



## O retinoblastoma e sua fisiologia ocular

VARELA, João Pedro do Valle <sup>1</sup>  
JÚNIOR, Márcio José de Melo Chierici<sup>2</sup>  
TEIXEIRA, Fabio Luiz Fully<sup>3</sup>

**RESUMO:** O presente artigo relata o retinoblastoma e a sua fisiologia ocular e como ocorre o acometimento da doença. Além disso, o retinoblastoma ainda é uma doença recente, pouco abordada pelos médicos, mas ainda assim torna-se um diagnóstico que médicos conseguem desenvolver bem, mas quando não diagnosticado pode acometer a vida. Também, é uma neoplasia com tratamentos invasivos, considerando quimioterapias principalmente, já que afeta em sua grande parte, crianças. Levando esses fatos em consideração, é fundamental o diagnóstico e o tratamento precoce para colaboração de um bom prognóstico. Objetivo: O objetivo deste estudo é melhorar a compreensão deste tema, de forma organizada e acessível, para melhor entendimento a respeito dos efeitos carcinogênicos e sua epidemiologia, seus sinais e sintomas, a importância do diagnóstico precoce, que possibilita um o aumento de tratamentos mais eficazes. Metodologia: A metodologia empregada para a realização deste artigo consiste em uma revisão bibliográfica, trazendo possíveis esclarecimentos teóricos acerca do respectivo tema. Utilizou-se neste trabalho, bibliografias, artigos, publicações em revistas e livros relacionados às áreas da Saúde e Medicina. Considerações finais: Com este estudo, observou-se que o retinoblastoma possui alta associação com diagnósticos infantis, acometendo significativamente a vida dos pacientes pediátricos e colocando a vida deles em risco. Nesse sentido, é essencial que tenha a disseminação de informações sobre a neoplasia, em relação ao diagnóstico precoce, considerando que a maioria das vezes os pais conseguem relatar os sinais e sintomas e auxiliam a detecção precoce, podendo otimizar o tratamento, além disso, também cabe ao médico compreender as doenças prevalentes pediátricas, como forma de diagnóstico precoce, haja vista que o retinoblastoma, apesar de ser considerado uma doença muito rara, possui sinais e sintomas claros e clássicos da patologia.

**Palavras-chave:** Retinoblastoma; Diagnóstico precoce; Tratamento precoce.

**ABSTRACT:** This article reports the retinoblastoma and its ocular physiology and how the disease is affected. In addition, retinoblastoma is still a recent disease, little addressed by doctors, but it still becomes a diagnosis that doctors can develop well, but when not diagnosed it can affect life. Also, it is a neoplasm with invasive treatments, considering chemotherapies mainly, since it affects mostly children. Taking these facts into consideration, early diagnosis and treatment is fundamental for the collaboration of a good prognosis. Objective: The aim of this study is to improve the understanding of this topic, in an organized and accessible way, for a better understanding of the carcinogenic

<sup>1</sup>Aluno do 4º período do Curso de Medicina da FAMESC, Campus Bom Jesus do Itabapoana, RJ. E-mail: joaopedrodovalle01@gmail.com

<sup>2</sup>Aluno do 4º período do Curso de Medicina da FAMESC, Campus Bom Jesus do Itabapoana, RJ. E-mail: chiericimarcio@gmail.com

<sup>3</sup> Docente do curso de Medicina, FAMESC, Campus Bom Jesus do Itabapoana, RJ. E-mail: fabiofully@gmail.com



effects and its epidemiology, its signs and symptoms, the importance of early diagnosis, which enables an increase in more effective treatments. Methodology: The methodology used for this article consists of a bibliographic review, bringing possible theoretical clarifications about the theme. Bibliographies, articles, publications in magazines and books related to the areas of Health and Medicine were used in this work. Final considerations: With this study, it was observed that retinoblastoma is highly associated with childhood diagnoses, significantly affecting the lives of pediatric patients and putting their lives at risk. In this sense, it is essential to have the dissemination of information about the neoplasm, in relation to early diagnosis, considering that most of the time the parents are able to report the signs and symptoms and assist in early detection, being able to optimize the treatment, in addition, it is also up to the doctor to understand the pediatric preventive diseases, as a form of early diagnosis, considering that the retinoblastoma, despite being considered a very rare disease, has clear and classic signs and symptoms of the pathology.

**Keywords:** Retinoblastoma; Early diagnosis; Early treatment.

## INTRODUÇÃO

Hayes descreveu o retinoblastoma pela primeira vez em 1765, e Virchow classificou o retinoblastoma como glioma em 1864. É um tumor composto por neuroblastos indiferenciados, com núcleos de cromatina e figuras mitóticas e pode haver áreas necróticas calcificadas (SALUSTIANO, 2013)

Um tumor maligno, raro e originário das células da retina: retinoblastoma. Responsável por atingir cerca de 400 crianças por ano no Brasil, o retinoblastoma é um câncer majoritariamente comum na infância. Até 4 anos de idade, o câncer de olho possui grande relevância, o que mostra a susceptibilidade científica e quantitativa de crianças desenvolverem esse tipo de câncer. Com seu início atrás do olho, especificamente na retina - células precursoras dos fotorreceptores da retina. Sendo uma doença de possibilidade hereditária ou não hereditária, apesar de que parentes que já tiveram retinoblastoma podem alertar as próximas crianças da família a já se precaverem, uma vez que essa doença pode levar à cegueira e até a morte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Dessa forma, quando pautado molecularmente, o tumor é devido à mutação do gene RB1, sendo que esse tumor é desenvolvido através da mutação das duas cópias do gene, expondo que a mutação primária pode estar envolvida com a linha germinativa e estar diretamente ligada ao próprio tumor: explicitando a possibilidade de hereditariedade ou não de acordo com a localidade da mutação (ONCOGUIA, 2015)



Perante a suspeita da presença de retinoblastoma, o oftalmologista ganha destaque no diagnóstico, uma vez em que esse profissional possui de conhecimentos técnicos suficientes, que pode realizar cuidados prévios e é responsável pela saúde ocular, sendo o exame solicitado é feito pelo oftalmologista o mais expandido e detalhado possível (ONCOGUIA, 2013)

O tumor deve ser observado através da dilatação ocular, sendo imprescindível a análise de toda cavidade ocular, incluindo a periferia da retina. Um contraste de cor, por meio da obtenção de uma imagem nítida, através de uma câmera de contacto e com uma lente de grande abertura. Esse registro torna-se muito importante para tomar medidas terapêuticas necessárias para tratar o câncer e acompanhar o paciente (LINO e MENDONÇA, 2021)

Nesse sentido, segundo o ATLAS DA SAÚDE (2019) quando esse tumor não é tratado, o tumor pode crescer até sair para fora do olho, tomando toda a cavidade ocular e expondo um quadro grave, que pode relatar a perda da visão do paciente. O RB relata quatro tipo de formas de crescimento, são eles:

- I. Padrão endofítico: crescimento virado para a cavidade vítrea, o que facilita o diagnóstico uma vez que se torna visível o tumor.
- II. Padrão exofítico: crescimento virado para a coróide, o que eleva a retina, manifestando um descolamento seroso dessa estrutura ocular.
- III. Padrão misto: crescimento da cavidade vítrea e coróide.
- IV. Padrão difuso: de forma rara, que representa até 2% dos casos, o tumor se infiltra na retina produzindo um espessamento em placa.

A coesão das células do tumor de retinoblastoma são pouco coesivas, não se prendem facilmente entre elas, tornando sua difusão mais fácil, especialmente espalham para a sementeira vítrea ou para o espaço sub-retiniano. Essa difusão também permite às células cancerosas migrarem para longe do tumor primário, podendo gerar um glaucoma ou uveíte (ATLAS DA SAÚDE, 2019)

## **METODOLOGIA**

O presente artigo refere-se a uma revisão bibliográfica sobre o retinoblastoma e sua fisiologia ocular, que visa à observação de trabalhos significativos para a



concretização do estudo. Além disso, o presente trabalho foi capaz de trazer possíveis esclarecimentos teóricos e atuais acerca do câncer de mama.

Dessa forma, a construção desta pesquisa bibliográfica se deu por meio de uma análise profunda qualitativa das bibliografias apropriadas ao respectivo tema supracitado no período de 2005-2021. Ao que se aborda o assunto no presente trabalho fora composto por meio da análise exploratória de bibliografias, bem como uma leitura e estudo de artigos, publicações em revistas e livros relacionados as áreas da saúde e medicina.

## DESENVOLVIMENTO

### **Retinoblastoma hereditário (RB) ou bilateral, características clínicas e epidemiológicas**

Apenas 10% dos pacientes que possuem retinoblastoma hereditário têm o diagnóstico advindo de hereditariedade, apesar de que uma mutação duplicada na linha germinativa contribui com o aumento para 30% dos casos. Esse tipo de linha germinativa pode ser herdada de um progenitor ou, mais frequentemente, desenvolve-se numa célula embrionária. A maioria das crianças (cerca de 75%) que possuem a mutação em todas as células no gene RB1 e cerca de 90% de todas as crianças com esse tipo de mutação desenvolvem o retinoblastoma (RODRIGUES *et al.*, 2005)

Uma pessoa possui dois genes RB1, entretanto, apenas um desses genes é passado para o filho e a criança adquire esse RB1 de outro progenitor, sendo que a chance de um pai transmitir retinoblastoma hereditário é de 50%. Na segunda mutação da cópia do gene RB1 o sítio se encontra na célula retiniana pluripotencial que dá origem ao tumor (ATLAS DA SAÚDE, 2019)

O tipo de gene RB1 é recessivo, ou seja, para que um indivíduo seja infectado é necessário que ambos os alelos sejam infectados (aa). Entretanto, quando pautado no nível individual, a mutação se comporta de forma autossômica dominante, com uma penetração de 90%. Pacientes com essa forma genética apresentam risco de 80% a 90% de desenvolver tumores oculares bilaterais ou multifocais na infância, além de tendência ao desenvolvimento de tumores não oculares ao longo da vida (RODRIGUES *et al.*, 2005).



Cerca de 8% das pessoas desenvolveram um segundo tumor maligno intracraniano primário, geralmente na glândula pineal-retinoblastoma trilateral. Aproximadamente 30% desses pacientes acabam desenvolvendo outro tumor não ocular antes dos 40 anos, sendo osteossarcoma, fibrossarcoma e melanoma os mais comuns. (ATLAS DA SAÚDE, 2019)

Em outra perspectiva, fatores de risco, sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento se tornam essenciais. Sendo assim, o principal sintoma da retinoblastoma é a leucocoria, que é o reflexo branco na pupila conhecido como reflexo do olho de gato, que é o reflexo da luz na superfície do próprio tumor quando uma luz é posta no olho do paciente. Outros sinais e sintomas de retinoblastoma que afetam apenas um ou ambos os olhos incluem: estrabismo, fotofobia, dificuldade de visão e exoftalmia (CBV, 2021)

Concomitantemente, a suspeita como diagnóstico vem cedo, pelos pais ou familiares da criança, para posteriormente ser confirmada com o posicionamento médico, sendo recomendado do teste do reflexo vermelho, que torna um fator importante para esse diagnóstico, inclusive, ausente de uma confirmação histopatológica por biópsia mas com o auxílio de ultrassonografia bidimensional, tomografia computadorizada e ressonância magnética - estudos de imagens importantes para a complementação do diagnóstico. (RODRIGUES *et al.*, 2005).

Seguindo esse sentido, o tratamento utiliza as melhores formas de promover bem estar para os pacientes e salvar a vida deles, tentando preservar a visão.

### **Retinoblastoma não hereditário (RB), características clínicas e epidemiológicas**

O retinoblastoma não hereditário ou também conhecido como retinoblastoma esporádico é quando o desenvolvimento do tumor acontece em apenas um dos olhos. Geralmente, nesses casos o diagnóstico é realizado em idades mais avançadas do que quando nos casos de retinoblastoma hereditário (ONCOGUIA, 2015)

Com isso, se o tumor não for devidamente tratado, sua dimensão pode ser aumentada e ocupar grande parte do globo ocular, além disso, as células podem se deslocar da retina e atingir outras partes do olho e dar origem a outros tumores. Deste modo, se esse tumores impedirem a passagem do líquido no interior do olho a pressão intraocular pode aumentar e dar origem a um glaucoma, complicação delicada do

retinoblastoma que causa dor e pode afetar a acuidade visual do indivíduo afetado. (LINO e MENDONÇA, 2021)

Nesse sentido, o diagnóstico do retinoblastoma é frequentemente realizado antes de atingir um estágio em que as células se espalhem para o resto do corpo, porém, elas podem se disseminar para fora do globo ocular para o cérebro, pálpebras, tecidos adjacentes, fígado, ossos e medula óssea (RODRIGUES *et al.*, 2005).

### **Os tratamentos e o que há de novo**

O diagnóstico precoce é muito correlacionado com a capacidade do indivíduo se recuperar do acometimento patológico, entretanto, observa-se a incapacidade de fazer o diagnóstico precoce, transformando em um atraso que não é percebido pela família, além da necessidade do profissional pediátrico fazer a transferência do paciente para um profissional oftálmico, já que é de total responsabilidade do pediatra da criança conseguir diagnosticar precocemente o tumor. Contudo, o que imagina-se é a ausência do acompanhamento pediátrico com populações mais carentes, o que gera uma maior predisposição de crianças pertencentes aos grupos mais carentes da sociedade a gerar uma malignidade desse tumor, justamente pela ausência de um acompanhamento precoce (CANCER SOCIETY, 2018)

Adentrando a esse cenário, observa-se que as deficiências visuais na infância podem ter uma ligação direta com o tardiamente do diagnóstico de retinoblastoma, cuja consequência do descaso do diagnóstico se transpõe essencialmente na progressividade patológica, gerando a cegueira na infância (RODRIGUES *et al.*, 2005).

Sendo assim, múltiplos fatores podem influenciar na procedência do tratamento do retinoblastoma, como: dimensão do tumor, possibilidade de preservação da visão do paciente, se o tumor está ou não disseminado no olho, onde o tumor está localizado e se o tumor está apenas em um dos olhos ou nos dois. Portanto, cada tratamento tem sua particularidade de acordo com a necessidade de cada paciente (LINO e MENDONÇA, 2021).

Portanto, os tratamentos de retinoblastoma são baseados na extensão da doença e suas particularidades (ONCOGUIA, 2013):

1) Se o olho pode ver e tem chance de ser salvo

Para tumores com dimensão reduzida, os tratamentos locais podem ser a intervenção mais indicada, podendo ser utilizada a laserterapia ou crioterapia. Entretanto, é mais comum o surgimento de tumores maiores ou em lugares que dificultam o tratamento, com isso, geralmente é utilizado uma combinação de quimioterapia e tratamentos focais.

Se o tratamento incluir a quimioterapia sistêmica, ela será utilizada por um período médio de seis meses para reduzir o tumor o máximo possível. No entanto, alguns médicos estão tendo condutas diferenciadas e estão utilizando a quimioterapia intra-arterial no lugar da sistêmica. Além disso, se a doença estiver disseminada no olho é utilizada a quimioterapia intravítrea.

Os tratamentos focais que serão utilizados irão depender da quantidade de tumores e onde estão localizados no olho, alguns deles são: braquiterapia, crioterapia, fotocoagulação e termoterapia.

Geralmente a radioterapia externa é administrada após o término da quimioterapia, entretanto, também pode ser utilizada antes. Se com esses tratamentos não houver êxito no controle da doença, pode ser recomendado a cirurgia de remoção do olho.

## 2. Se o olho não pode ver ou não pode ser salvo

Se não há esperança de cura, o mais indicado é a cirurgia de remoção do olho e, posteriormente, colocação de implante orbital.

Quando há suspeita de uma possível recidiva pode ser indicado quimioterapia.

Já quando há tumores de grandes dimensões nos dois olhos, a intervenção inicial utilizada é a quimioterapia para a redução do tamanho do tumor e evitar a retirada dos dois olhos. Se a quimioterapia reduzir o tumor, terapias locais podem salvar pelo menos um olho.

Em alguns casos o paciente pode ter a doença em forma de retinoblastoma hereditário, isso significa que há chance significativa de desenvolvimento do tumor no outro olho. Portanto, é importante um acompanhamento rígido por profissionais especializados para avaliar o outro olho após o tratamento.

## 3. Se a doença se disseminou para fora do olho

A disseminação da doença para fora do olho é um caso raro, porém, se ocorrer, o mais indicado é a combinação de quimioterapia, radioterapia e em casos mais severos, cirurgia.



Se a disseminação do tumor foi para outros órgãos, como fígado ou medula óssea, as chances de cura com quimioterapia são baixas e o mais indicado é a utilização de doses mais acentuadas de quimioterapia junto a um transplante de células tronco.

Quando a disseminação do tumor foi para o cérebro é um caso mais delicado da doença, no entanto, altas doses de quimioterapia e transplante de células tronco têm mostrado resultados satisfatórios para esses casos.

#### 4. Se a doença recidiva localmente após o tratamento inicial

O tratamento de uma recidiva é ainda mais específico pois depende dos tratamentos já utilizados inicialmente, do tamanho do tumor e de sua localização.

Se o tumor for pequeno, o olho continua podendo ser preservado com o auxílio de tratamentos locais.

Outra alternativa é o uso de quimioterapia como tratamento inicial para diminuir o tamanho do tumor.

#### 5. Se a doença recidiva fora do olho após o tratamento inicial

No caso das recidivas fora do olho o tratamento é um pouco mais complexo. No entanto, dentre as opções estão a quimioterapia e radioterapia ou até mesmo quimioterapia de alta dose com transplante de medula óssea (GRESH, 2021)

Sabe-se que os tratamentos de câncer estão cada vez mais desenvolvidos e múltiplos estudos estão sendo realizados em busca de terapias cada vez mais eficazes. O avanço da ciência proporcionou um maior número de tratamentos que melhoram a qualidade de vida dos pacientes e aumentam a expectativa de vida dos mesmos (GRESH, 2021)

As drogas quimioterápicas geralmente são diferentes no tratamento de cada tipo de câncer, por exemplo, os fármacos utilizados no tratamento de um adenocarcinoma de mama são diferentes das utilizadas no tratamento de um adenocarcinoma de pulmão. Porém, a Food and Drug Administration (FDA), órgão regulatório de medicamentos nos EUA, aprovou um medicamento de imunoterapia chamado pembrolizumab, para o tratamento de câncer avançado, com metástases disseminadas pelo corpo, independentemente do tipo ou de seu órgão de origem. Com isso, uma revolução no tratamento de câncer está prestes a acontecer, pois no lugar de tratar o câncer de acordo com o tipo de tumor, o foco será na presença de aspectos moleculares da doença (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2021).





Estudos realizados indicaram que pacientes com tumores com alta sensibilidade à imunoterapia e que já estariam sem possibilidade de tratamento dos tumores com terapias convencionais tiveram respostas variando entre 36% a 47% dos casos. Esses resultados incríveis fizeram com que a FDA liberasse o uso da droga de forma acelerada.

Nesse viés, outra inovação na oncologia é o desenvolvimento de uma metodologia inovadora para o diagnóstico molecular no tratamento personalizado, realizado pela Fundação Oswaldo Cruz, a nova metodologia visa identificar o perfil molecular do tumor e do tecido saudável de cada paciente através de análises genéticas. Com isso, os fármacos que serão utilizados para combater o câncer de cada indivíduo serão mais eficazes e relevantes e irão reduzir os efeitos colaterais (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2021).

Logo, a metodologia desenvolvida pela Fiocruz promove um tratamento mais preciso, seguindo as necessidades de cada caso clínico, ou seja, as chances de tratamento são maiores, mas isso não traduz na capacidade de inibição total da patologia, ou seja, apesar de haver um tratamento mais preciso, não pode concluir que irá gerar uma maior possibilidade de cura, pelo fato de que a fisiopatologia da doença expõe facetas novas no que se diz respeito à ciência medicinal moderna (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2021).

## **CONCLUSÃO**

Com o avanço científico, os tratamentos para o combate do câncer estão cada vez mais desenvolvidos e elaborados. Deste modo, observa-se que estudos estão possibilitando cada vez mais sucesso no desenvolvimento de terapias mais precisas, eficientes e que melhoram a qualidade de vida do paciente. Nesse viés, a esperança do surgimento de terapias que aumentam a expectativa de vida dos pacientes ou até mesmo o surgimento de metodologias que proporcionam uma possível cura é cada vez maior. Logo, é notado a importância da ciência e do investimento em pesquisas científicas para proporcionar saúde e bem-estar para a população, ainda mais quando se pauta sobre uma imensidade de doenças que o câncer pode desenvolver em um organismo, juntamente com sua capacidade de driblar medidas farmacológicas e métodos de tratamento, pela própria fisiopatologia que a doença incide sobre o organismo.

## **REFERÊNCIAS**

<b>Revista ESFERA</b>	<b>Itaperuna, RJ</b>	<b>Volume 01</b>	<b>Páginas: 1-10</b>	<b>Ano: 2023</b>
-----------------------	----------------------	------------------	----------------------	------------------



ATLAS DA SAÚDE. **Retinoblastoma**. Disponível em:

<<https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/retinoblastoma>>. Acesso em: 20 out. 2021.

CANCER SOCIETY. **What is New in Retinoblastoma Research?** Disponível em: .

<[https://www.cancer.org/cancer/retinoblastoma/about/new-research.html#written\\_by](https://www.cancer.org/cancer/retinoblastoma/about/new-research.html#written_by)> Acesso em: 20 out. 2021.

CBV, Hospital dos Olhos. **Retinoblastoma**. Disponível em:

<[https://www.cbv.med.br/doencas-dos-olhos/retinoblastoma/#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20retinoblastoma%3F,nos%20Estados%20Unidos%20\(EUA\).](https://www.cbv.med.br/doencas-dos-olhos/retinoblastoma/#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20retinoblastoma%3F,nos%20Estados%20Unidos%20(EUA).>)>. Acesso em: 01 jan. 2022.

EQUIPE ONCOGUIA. Oncoguia. **Sobre o Retinoblastoma**. Disponível em

<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sobre-o-cancer/3826/152/>> . Acesso em: 20 out. 2021.

EQUIPE ONCOGUIA. Oncoguia. **Tratamento do retinoblastoma baseado na extensão da doença**. Disponível em:

<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-do-retinoblastoma-baseado-na-extensao-da-doenca/4374/637/>> Acesso em: 20 out. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Brasil). **Uma revolução no tratamento do câncer**.

In: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Brasil). **Notícias sobre o câncer**. [Brasília, DF]: Fundação Oswaldo Cruz, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil/especificos/retinoblastoma/versao-para-profissionais-de-saude>>. Acesso em: 20 out. 2021.

GRESH, Renee. **Retinoblastoma**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/neoplasias-pedi%C3%A1tricas/retinoblastoma#:~:text=Retinoblastoma%20%C3%A9%20um%20c%C3%A2ncer%20que,frequ%C3%Aancia%20%20inflama%C3%A7%C3%A3o%20e%20vis%C3%A3o%20prejudicada.>> . Acesso em: 20 out. 2021.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO. Biblioteca Nacional em Saúde. **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-3/>> . Acessado em: 20 out. 2021.

RODRIGUES, Karla E. S. LATORRE, Maria do Rosário D. O. DE CAMARGO, Beatriz. **Atraso diagnóstico do retinoblastoma**. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/jped/a/ffTcxTfnNrYL4JK3fDQYKvS/?lang=pt>> . Acesso em: 15 out. 2022.

SALUSTIANO, Luciana Ximenes. **Fatores histopatológicos e moleculares em retinoblastomas enucleados**. Disponível em:

<<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/3247/5/Tese%20-%20Luciana%20Ximenes%20Salustiano%20-%202013.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2021.