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC MINAS), Betim - MG.

**Consideraciones finales:** Así pues, se recomienda realizar el test del reflejo rojo poco después del nacimiento del bebé y tres veces al año hasta que el niño tenga tres años, de modo que, si detecta la enfermedad, el pronóstico sea favorable y las posibilidades de curación sean del 90%.

**Palabras clave:** Retinoblastoma, Diagnóstico precoz, Triage neonatal.

## INTRODUÇÃO

O Retinoblastoma (RB) pode ser definido como um tumor maligno originário das células da retina, que é a parte do olho responsável pela visão. Uma das principais características é que, geralmente, ocorre na infância, antes dos cinco anos de idade, podendo estar presente em apenas um, ou ambos os olhos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). No que diz respeito à formação do tumor, inicia-se com a perda dos dois alelos do gene RB1, que é o gene supressor do tumor retinoblastoma, processo que é seguido por várias outras alterações genéticas que se correlacionam com o estágio clínico e os achados patológicos do tumor (KAEWKHAW R e ROJANAPORN D, 2020).

Ademais, é possível afirmar que, 60% dos casos de RB que afetam os dois alelos do RB1, não são hereditários e, normalmente, eles são unilaterais. Já os 40% que são hereditários, são caracterizados por mutações germinativas e mutações bilaterais (KAEWKHAW R e ROJANAPORN D, 2020). Com relação aos sinais e sintomas, vale ressaltar a leucocoria, que é o reflexo branco na pupila, popularmente conhecida como olho de gato. Infelizmente, esse reflexo apenas aparece em algumas posições, mas se fosse mais facilmente perceptível, poderia ajudar em um diagnóstico precoce. Este pode ser realizado pelo médico oftalmologista e por meio do teste do reflexo vermelho. Dentre outros sinais estão o estrabismo, quando o indivíduo não consegue dirigir simultaneamente os eixos visuais para um mesmo ponto, a fotofobia, caracterizada por trazer um desconforto visual àqueles que não reagem bem à exposição a claridade e a dificuldade visual, que é a perda ou redução da capacidade visual, que, assim como o tumor do retinoblastoma, podem acometer apenas um, ou os dois olhos (MINISTÉRIO DA SAÚDE - INCA, 2022).

Diante disso, pode-se dizer sobre a importância de um diagnóstico precoce, já que pode influenciar diretamente no prognóstico do paciente. Desta forma, o Teste do Reflexo Vermelho (TRV), mais conhecido como teste do olhinho, tem uma enorme importância, visto que é um teste de rastreio de alterações que podem comprometer a transparência dos meios oculares. Sua realização é feita por meio de um oftalmoscópio direto, a 30 cm do olho do paciente em sala escurecida. Deve ser realizado em todos os recém-nascidos termo e, posteriormente, pelo menos duas vezes por ano, até os três anos de idade, e se houverem alterações, deve-se encaminhar o paciente para o oftalmologista (ARAÚJO ABS e DE OLIVEIRA DA, 2020). O teste é oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de forma integral e gratuita, com direito a atendimento, assistência, diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos casos de retinoblastoma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Dessa maneira, sobre o diagnóstico precoce, pode-se dizer que é de extrema importância em todas as doenças. Isso porque pode significar maior qualidade de vida para o paciente, tendo em vista que o diagnóstico precoce possibilita uma maior análise do caso e dos melhores caminhos para a condução e prosseguimento do tratamento (NETO AS de S, et al., 2023). Assim, no RB, o cenário não é diferente, uma vez que o diagnóstico precoce é a ferramenta que vai possibilitar o tratamento adequado dessa doença, aumentando a possibilidade de se preservar a visão, e, principalmente, a vida do paciente com retinoblastoma. Vale ressaltar que, além do Teste do Reflexo Vermelho, a história familiar também é muito relevante, assim como outros testes diagnósticos, se necessário, como o exame de fundo de olho e o exame de ultrassom (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Com relação ao prognóstico do retinoblastoma, a taxa de sobrevivência é bastante elevada, considerando a realização de diagnóstico precoce, sendo de 98%. Além disso, em 90% dos casos ainda há a preservação do olho acometido pelo retinoblastoma, e em 80%, preservação da visão do paciente. Entretanto, em casos de diagnósticos tardios da doença, a taxa de sobrevivência diminui consideravelmente, reforçando a grande

diferença que a realização em tempo adequado do teste do reflexo vermelho faz para o prognóstico da condição (DE SOUZA AG, et al., 2022).

Deste modo, o presente estudo irá dissertar acerca da importância do teste do reflexo vermelho para identificação precoce do retinoblastoma, uma doença de cunho significativo no Brasil, uma vez que ela está presente em uma parcela da população brasileira. Logo o objetivo do estudo é mostrar aos leitores que o teste do reflexo vermelho é fundamental para um diagnóstico rápido e eficaz do retinoblastoma, na qual este auxilia em um tratamento precoce da doença, como também, discorrer de um tema pouco conhecido pelos brasileiros.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Teste do Reflexo Vermelho (TRV) é um exame oftalmológico de baixo custo e indolor, muito realizado na infância, que objetiva a detecção precoce de problemas oculares congênitos, como o retinoblastoma e a catarata, que podem prejudicar o desenvolvimento visual cortical. A visualização do reflexo vermelho da retina indica que as estruturas oculares internas estão transparentes, sendo que a opacidade delas pode causar leucocoria ou perda de reflexo na realização do teste (NASCIMENTO DDF, et al., 2020).

O TRV é feito com o oftalmoscópio direto, em que a luz projetada nos olhos atravessa as estruturas transparentes, atingindo a retina e refletindo, ocasionando em um aparecimento do reflexo vermelho nas pupilas. É importante ressaltar que a cor vermelha no teste ocorre devido à vascularização da retina e coróide e do epitélio pigmentário e dependendo do grau de pigmentação, o reflexo obtido pode ser mais ou menos vermelho ou amarelo-alaranjado. Contudo, se houver opacidade dos meios oculares, o reflexo estará ausente ou diminuído. Se detectarmos alteração do TRV (reflexo ausente, alterado ou assimétrico), a criança deverá ser encaminhada para o oftalmologista de forma urgente, visando a identificação correta da causa da alteração e iniciar o tratamento de forma mais rápida possível, maximizando a eficácia do tratamento (SIEGEL RL, et al., 2021).

A realização do teste do reflexo vermelho consiste em uma técnica simples, indolor, e de fácil realização, em que é preciso de um oftalmoscópio, com o intuito de emitir luz, de adequada intensidade, em direção à pupila da criança, sendo que não é necessário o uso de colírios previamente ao exame. O posicionamento do oftalmoscópio deve ser por volta de 50 cm de distância dos olhos da criança examinada, e o profissional deve direcionar a luz para as pupilas do paciente, enquanto visualiza a retina pelo orifício do equipamento. É importante ressaltar que sua realização não torna menos necessária a avaliação oftalmológica sob a qual devem ser submetidos todos os bebês de 6 meses de idade. As principais vantagens do teste do reflexo vermelho são sua fácil realização, através de equipamento portátil, e método não invasivo e rápido, além da possibilidade de realização por qualquer pediatra, ou profissional membro da equipe médica devidamente treinada (ARAÚJO ABS e DE OLIVEIRA DA, 2020).

Na conclusão deste teste, considera-se três possíveis respostas, sendo elas: reflexo presente, reflexo ausente ou reflexo duvidoso. O reflexo duvidoso ocorre quando há simetria evidente ou suspeita do reflexo alterado, até mesmo por não conseguir estabelecer qual o reflexo normal. Em casos de alterações a criança deverá ser encaminhada ao oftalmologista. Se o reflexo pupilar estiver ausente em um ou ambos os olhos, ou se houver dúvidas sobre sua presença, é importante encaminhar a criança a um oftalmologista para uma avaliação oftalmológica completa, que inclui exames como biomicroscopia, retinoscopia e mapeamento de retina. Um teste ocular normal não exclui a possibilidade de catarata parcial, desenvolvimento ocular ou retinoblastoma em estágio inicial, enfatizando a importância do encaminhamento para um exame oftalmológico periódica e precoce (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

O teste do reflexo vermelho alterado sugere catarata congênita, glaucoma congênito, retinoblastoma, leucoma, inflamações intraoculares de retina e vítreo, retinopatia da prematuridade no estágio 5, descolamento de retina, toxoplasmose, vascularização fetal persistente e hemorragia vítrea. Além disso, o reflexo vermelho pode ser alterado por assimetria entre ambos os olhos, como no caso do estrabismo, da anisometropia e de malformações de disco e retina (MONTENEGRO L de AN, 2020). O teste do reflexo

vermelho é extremamente importante pois o diagnóstico precoce da maioria dessas doenças oculares, especialmente do retinoblastoma, corrobora o tratamento apropriado, minimizando ou evitando a deficiência visual e o risco de vida para o paciente (ROCHA L, et al., 2022). O teste do olhinho, como o teste é popularmente conhecido, deve ser realizado na maternidade e, pelo menos, de duas a três vezes ao ano nos três primeiros anos de vida da criança, sendo recomendado que o teste seja repetido durante as consultas de puericultura e todas as crianças com histórico familiar de doenças oculares hereditárias, especialmente de retinoblastoma e glaucoma, histórico de sífilis, herpes, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus durante a gestação, prematuros e portadores de síndromes devem ser avaliados pelo oftalmologista semestralmente. De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, as chances de cura do retinoblastoma chegam em até 90% se for diagnosticado precocemente, reiterando a importância do teste do olhinho como ferramenta de rastreamento nas crianças (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

O retinoblastoma é o tumor intraocular mais frequente na infância que acomete crianças até os 4 anos de idade, representando cerca de 3% dos cânceres infantis e atingindo até mesmo 400 casos por ano. Para que este tumor se desenvolva é necessária uma mutação em ambos os alelos do gene RB1, em que há três tipos de retinoblastoma, sendo eles: unilateral, bilateral e trilateral. O unilateral representa a maior parte dos casos, entre 60% e 75% e, destes, 85% são esporádicos e o restante hereditário. O bilateral é quase sempre herdado e o trilateral é quando há um tumor hereditário em ambos os olhos e um tumor associado nas células nervosas primitivas do cérebro (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

Em pacientes com a forma geneticamente herdada da doença, o cromossomo 13 sofre uma mutação, resultando em alterações no gene Retinoblastoma 1 (Rb1). O locus do gene Rb1 codifica pRB, sendo esse um fator de transcrição regulatório das etapas celulares de G1 a S, tornando, assim, o gene Rb1 encarregado de realizar supressão tumoral, atuando como um regulador negativo do ciclo celular, responsável por manter o equilíbrio entre crescimento e maturação celular, e pelo controle de genes relacionados à proliferação e diferenciação celular. Além disso, a forma ativa do gene Rb1 interage com o fator de transcrição E2F1, e reprime sua capacidade de transcrição, regulando o ciclo celular, e mantendo a estrutura da cromatina preservada. Dessa forma, uma alteração nesse gene causa desregulação no crescimento e maturação celular, senescência celular, e no processo de apoptose, podendo culminar no surgimento de um câncer (DIMARAS H e CORSON TW, 2019).

A mutação do gene Rb1 pode ser herdada, mas comumente resultando em câncer ocular bilateral, e ocasionalmente em câncer ocular unilateral, como também pode ser decorrente de uma forma não herdada, ou seja, uma mutação espontânea no gene Rb1 em um dos olhos, acarretando em retinoblastoma unilateral. Aproximadamente 55% das crianças com retinoblastoma apresentam a forma não herdada da doença. O gene Rb1 possui 27 exons e 26 introns, e se localiza no braço longo do cromossomo 13 (13q14.2), e é capaz de codificar 928 aminoácidos. Há mais de 1000 tipos documentados de mutações no gene Rb1, podendo ser missense, nonsense, mutações de splicing com inclusão ou exclusão de introns e exons, microdeleções, macrodeleções ou metilação do gene. Além disso, 1,4% dos pacientes com retinoblastoma não apresentam mutação no gene Rb1, mas sim no gene MCVN, que tem relação direta com a expressão de fatores de transcrição do DNA. Alterações no gene Rb1 podem levar ao surgimento de tumores, que no TRV podem manifestar-se como leucocoria. Outras manifestações do RB são perda ou deterioração da visão, vermelhidão e irritação ocular e estrabismo, resultante do crescimento tumoral e do esforço para enxergar. Vale ressaltar que nem sempre o reflexo esbranquiçado é indicador de RB, podendo ser uma reflexão ruim da luz local, ou causado por doença de Coats, que acarreta um desenvolvimento anormal dos vasos da retina. Quando não tratado, o RB pode invadir os linfonodos adjacentes, ossos e medula óssea, e o sistema nervoso central (DIMARAS H e CORSON TW, 2019).

É importante reforçar que o TRV é uma ferramenta de triagem e rastreamento e não representa o diagnóstico. O diagnóstico é feito quando se investiga a presença de estrabismo, de perda de visão, de inflamação no olho ou a presença de um reflexo branco na pupila (leucocoria) e é estabelecido por meio de ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética orbital e menos frequentemente por aspirado de medula óssea, biópsia e punção lombar (SIEGEL RL, et al., 2021).

Em quase todos os tumores é possível observar calcificações na tomografia, contudo, se o nervo óptico estiver com a sua aparência anormal durante a oftalmoscopia, a ressonância orbital é o exame mais indicado, em que, havendo suspeita de comprometimento do nervo óptico ou invasão extensa da coróide, torna-se necessário realizar uma punção lombar e uma ressonância encefálica para procurar metástases. A avaliação da medula óssea deve ser destinada somente a pacientes com sintomatologia óssea, uma vez que metástases distantes são raras (SIEGEL RL, et al., 2021).

A especificidade do teste do reflexo vermelho foi calculada em 98%, e sua sensibilidade calculada em acima de 40% sob condições não ideais, e 92.6% quando o teste é realizado dentro dos padrões adequados. Pode-se inferir que o treinamento de profissionais para a realização do TRV é de extrema importância para a detecção de alterações na retina, embora ainda não seja implementado em vários países considerados subdesenvolvidos (TAKSANDE A, et al., 2021).

Um fator importante relacionado à realização do TRV é a importância dada pelo governo à implementação do teste, e ao treinamento adequado para sua realização. Em países desenvolvidos, o RB tem uma das maiores taxas de cura dentre os cânceres pediátricos, de 95 a 98%. De maneira contraditória, 87% das crianças acometidas com RB globalmente morrem, sendo a grande maioria em países subdesenvolvidos. Dessa forma, o risco de morte resultante do retinoblastoma varia, sendo que a maior causa de mortalidade relacionada ao RB em países desenvolvidos são neoplasias secundárias, e em países subdesenvolvidos são metástases sistêmicas e RB extraocular, demonstrando a variação do prognóstico em relação à demora para detecção e tratamento do RB. Dessa forma, o TRV pode ser um grande aliado na conjectura de pacientes com RB, uma vez que representa uma ferramenta de diagnóstico precoce com baixo custo e de fácil realização (FINGER PT e TOMAR AS, 2022).

A conscientização da população sobre os sinais do retinoblastoma também é necessária, e sua falta tem relação direta com o diagnóstico tardio da condição. Mais além, a falta de acesso a cuidados básicos de saúde, e escassez da realização de exames oftalmológicos por pediatras contribuem para a detecção tardia de sintomas do RB. A retardação do diagnóstico, especialmente em áreas socioeconomicamente menos desenvolvidas, é o maior motivo de achados comuns ao retinoblastoma avançado, como proptose ocular, celulite orbitária e retinoblastoma extra ocular (FINGER PT e TOMAR AS, 2022). Os custos da implementação do teste do reflexo vermelho no SUS, majoritariamente da aquisição e distribuição dos oftalmoscópios necessários, foi uma pauta que levou a questionamentos acerca de seu estabelecimento. Porém, pôde-se constatar o impacto positivo da realização do teste, no que se diz respeito à redução de procedimentos hospitalares, e seus consequentes custos, já que favorece a prevenção e tratamento precoce de doenças oculares (ARAÚJO ABS e DE OLIVEIRA DA, 2020).

A lei 17.807 do estado de Pernambuco torna obrigatória a realização do TRV nos recém-nascidos em maternidades e serviços hospitalares da rede pública ou conveniados com o Sistema Único de Saúde. Entretanto, é atroz que este teste não seja assegurado nacionalmente a todos os neonatos, uma vez que não oferece riscos, tem baixo custo e é uma eficaz ferramenta de rastreamento de graves doenças, como o retinoblastoma. Contudo, a recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria é que o teste seja realizado trimestralmente até o terceiro ano da criança, fato que é pouco divulgado e informado e não é assegurado por nenhuma lei, nem mesmo estadual, e que raramente é feito, prejudicando o diagnóstico precoce de várias doenças visuais, principalmente do retinoblastoma (PERNAMBUCO, 2022).

Dessa forma, é imprescindível a realização do Teste do Reflexo vermelho na maternidade e três vezes ao ano até os três anos de vida, além de ser indicado para crianças com histórico familiar de doenças oculares hereditárias, prematuros e portadores de síndromes, que devem ser avaliados semestralmente pelo oftalmologista. Se houver alteração no TRV, a criança deve ser encaminhada ao oftalmologista de forma urgente, a fim de identificar a causa da alteração e iniciar o tratamento o mais rápido possível (SIEGEL RL, et al., 2021). O diagnóstico precoce de problemas oculares congênitos, especialmente do retinoblastoma, pode minimizar ou evitar a deficiência visual e o risco de vida da criança. Além disso, o TRV também pode identificar outras condições, como catarata congênita, glaucoma congênito, leucoma, inflamações intraoculares de retina e vítreo, retinopatia da prematuridade no estágio 5, descolamento de retina,

toxoplasmose, vascularização fetal persistente e hemorragia vítrea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

Em conclusão, o TRV é um exame simples, confiável e eficaz para a detecção precoce de problemas oculares congênitos em crianças, que pode ser realizado por qualquer pediatra ou profissional de saúde treinado. É importante que os pais e profissionais de saúde estejam cientes do sintoma mais frequente, presentes em 90% dos casos de retinoblastoma, a leucocoria, um reflexo branco na pupila, conhecido como 'sinal do olho de gato'. Outros sintomas que podem aparecer são estrabismo, vermelhidão ocular, baixa visão, dor e protusão ocular. Por fim, é fundamental que esses também compreendam a importância desse exame e das recomendações de frequência para realização, a fim de garantir a saúde ocular das crianças e evitar complicações futuras (ROCHA L, et al., 2022).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Teste do Reflexo Vermelho, ou teste do olhinho, é de suma importância para a realização do diagnóstico precoce de diversas doenças oculares, dentre elas, o retinoblastoma. Com isso, compreende-se que, por ser um teste de fácil execução, barato de custear, não invasivo e simples, deve ser feito em todos os recém-nascidos termo, antes mesmo da alta da maternidade, além de que deveria ser feito até os três anos de idade, tendo em vista que esta doença ocorre, principalmente, na infância. Desta maneira, a partir desse estudo, é possível reconhecer o valor deste teste, além de ser uma revisão que reforça, ainda mais, a necessidade do diagnóstico precoce para um prognóstico favorável. Neste caso, ainda há a vantagem de que o teste que possibilita este diagnóstico prematuro, é de grande simplicidade, tendo impacto direto na sobrevivência que, em países com acesso à saúde, é alta.

## REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO ABS e DE OLIVEIRA DA. Protocolo para teste do reflexo vermelho: utilização em consultas de crescimento e desenvolvimento. *Enfermería Actual de Costa Rica*, 2019; 38: 136-150.
2. BRASIL. Ministério da saúde. Biblioteca Virtual da Saúde (BVS): 18/09 - Dia Nacional de Conscientização e Incentivo ao Diagnóstico Precoce do Retinoblastoma. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/18-9-dia-nacional-de-conscientizacao-e-incentivo-ao-diagnostico-precoce-do-retinoblastoma/>. Acessado em: 14 de março de 2023.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: detecção e intervenção precoce para a prevenção de deficiências visuais. Brasília, Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_saude\\_ocular\\_infancia\\_prevencao\\_deficiencias\\_visuais.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_saude_ocular_infancia_prevencao_deficiencias_visuais.pdf). Acessado em: 05 de mar. De 2023.
4. BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Retinoblastoma. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/retinoblastoma>. Acessado em: 14 de março de 2023.
5. DE OLIVEIRA MN, et al. Triagem neonatal pelo sistema único de saúde (SUS), Repositório universitário da Ânima (RUMA), 2022.
6. DE SOUZA AG, et al. Retinoblastoma pediátrico - visão geral/ Pediatric retinoblastoma - overview. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(2): 5852-5862.
7. DIMARAS H e CORSON TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review. *Journal of Neuroscience Research*, 2019; 97(1): 29-44.
8. DYSON NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes & Development*, 2016; 30(13).
9. FINGER PT e TOMAR AS. Retinoblastoma outcomes: a global perspective. *The Lancet Global Health*, 2022; 10: e307- e308.
10. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: Detecção e Intervenção Precoce para a Prevenção de Deficiências Visuais. 2016. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/diretrizes-de-atencao-a-saude-ocular-na-infancia-deteccao-e-intervencao-precoce/>. Acessado em: 12 de março de 2023.

11. KAEWKHAW R, ROJANAPORN D. Retinoblastoma: Etiology, Modeling, and Treatment. *Cancers*, 2020; 12(8): e2304.
12. Lei 17807 de Pernambuco. 2012. Disponível em: <http://leismunicipa.is/fkosh>. Acessado em: 12 de março de 2023.
13. MENDONZA PR, GROSSNIKLAUS HE. The Biology of Retinoblastoma. *Progress in Molecular Biology Translational Science*, 2015.
14. MONTENEGRO L de A.N. Importância do teste do olhinho. *SEMPESq - Semana de Pesquisa da Unit - Alagoas*, 2020; 8.
15. NASCIMENTO DDF, et al. A importância do teste do olhinho para triagem de doenças oculares no período neonatal: revisão integrativa. *Brazilian Journal of Production Engineering*, 2020; 6: 69-79.
16. NETO AS de S, et al. A conscientização dos profissionais da saúde sobre a importância do diagnóstico precoce de Retinoblastoma: revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 2023; 11(3): e3712338673.
17. ROCHA L, et al. Diagnóstico precoce do retinoblastoma em pacientes pediátricos: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 6: e9999.
18. SHIELDS CL e LALLY SE. Retinoblastoma. *Ocular Oncology*, 2019; 91-99.
19. SIEGEL RL, et al. *Cancer Statistics, 2021*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021; 71(1): 7–33.
20. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Teste do reflexo vermelho. 2018. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/\\_\\_\\_20958d-DC\\_No1\\_set\\_2018-\\_Teste\\_do\\_reflexo\\_vermelho.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/___20958d-DC_No1_set_2018-_Teste_do_reflexo_vermelho.pdf). Acessado em: 12 de março de 2023.
21. TAKSANDE A, et al. Red reflex test screening for neonates: A systematic review and meta analysis. *Indian journal of ophthalmology*, 2021; 69(8): 1994-2003.