

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
CURSO DE TECNOLOGIA OFTÁLMICA**

GRACIANNA DO CARMO FERREIRA

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANGIOFLUORESCENOGRRAFIA COM
FLUORESCÉINA INTRAVENOSA E/OU ORAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Tecnóloga
Oftálmica.

SÃO PAULO
2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
CURSO DE TECNOLOGIA OFTÁLMICA**

GRACIANNA DO CARMO FERREIRA

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANGIOFLUORESCENOGRRAFIA COM
FLUORESCÉINA INTRAVENOSA E/OU ORAL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina para
obtenção do título de Tecnóloga
Oftálmica.

Orientadora:

Profa. Dra. Norma Allemann

Supervisor:

Ricardo Fernandes

SÃO PAULO

2022

Ferreira, Gracianna do Carmo

Revisão bibliográfica sobre angiofluoresceinografia com fluoresceína intravenosa e/ou oral / Gracianna do Carmo Ferreira.

– São Paulo, 2022

Trabalho de conclusão de curso (graduação em Tecnologia Oftálmica) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 2022

Bibliographical review on fluorescein angiography with intravenous and/or oral fluorescein.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Ivan Maynard Tavares

Coordenador do Curso de Tecnologia Oftálmica:

Prof. Dr. Filipe de Oliveira

GRACIANNA DO CARMO FERREIRA

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANGIOFLUORESCENOGRRAFIA COM
FLUORESCÉINA INTRAVENOSA E/OU ORAL**

Presidente da banca:

Prof(a). Dr(a): _____

Banca examinadora:

Prof(a). Dr(a): _____

Prof(a). Dr(a): _____

Dedico esse trabalho á minha avó Maria Aparecida de Assis Ferreira, que sempre cuidou de mim e me incentivou nos estudos, e também por ter sido a minha inspiração para a escolha dessa profissão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Prof. Dra. Norma Allemann por possibilitar a realização deste trabalho;

Ao meu supervisor Ricardo Fernandes pela confiança, disposição e ajuda para me tornar uma profissional melhor;

Aos meus pais por todo sacrifício e apoio para que eu pudesse chegar onde cheguei;

A minha família pelo suporte dado durante todo o período da graduação;

Ao meu companheiro Leonardo Hideki Nomachi Naito que sempre esteve ao meu lado, e me apoiou durante a realização do trabalho;

A minha gatinha Juno, que foi essencial nos momentos difíceis e fez companhia durante toda minha graduação;

Ao Setor de Inovação de Tecnologia em Saúde & Ciências Visuais Aplicadas;

A todos os orientadores de estágio do Departamento de Oftalmologia por ter possibilitado a atuação prática e aprendizagem.

Aos amigos que fiz durante esses anos na UNIFESP;

E, finalmente, a todas as pessoas que direta ou indiretamente, me ajudaram e apoiaram durante a graduação.

“Se você pode sonhar, você pode fazer.”

Walt Disney

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANGIOFLUORESCEINOGRRAFIA COM FLUORESCEÍNA INTRAVENOSA E/OU ORAL

RESUMO

Objetivo: revisão de literatura médica publicada nos últimos 10 anos relacionada às diferentes formas de administração do corante vital de fluoresceína sódica para a realização do exame de angiofluoresceinografia de retina.

Métodos: Foram acessados os principais sites de busca científica Pubmed, Elsevier e Google Acadêmico. Foi realizada a identificação, coleta e análise das principais contribuições e/ou publicações sobre o tema publicados nos últimos 10 anos. Os artigos foram selecionados a partir de palavras-chave como: angiofluoresceinografia, angiografia, fluoresceína, administração endovenosa, administração oral. Foi realizada uma tabulação dos dados encontrados em estudos clínicos a partir de critérios pré-estabelecidos.

Resultados: a análise feita a partir da revisão de literatura afirma que o uso de administração oral de fluoresceína sódica para a realização do exame de Angiofluoresceinografia é viável, se realizado em retinógrafos de grande angular com iluminação de LED, e tem baixas taxas de reações adversas em comparação ao mesmo exame com administração intravenosa. No entanto o número de casos estudados ainda é bem menor que os estudos com administração intravenosa, não sendo possível afirmar que a taxa de reações seja estatisticamente menor em administração oral.

Conclusão: foi possível concluir que a administração oral da fluoresceína no exame de angiografia da retina é seguro e clinicamente relevante, com benefícios principalmente no exame de pacientes pediátricos. Sendo ainda necessário estudos com um número maior de pacientes para avaliação dos efeitos adversos comparados a administração intravenosa.

Descritores: Administração endovenosa. Administração oral. Angiofluoresceinografia. Angiografia. Fluoresceína.

Bibliographical review on fluorescein angiography with intravenous and/or oral fluorescein

ABSTRACT

Objective: review of medical literature published in the last 10 years related to different forms of administration of sodium fluorescein for performing retinal fluorescein angiography.

Methods: The main scientific search sites Pubmed, Elsevier and Google Scholar were accessed. The identification, data collection and analysis of the main contributions and/or publications on the subject published in the last 10 years were carried out. The articles were selected based on keywords such as: fluorescein angiography, angiography, fluorescein, intravenous administration, oral administration. A tabulation of the data found in clinical studies was carried out based on pre-established criteria.

Results: the analysis based on the literature review states that the use of oral administration of sodium fluorescein to perform the fluorescein angiography exam is feasible and has low rates of adverse reactions compared to the same exam with intravenous administration. However, the number of cases studied is still much smaller than studies with intravenous administration, and it is not possible to state that the rate of reactions is statistically lower in oral administration.

Conclusion: it was possible to conclude that the oral administration of fluorescein in the examination of retinal angiography is safe and clinically relevant, with benefits mainly in the examination of pediatric patients. Studies with a larger number of patients are still needed to assess the adverse effects compared to intravenous administration.

Descriptors: Injections, Intravenous. Administration, Oral. Fluorescein Angiography. Angiography. Fluorescein

LISTA DE ABREVIATURAS

AF - angiografia com fluoresceína
AFIV - angiografia de fluoresceína intravenosa
BM - buraco macular
cSLO - Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope
DMRI - degeneração macular relacionada à idade
EM - edema macular
FEVR - Vitreoretinopatia exsudativa familiar
IV - injeção intravenosa
MER - membrana epirretiniana
MM - movimento de mão
OT - trauma ocular
OVR - oclusão de veia retiniana
RA - reação adversa
RD - retinopatia diabética
ROP - retinopatia da prematuridade
SD-OCT - tomografia de coerência óptica de domínio espectral
SLO - Scanning Laser Ophthalmoscope
UTIN - unidade de tratamento intensivo neonatal
UWF - ultra wild field campo ultra largo
UWF-AF oral - angiofluoresceinografia de campo ultra largo com fluoresceína oral
UWF-AFIV - angiofluoresceinografia de campo ultra largo com fluoresceína intravenosa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	22
Figura 2 -	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.....	5
Tabela 2.....	6
Tabela 3	8
Tabela 4.....	10

SUMÁRIO

AGRADECIMENTO.....	vii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
Lista de abreviaturas.....	xi
Lista de figuras.....	xii
Lista de tabelas.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. METODOLOGIA.....	3
3. RESULTADOS.....	4
4. DISCUSSÃO GERAL DOS RESULTADOS.....	14
5. CONCLUSÃO.....	15
6. REFERÊNCIAS.....	16

1 INTRODUÇÃO

Angiofluoresceinografia

A angiografia da retina com fluoresceína (AF) é um teste oftalmológico especializado para visualizar a vasculatura da retina. A AF é convencionalmente realizada por meio de uma série sequencial de imagens da retina usadas para visualizar dinamicamente o fluxo, a circulação e a integridade vascular da retina. A AF é um teste clinicamente valioso em muitas condições, em particular aquelas que causam não perfusão, vazamento, edema ou outras anomalias vasculares [4]

A angiografia com fluoresceína (AF) é convencionalmente realizada usando uma injeção intravenosa (IV) de fluoresceína sódica. A administração endovenosa da fluoresceína sódica pode causar reações adversas, desde náuseas leves até reações graves, ou ainda levar a um choque anafilático. Além disso, a angiografia com fluoresceína intravenosa (AFIV) é menos tolerada em crianças e pode ter que ser realizada sob anestesia. [2]

Fluoresceína sódica

A fluoresceína sódica, um hidrocarboneto cristalino vermelho-alaranjado ($C_{20}H_{12}O_5Na$), tem baixo peso molecular (376,27 Da) e se difunde facilmente pela maioria dos fluidos corporais e pelos coriocapilares, mas não se difunde pelo endotélio vascular da retina ou pelo epitélio pigmentar. A fluoresceína é eliminada pelo fígado e pelos rins em 24 horas, embora vestígios possam ser encontrados no corpo por até uma semana após a injeção. A retenção pode aumentar se a função renal estiver comprometida. A pele fica amarelada por algumas horas após a injeção e a urina tem uma cor amarelo alaranjada característica na maior parte do primeiro dia após a injeção. [10]

A fluoresceína sódica responde à energia da luz entre 465 e 490 nm e fluoresce em um comprimento de onda de 520–530 nm. O comprimento de onda de excitação, do tipo que é absorvido e alterado, é azul; a fluorescência resultante, ou comprimento de onda emitido, é verde-amarelo. Este é um princípio fundamental da angiografia com fluoresceína. [10]

No procedimento, oitenta por cento da fluoresceína liga-se à proteína e não está disponível para fluorescência, mas 20% permanecem livres na corrente sanguínea e estão disponíveis para a fluorescência. O “flash” azul da câmera de

fundo excita a fluoresceína não ligada e presente dentro dos vasos sanguíneos ou a fluoresceína que vazou para fora dos vasos sanguíneos. [10]

1.2 Objetivo

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura médica produzida nos últimos 10 anos relacionada à administração de fluoresceína sódica intravenosa e oral para a realização do exame de angiofluoresceinografia da retina. O foco deste trabalho é sintetizar e resumir as informações presentes na literatura, bem como levantar as vantagens e desvantagens das diferentes administrações da fluoresceína sódica.

2 METODOLOGIA

As fontes de informação utilizadas foram compostas por artigos científicos e revisões sistemáticas. Para busca de material teórico necessário foram utilizados bancos de dados, acessados através da plataforma Pubmed e Google Acadêmico. Os descritores utilizados para coleta de publicações foram: Angiofluoresceinografia, Técnicas de Diagnóstico Oftalmológico, Fluoresceína, Injeções Intravenosas, Administração Oral. Esses descritores foram traduzidos para língua inglesa durante a busca na plataforma Pubmed (Injections, Intravenous, Administration, Oral; Fluorescein Angiography; Angiography; Fluorescein).

Como critério de inclusão, foi considerada que a data de publicação do referencial teórico se encontrasse no intervalo entre 01 de janeiro de 2012 e 31 de setembro de 2022, ou seja, artigos publicados nos últimos 10 anos.

O referencial teórico foi selecionado porque oferece informações relevantes sobre a utilização do exame de angiofluoresceinografia no diagnóstico de doenças, a administração do corante de fluoresceína sódica e reações adversas, seja através de estudos clínicos, descrição de caso ou revisão de literatura.

Após seleção dos artigos utilizados, a leitura foi feita buscando compreender as diferentes formas de administração da fluoresceína sódica no exame de angiofluoresceinografia da retina.

3 RESULTADOS

Inicialmente, 28 artigos foram pré-selecionados e analisados. Dentre esses 28, 9 foram selecionados com base nos critérios de inclusão e relevância para comparação e análise nesta monografia.

Yamao et al (2020) desenvolveram um trabalho com objetivo de avaliar a utilidade da angiografia fluoresceínica oral com sistema de imagem de retinografia de grande angular (UWF-AF oral) predominantemente em crianças. Foram recrutados 17 pacientes de 2 a 22 anos com distúrbios da retina. Para este estudo, as pupilas foram dilatadas farmacologicamente antes da realização das imagens, aproximadamente 25 mg/kg de fluoresceína sódica a 10% foi misturado com 100ml de suco, e após a completa ingestão o cronômetro foi iniciado e as imagens foram obtidas a cada minuto até atingir a fase arteriovenosa tardia e, em seguida, a cada 5 minutos até atingir a fase tardia. As imagens dos exames foram pontuadas com base nos fatores: identificação dos ramos dos vasos retinianos, visualização dos vasos retinianos, visualização da zona avascular importante, identificação de microaneurismas, neovascularização ou visualização da área de ausência de vasos retinianos, e cada parâmetro foi pontuado por uma escala de zero a três pontos. Com base nas avaliações, as imagens foram classificadas em três graus de qualidade. Cada observador utilizou como comparação imagens de exames obtidos pela prática clínica habitual, retinógrafo de grande angular com fluoresceína intravenosa UWF-AFIV, para avaliação das imagens do retinógrafo de grande angular com fluoresceína oral UWF-AF oral. A imagem com maior pontuação, 8 pontos, foi definida como alta qualidade, com qualidade quase equivalente à das imagens por UWF-AFIV. A pontuação total necessária para o exame ser considerado clinicamente útil foi de 5 pontos ou mais, portanto, escores totais de cinco, seis e sete pontos foram definidos como qualidade moderada, e de quatro pontos ou menos como qualidade ruim. Dos 17 pacientes, 1 se recusou a tomar a dose devido ao sabor amargo da fluoresceína sódica, nos outros 16 casos a UWF-AF oral foi realizada: em 9 casos as imagens foram classificadas como de alta qualidade, em 4 como de qualidade moderada e em 3, como de baixa qualidade, sendo que destes, 2 que levaram mais de 10 minutos para a ingestão total e 1 ingeriu apenas metade da dose devido ao histórico de náuseas na AFIV anterior.

Sendo assim, em 9 dos 16 exames (56,3%), as imagens foram consideradas equivalentes às de UWF-AFIV e em 13 dos 16 (81,3%) foram consideradas clinicamente úteis. Na tabela 1, é possível observar os resultados gerais.

Como eventos adversos da administração oral de fluoresceína sódica foi registrado um caso de erupção cutânea leve, com resolução espontânea após cerca de uma hora, no paciente que já tinha histórico de náusea causado pela AFIV anterior.

Caso no.	idade	sexo	diagnóstico	Tempo de ingestão da fluoresceína oral	Evento adverso	Pontuação total das imagens	Qualidade das imagens	Tempo até a primeira imagem (min.)
1	4	M	FEVR	Em um gole	Não houve	8	Alta	5
2	4	F	FEVR	Em um gole	Não houve	8	Alta	4
3	5	M	FEVR	Em um gole	Não houve	8	Alta	6
4	6	M	Doença de Coats	Em um gole	Não houve	8	Alta	4
5	6	M	Doença de Coats	Em um gole	Não houve	8	Alta	4
6	6	F	FEVR	Em um gole	Não houve	8	Alta	8
7	7	M	Uveíte	Em um gole	Não houve	8	Alta	8
8	9	M	Doença de Coats	Em um gole	Não houve	8	Alta	7
9	10	M	Doença de Coats	Em um gole	Não houve	8	Alta	4
10	4	F	FEVR	Em um gole	Não houve	6~7	Moderada	4
11	5	M	FEVR	Em um gole	Não houve	6~7	Moderada	7
12	6	M	Doença de Coats	Em um gole	Não houve	6~7	Moderada	4
13	12	M	Doença de Coats	Em um gole	Não houve	5~7	Moderada	6
14	2	F	FEVR	10 minutos	Não houve	2~3	Ruim	28
15	4	F	FEVR	10 minutos	Não houve	2~4	Ruim	30
16	22	M	FEVR	Metade da dose em um gole	Erupção cutânea leve	2~4	Ruim	4
17	10	M	Retinite por citomegalovírus	Não conseguiu ingerir	-	-	-	-

Tabela 1. Fonte: adaptado de Yamao et al (1)

Jiang et al (2022) investigaram a taxa de sucesso da UWF-AF com fluoresceína oral em crianças e se ela podia fornecer imagens de qualidade suficiente em comparação com a UWF-AFIV com fluoresceína intravenosa. Foram recrutados 40 pacientes pediátricos com idades entre 3 e 18 anos com doenças vasculares da retina, indicação para o exame de AF para diagnóstico ou tratamento. Foram realizados AFIV e AF oral pelo sistema de retinografia com Oftalmoscópio de varredura a laser (SLO). Testes cutâneos de alergia foram realizados antes de iniciar o exame. Para a realização do exame, as pupilas foram dilatadas com tropicamida 1% antes da realização das imagens, foi feita a mistura de 25 mg/kg de fluoresceína

sódica com 20 ml de água, e os pacientes foram instruídos a ingerir a mistura em um gole. Após a ingestão completa da dose foi iniciado o temporizador, as imagens foram obtidas a cada 15 segundos até atingir a fase arteriovenosa tardia e depois a cada 30 s até atingir a fase tardia. Para a avaliação as imagens foram anonimizadas, randomizadas e classificadas quanto à qualidade por dois especialistas em retina experientes, apenas imagens de fase tardia foram usadas para avaliação e os tempos não foram fornecidos. Para a pontuação das imagens foram utilizados 3 parâmetros: visualização dos ramos dos vasos retinianos, zona avascular foveal e achados clinicamente importantes, como a presença de microaneurismas, neovascularização, vazamento ou presença de área de má perfusão. Os parâmetros foram pontuados de 0 a 2. Nesse estudo 40 dos 40 pacientes completaram a AF oral, mas 16 dos 40 não completaram a AF IV devido ao medo de agulha (14 pacientes) e testes alérgicos cutâneos positivos (2 pacientes). Sendo assim a taxa de sucesso com a AF oral foi significativamente maior do que a AF IV (100% versus 60%). Considerando a faixa etária, todos os 19 pré-escolares completaram a AF oral, enquanto apenas 7 deles completaram a AFIV (taxa de sucesso 100% versus 36,84%), em escolares não houve diferença significativa (taxa de sucesso 100% versus 78,94%). Com relação a qualidade das imagens, não houve diferença significativa entre as imagens de AF IV e de AF oral. Sendo assim, foi recomendado a AF oral como alternativa eficaz para a AF IV em pacientes pediátricos, especialmente em pré-escolares, já que o procedimento é mais aceito por não ter agulha. Na tabela 2 é possível avaliar os resultados do estudo.

Caso no.	idade	sexo	peso	diagnóstico	olhos	Pontuação das imagens AF oral(OD/OE)	Pontuação das imagens AF IV (OD/OE)
1	<10	M	20	FEVR	AO	6/6	6/6
2	<10	M	22	MM	OE	NORMAL/6	NORMAL/6
3	10	M	39	FEVR	AO	6/6	6/6
4	10	M	31	FEVR	AO	6/6	6/6
5	<10	M	18	FEVR	AO	6/6	6/6
6	<10	M	22	FEVR	AO	6/6	6/6
7	10	F	31	OT	OE	NORMAL/5	NORMAL/6
8	<10	M	21	COATS	OE	NORMAL/6	NORMAL/6
9	<10	M	20	FEVR	OE	NORMAL/4	NORMAL/5
10	10	F	33	COATS	OD	6/NORMAL	6/NORMAL
11	<10	M	23	COATS	OE	NORMAL/5	NORMAL/6
12	10	M	39	OT	OE	NORMAL/4	NORMAL/4
13	10	M	54	UVEITE	OE	6/6	6/6
14	<10	F	27	FEVR	AO	6/6	6/6
15	10	F	50	UVEITE	OD	6/NORMAL	6/NORMAL

16	<10	F	17	UVEITE	AO	6/6	6/6
17	<10	M	32	FEVR	AO	4/6	4/6
18	<10	M	23	COATS	OE	NORMAL/6	NORMAL/6
19	<10	F	21	OT	OE	NORMAL/6	NORMAL/6
20	<10	M	24	COATS	OE	NORMAL/4	NORMAL/4
21	<10	M	30	FEVR	OE	6/4	6/4
22	<10	M	27	FEVR	AO	6/6	6/6
23	<10	F	16	FEVR	AO	6/6	6/6
24	<10	F	15	UVEITE	OE	NORMAL/6	NORMAL/6

Tabela 2. Fonte: adaptado de Jiang et al (2)

Barteselli et al (2013) conduziam um estudo com propósito de avaliar a segurança da AF oral e comparar sua eficácia na detecção de edema macular (EM) com a tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT). Foram submetidos simultaneamente a AF oral e a SD-OCT com um oftalmoscópio confocal a laser, total de 1.019 pacientes e 1.928 olhos, pacientes com idade média de 70 anos (variação entre 11 a 103 anos). As patologias incluíam DMRI úmida e seca, retinopatia diabética (RD), membrana epirretiniana (MER), buracos maculares (BM, incluindo buracos maculares de espessura total, pseudoburacos e buracos maculares lamelares), oclusão da veia retiniana (ORV), uveíte, EM pós-cirúrgico e outras causas de EM. Para a realização dos exames, 8 ml de fluoresceína sódica a 25% foram misturados com 30 ml de suco de laranja, e, após a ingestão, mais 30 ml adicionais de suco de laranja puro foram ingeridos para aliviar o sabor. Após a ingestão, foi realizada uma avaliação de OCT com varredura padrão, varreduras únicas horizontais e verticais no centro da fóvea e uma varredura de volume macular. A AF, realizada com o retinógrafo cSLO Spectralis HRA (Heidelberg Engineering, Carlsbad, CA), a fase inicial foi obtida assim que o corante foi visualizado nos vasos retinianos, entre 5 e 15 minutos, e as imagens tardias, pelo menos após 30 minutos dos quadros iniciais. Após avaliação das imagens por um médico treinado não mascarado, foi detectada a sensibilidade geral da AF oral para o EM de 97,2% e a do SD-OCT para EM foi de 91,3%, nos casos de DMRI úmida a sensibilidade da AF oral foi equivalente á do SD-OCT, e foi maior nos casos de RD, MER, ORV, uveíte e EM pós-cirúrgico. O SD-OCT mostrou maior sensibilidade do que o AF oral nos casos de HM. O estudo verificou que a reação mais comum após a ingestão oral do corante de fluoresceína sódica em baixa dosagem foi um desconforto gástrico leve, que ocorreu em menos de 1% dos casos e não necessitou de profilaxia ou tratamento. O jejum não mostrou efeito clinicamente importante no

momento do aparecimento do corante na vasculatura da retina. Em conclusão, o estudo sugeriu que a AF oral usando retinógrafo de grande angular é um procedimento seguro, não invasivo e bem tolerado com alta sensibilidade para detectar EM. Os resultados foram apresentados na tabela 3.

	Olhos (no.)	Sensibilidade oral AF (95% CI)	Sensibilidade SD-OCT (95% CI)	Discrepância	Concordância "Kappa" (95% CI)
Total de olhos	1.928	0,97 (0,96-0,98)	0,91 (0,90-0,92)	4,56	090 (0,88-0,92)
Olhos normais	347	-	-	-	-
DMRI seca	554	-	-	-	-
DMRI úmida	240	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,98-1,00)	0,83	0,95 (0,89-1,00)
RD	149	1,00	0,79 (0,72-0,86)	18,12	0,52 (0,38-0,67)
ERM	336	0,97 (0,95-0,99)	0,89 (0,86-0,92)	9,82	0,78 (0,71-0,85)
MS*	71	0,84 (0,75-0,93)	1,00	11,27	0,76 (0,61-0,91)
RVO	53	1,00	0,94 (0,88-1,00)	5,66	0,55 (0,10-0,99)
Uveíte	65	1,00	0,79 (0,69-0,89)	10,8	0,78 (0,64-0,93)
ME pós-cirúrgico	23	1,00	0,85 (0,70-0,96)	8,7	0,82 (0,60-1,00)
Outros**	90	0,94 (0,89-0,99)	1,00	2,2	0,95 (0,89-1,00)

*inclui buracos maculares de espessura total, pseudoburacos e buracos maculares lamelares.

** Inclui casos de miopia degenerativa, foveosquise, retinopatia por radiação, distrofias retinianas, macroaneurisma, teleangectasia macular, histoplasiose, melanoma de coróide, doença de Coats

Tabela 3. Fonte: adaptado de Barteselli et al (3)

Marmoy et al (2020) descreveram um fluxograma (figura 1) para a técnica de AF oral em crianças, o paciente era instruído no dia do exame a tomar um café da manhã leve e não almoçar antes da realização do exame, uma dosagem de solução de fluoresceína sódica a 20% era calculada e o paciente recebia um canudo para consumir a bebida o mais rápido possível. O exame foi realizado utilizando um oftalmoscópio a laser de varredura de grande angular (Optos California, Optos PLC, Dunfermline), com um tempo de início de 2 a 5 minutos para aparecimento de um rubor coroidal, logo seguido pela circulação retiniana, e, após essa fase, os tempos estariam proporcionalmente atrasados, mas as fases principais foram normalmente concluídas dentro de 20 minutos após o consumo. Os efeitos adversos foram raros, embora os sintomas leves pudessem incluir dentes temporariamente manchados ou uma coloração amarela da pele. Após o teste, o paciente foi orientado a permanecer no local do exame até uma hora após a administração da dose para monitorar quaisquer efeitos adversos antes de ter alta.

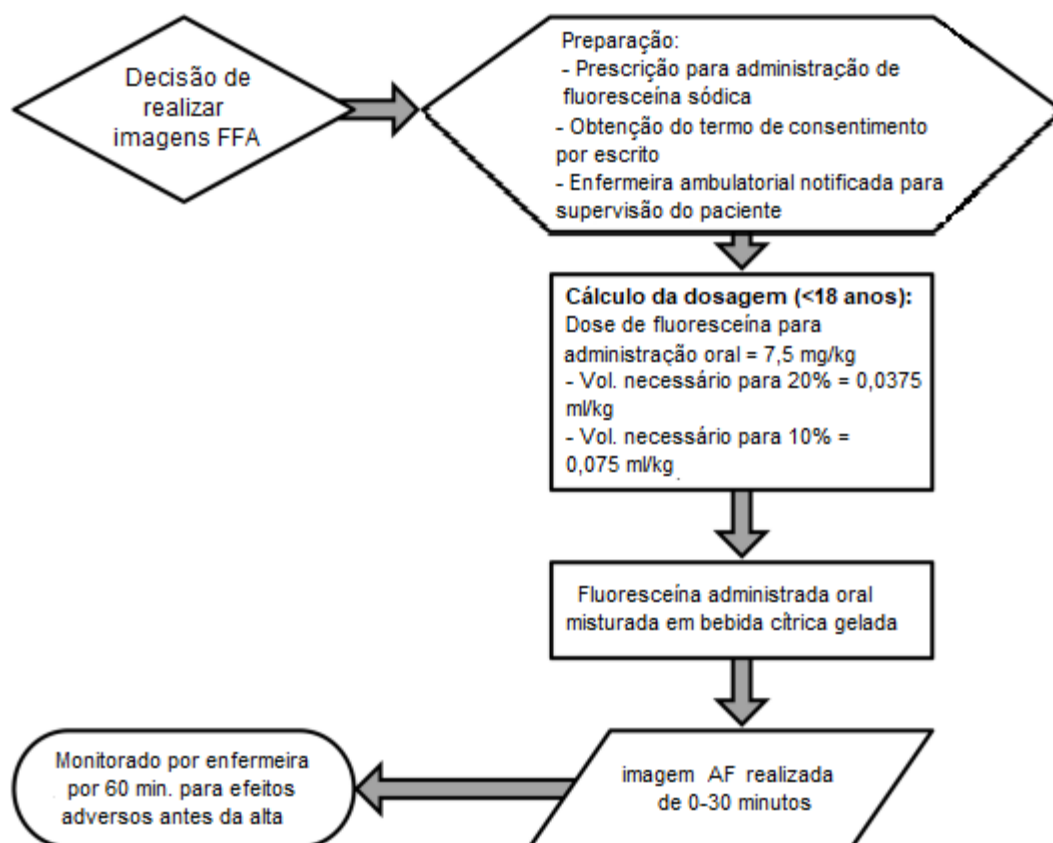


Figura 1 Fonte: adaptado de Marmoy et al. (4)

Amador-Patarroya et al (2019) realizaram um estudo observacional de casos de 80 pacientes (160 olhos) para avaliar a qualidade da angiofluoresceinografia oral em relação à ingestão alimentar prévia, analisando e comparando diferentes parâmetros de qualidade de imagem e de relevância clínica das imagens realizadas em jejum e sem jejum de um mesmo paciente. Como resultados, melhores escores de qualidade foram alcançados em pacientes em jejum, quando comparados aos pacientes que não estavam em jejum, também foi registrado que pacientes sem jejum e maior índice de massa corporal tiveram os piores escores. A AF oral foi aproximadamente 22% mais rápida (tempo de aparecimento do corante nas imagens) em condições de jejum do que sem jejum. Os autores concluíram que a AF oral em jejum forneceu imagens de qualidade significativamente melhor, bem como tempos de imagem mais rápidos quando comparados com a AF oral sem jejum.

Sugimoto et al (2019) apresentaram achados com AF de grande angular (Optos Panoramic 200MA, Optos PLC) após administração oral da fluoresceína sódica. Para a realização do exame, foram utilizadas duas ou três ampolas de

fluoresceína 20mg/kg, misturadas com 30 ml de bebida isotônica esportiva (figura 2), as imagens foram obtidas aos 5, 10, 15 e 20 minutos após a ingestão da mistura. Em pacientes sem alterações, a fluoresceína foi detectada nas imagens de 5 minutos, e as melhores imagens foram registradas nos tempos de 15-20 minutos, em um olho com retinopatia diabética, após 15 minutos as áreas de má perfusão periféricas eram claramente visíveis. Nos 34 pacientes do estudo não foi registrado nenhum efeito colateral grave, apenas um paciente apresentou erupção cutânea leve. O estudo sugeriu que a AF de grande angular oral é viável e pode ser usada para avaliação de lesões vasculares da periferia da retina com complicações mínimas.

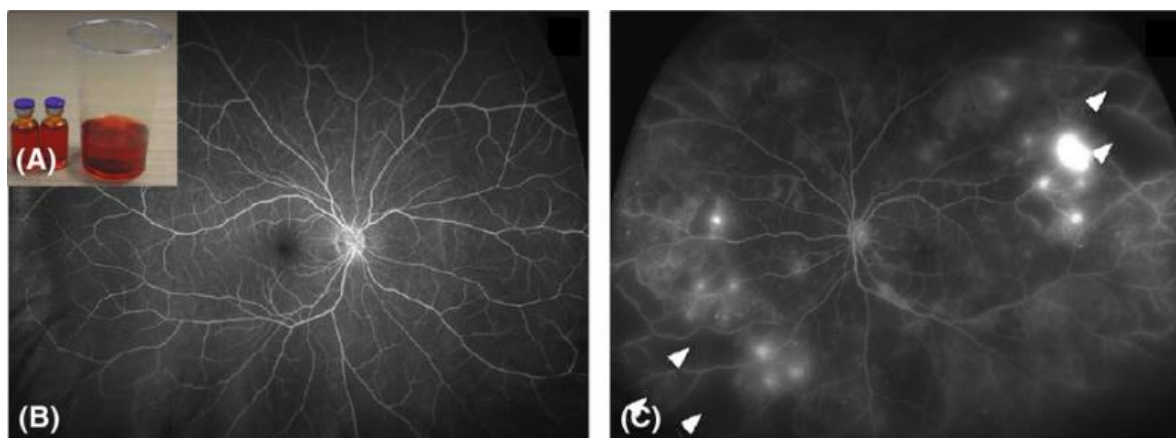


Figura 2: (A) Duas ampolas de fluoresceína (Fluorescite; Alcon Pharmaceuticals [25 mg/ml]) e mistura de fluoresceína e isotônico. (B) Angiografia de grande angular com fluoresceína usando administração oral 15 min após a administração em um indivíduo normal. (C) AF de grande angular com fluoresceína oral de um olho com retinopatia diabética proliferativa (mulher de 37 anos) 15 min após a administração oral. As áreas de não perfusão periférica são claramente visíveis em uma única imagem. Fonte: Sugimoto M et al (6)

Ali et al (2018) estudaram o uso da angiografia de grande angular com fluoresceína para o diagnóstico de doenças da retina em pacientes pediátricos. A escolha da AF oral foi feita pela dificuldade em realizar o acesso venoso por medo de agulhas por parte da criança. Para o exame, as pupilas foram dilatadas farmacologicamente, duas ampolas de fluoresceína sódica a 10% foram misturadas com 30 ml de suco de maçã, e, após a ingestão da mistura, mais 30 ml de suco foram ingeridos para clarear o sabor do corante. As imagens foram obtidas pelo sistema de retinografia de grande angular Optos (200Tx UWF) de alta resolução e sem contato. Dezoito pacientes de 4 a 16 anos participaram do estudo, incluindo 12 casos de uveíte posterior ou panuveíte e 6 casos de doença de Coats,

vitroretinopatia exsudativa familiar, talassemia ou nefrite tubulointersticial e síndrome uveítica. As primeiras imagens visíveis foram obtidas após 5 minutos da ingestão da mistura e até 12 minutos, a fase de recirculação foi visível em 15 minutos, 17 dos 18 pacientes (94%) tiveram imagens de fase arterial e 18 (100%) tiveram imagens de fases venosa e de recirculação. Não foram registrados efeitos adversos durante ou após o procedimento. Esses achados sugerem a AF oral como alternativa eficaz a AF IV em crianças.

Patel et al (2015) realizaram um estudo prospectivo sobre a utilidade da angiografia com fluoresceína na identificação de pacientes com retinopatia da prematuridade ROP. Foram obtidas 16 retinografias coloridas de grande angular e 16 imagens de angiofluoresceinografia de grande angular em 8 bebês com ROP, por meio da câmera grande angular (RetCam; Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA). Dos 8 bebês, 4 (50%) foram fotografados na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) sem intubação ou sedação, e 4 (50%) foram fotografados em ambiente cirúrgico sob sedação, mas sem intubação. Cada conjunto de imagens foi interpretado por 3 leitores de imagens e comparado com o diagnóstico clínico: quando os diagnósticos foram iguais, foi definido como diagnóstico padrão de referência: quando diferentes, foram reavaliados por dois pesquisadores e dois coordenadores do estudo, tendo assim um padrão determinado em consenso, e este padrão de consenso foi usado para os propósitos desse estudo. Como resultado, 10/30 (33%) das imagens digitais (5 retinografias coloridas e 5 angiogramas) tinham um nervo óptico claramente visível e ROP periférica presente: dos 5 olhos, 3 (60%) tinham angiografias correspondentes com ROP periférica visível. O estudo concluiu não parecer haver diferença estatisticamente significativa na identificação do centro macular usando retinografias coloridas versus angiofluoresceinografias, que havia melhora na sensibilidade do diagnóstico de zona e nenhuma diferença estatisticamente significativa na especificidade do diagnóstico de zona nas diferentes técnicas de exame, e que ainda havia inconsistência entre o diagnóstico tradicional de zona em comparação com o diagnóstico gerado por computador. Resultados do estudo apresentados na tabela 4.

Caso-olho	Distância até o centro macular na fotografia de fundo colorida (DP), mm	Distância ao centro macular em AF (DP), mm	<i>P</i> ^a
1- OD	5,28 (1,20)	4,96 (0,57)	0,203
1- OE	5,74 (0,91)	6,27 (0,69)	0,355
2- OD	3,07 (0,23)	3,44 (0,34)	1,121

2- OE	3,54 (0,46)	3,40 (0,42)	0,567
3- OD	3,58 (0,46)	4,12 (0,44)	0,240
3- OE	3,29 (0,38)	3,38 (0,32)	0,720
4- OD	3,70 (0,58)	2,90 (0,35)	0,001
4- OE	3,94 (0,87)	2,75 (0,54)	<0,001
5- OD	4,10 (0,28)	3,37 (0,24)	0,092
5- OE	4,19 (0,48)	3,16 (0,29)	<0,001
6- OD	3,82 (0,12)	3,90 (0,61)	0,750
6- OE	3,24 (0,33)	3,75 (0,68)	0,073
7- OD	4,29 (0,07)	4,29 (1,10)	1.000
7- OE	N/D	N/D	N/D
8- OD	3,54 (0,14)	3,21 (0,35)	0,189
8- OE	3,58 (0,13)	3,68 (0,13)	0,690

DP= desvio padrão; AF = Angiografia com fluoresceína; valor P por teste t de amostra pareada.

Tabela 4. Fonte: adaptado de Patel S N et al. (8)

Kunyong et al (2016) realizaram uma revisão retrospectiva de prontuários a fim de avaliar reações adversas (RAs) associadas à angiofluoresceinografia intravenosa (AFIV) comparando a diferença percentual de RAs associadas à AFIV para diferentes variáveis categóricas e avaliando a relação entre uma RA prévia à AFIV e qualquer RA em um teste de AFIV subsequente. O estudo incluiu todos os pacientes submetidos a AFIV no Departamento de Oftalmologia da Queen's University entre maio de 2013 e abril de 2014. O monitoramento dos pacientes sobre RAs associadas ao AFIV (incluindo sintomas leves) foi realizado pelas enfermeiras que realizaram o exame, antes, durante e meia hora após o término do exame, sendo as RAs documentadas nos prontuários dos pacientes. As RAs associadas ao AFIV incluídas foram náusea, vômito, urticária, prurido, reação semelhante à febre do feno, dormência do polegar, tromboflebite, espirro excessivo, extravasamento, descamação da pele, celulite/necrose, vômitos, hipoglicemia, convulsões tônico-clônicas, dispnéia, dor torácica, edema agudo de pulmão, infarto do miocárdio, tontura, colapso, síncope, queda da pressão arterial, assistolia, anafilaxia e morte. Os pacientes com histórico de RA à AFIV antes de maio de 2013 ou pacientes com RA que realizaram outro exame subsequente no período do estudo, foram classificados em 2 grupos, um com dosagem padrão (5ml 10% NaFl) para a nova AFIV, e outro com dosagem reduzida (<5ml 10% NaFl) no segundo teste de AFIV. A análise da porcentagem de RAs foi realizada pelo número total de pacientes com relato de ao menos 1 RA associado a AFIV dividido pelo número total de pacientes

que realizaram o exame no período do estudo, a porcentagem de cada RA sendo o resultado da divisão do total de RAs pelo número total de pacientes que realizaram o exame de AFIV. Como resultado foi obtido que a idade média de pacientes do estudo foi de 73,5 anos (DP 13,5) sendo 54,4% destes, mulheres. Dos 2.247 pacientes, 3,3% (74) relataram alguma RA, 119 (5,3%) já haviam tido pelo menos uma RA associada ao AFIV previamente, estes tiveram 6,1 vezes mais chances de apresentar RA em testes subsequentes em comparação com aqueles sem histórico. Homens tiveram um percentual maior de RA em relação às mulheres (4,3% vs 2,5%), e os pacientes, e pacientes com idade igual ou superior a 50 anos tiveram 4,2 vezes mais propensão a RA em comparação com pacientes maiores de 70 anos. Durante o estudo, 17 pacientes tiveram 2 ou mais exames de AFIV e apresentaram ao menos 1 RA associada (náusea) no primeiro teste, destes 14 (82,3%) tiveram dosagem reduzida (em média 1,7 ml de NaFI a 10%) e 7 (41,2% apresentaram a mesma RA (náusea) em ambos os testes. A taxa de RA em testagem foi menor no grupo com dosagem reduzida se comparado ao grupo com dose padrão, no entanto não foi um achado estatisticamente significativo. Algumas das RAs podem não ter sido documentadas devido a falta de identificação, documentação ou notificação do paciente durante e após o exame de AFIV. A taxa de RAs associadas a AFIV foi baixa neste estudo.

4 DISCUSSÃO GERAL SOBRE OS RESULTADOS

Foram selecionados 9 dos 28 artigos inicialmente separados. Em geral, os artigos tratavam da avaliação de exames de angiofluoresceinografia realizados por diferentes métodos de administração da fluoresceína sódica (intravenosa e oral) e seus preparos, com maior destaque para a administração oral por ser uma técnica mais recente e conseqüentemente com mais artigos publicados recentemente. O número final de artigos foi menor, pois, dos inicialmente separados, muitos não estavam disponíveis por completo de forma gratuita.

4.1 Angiografia oral de grande angular

Nos estudos revisados durante esse trabalho, foi possível perceber que a angiofluoresceinografia oral é eficaz e clinicamente útil na avaliação de patologias Retinianas utilizando-se retinógrafos de grande angular, devendo ser considerada uma alternativa principalmente para pacientes pediátricos que não aceitam bem a punção venosa. Também não foram registrados casos de reações adversas graves com a administração oral, no entanto, o tamanho geral das amostras ainda é pequeno para realizar uma comparação confiável em comparação com a taxa de reações adversas em estudos que analisaram a angiofluoresceinografia intravenosa

4.2 Reações adversas em angiofluoresceinografia intravenosa

Apesar de eventos adversos graves serem raros na realização do exame, ainda são significativos, e a probabilidade de reincidência de reações adversas em um novo exame já foi relatada.

5 CONCLUSÃO

Por meio desta revisão pode-se concluir que a realização de angiofluoresceinografia oral é viável e tem resultados clinicamente relevantes, podendo ser um método de escolha para serviços que disponham de um aparelho retinógrafo de grande angular que utilizam iluminação LED, e que além de melhorar a colaboração de pacientes com medo de agulha, pode ser uma alternativa para casos em que houve reação adversa leve em exames prévios, pois os estudos mostram que as reações adversas são mais raras nesse método.

Considerando a administração oral de fluoresceína sódica utilizando retinógrafos de câmera de fundo digital, observa-se que há menos luminescência e piora na acurácia diagnóstica, portanto nestes equipamentos a AFIV ainda é a recomendação.

Além disso, mais estudos são necessários estudos com uma população maior para um comparativo mais confiável.

6 REFERÊNCIAS

1. Yamao S, Tsujioka T, Takada R, Matsumoto F, Kusaka S. Utility of oral fluorescein angiography with ultra-widefield imaging system for evaluation of various retinal disorders. *Retina*. 2021 Jun 1;41(6):1338-1345. doi: 10.1097/IAE.0000000000003011. PMID: 33165297; PMCID: PMC8140665.
2. Jiang Z, Sun L, Hou A, Zhang T, Lai Y, Huang L, Ding X. Oral fluorescein angiography with ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy in pediatric patients precis: oral fluorescein angiography in children. *J Clin Med*. 2022; 11(18):5421. <https://doi.org/10.3390/jcm11185421>
3. Barteselli G, Chhablani J, Lee SN, Wang H, El Emam S, Kozak I, Cheng L, Bartsch DU, Azen S, Freeman WR. Safety and efficacy of oral fluorescein angiography in detecting macular edema in comparison with spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1574-83. doi: 10.1097/IAE.0b013e318285cd84. PMID: 23584697; PMCID: PMC3804067.
4. Marmoy O R, Henderson R H, Ooi K. Recommended protocol for performing oral fundus fluorescein angiography(FFA) in children. The Royal College of Ophthalmologists. 2022 36;234-236 <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01328-6>
5. Amador-Patarroyo MJ, Lin T, Meshi A, Dans K, Chen K, Borooah S, Molano-Gonzalez N, Días-Rojas J, Freeman W. Identifying the factors for improving quality of oral fluorescein angiography *Br J Ophthalmol*. 2020 Apr;104(4):504-508. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314187.
6. Sugimoto M, Matsubara H, Miyata R, Matsui Y, Ichio A, Kondo M (2014), Ultra-WideField fluorescein angiography by oral administration of fluorescein. *Acta Ophthalmol*.2004; 92: e417-e418 <https://doi.org/10.1111/aos.12323>
7. Ali S, Khan I, Khurram D, Kozak I. Ultra-widefield angiography with oral fluorescein in pediatric patients with retinal disease. *JAMA Ophthalmol*. 2018 May 1;136(5):593-594. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0462. PMID: 29621363; PMCID: PMC6583855.

8. Patel S, Klufas M, Ryan M, Jonas K, Ostmo S, Martinez-Castellanos M, Berrocal A, Chiang M, Chan R. Color fundus photography versus fluorescein angiography in identification of the macular center and zone in retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2015 May;159(5):950-7.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.027. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25637180; PMCID: PMC4764125.
9. Xu K, Tzankova V, Li C; Sharma S. Intravenous fluorescein angiography–associated adverse reactions. Canadian Ophthalmological Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved, *Can J Ophthalmol* 2014. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2016.03.015>.
10. Johnson R N; Fu A D; McDonald H R; Jumper J M; Ai E; Cunningham Jr E T; Lujan B J. *Retina Book Fifth Edition*; Pages 2-50.e1 chapter 1, 2013