



Usos Clínicos da Fluoresceína na Prática Médica: Revisão da Literatura

Clinical uses of fluorescein in medical practice: literature review

Ageu Oliveira Rodrigues¹, Fabio Marinho Lutz Motta², Rafael Guzella de Carvalho³, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz⁴, Francisco Sandro Menezes Rodrigues⁵

^{1,2,5}Curso de Medicina, Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo - SP. ³Departamento de Bioquímica, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), São Paulo - SP. ⁴Plataforma Hipokrates Medicina, São Paulo - SP.

Resumo

Introdução: A fluoresceína sódica (FS) é um corante, do tipo xanteno, utilizado no campo cirúrgico tanto para procedimentos oftalmológicos quanto neurocirúrgicos; neste último caso atualmente sendo aplicado à delimitação de barreira hematoencefálica (BHE) em caso de rompimento desta por diversos tipos de tumores cerebrais, como os gliomas. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre os usos clínicos da fluoresceína na prática médica. **Método:** Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo e Lilacs com a ferramenta computacional *Publish or Perish*. **Resultados:** O uso da fluoresceína sódica se mostrou eficaz no processo de ressecção tumoral total (GTR) dos tumores cerebrais com boa margem de segurança e alta especificidade, graças a seu alto potencial de acúmulo nas regiões de ruptura de BHE e delimitação de região tumoral com precisão. **Conclusão:** O uso da fluoresceína sódica pode ser empregado tanto na oftalmologia quanto na neurocirurgia.

Palavras-chave: Fluoresceína, Neurocirurgia, Angiografia, Oftalmologia.

Abstract

Background: Sodium fluorescein (FS) is a dye, of the xanthene type, used in the surgical field both for ophthalmological procedures; in the latter, currently a barrier applied to the delimitation of hematomas in a BHE case (the latter for different types of hematomas in a BHE case, such as the different types of hematomas, such as the various types of hematomas. **Aim:** To review the literature regarding the clinical uses of fluorescein in medical practice. **Method:** The bibliographic databases were Scielo and Lilacs, and the search used the Publish or Perish tool. **Results:** The use of fluorescein-only rupture was effective in the process of total tumor resection (GTR) of severe tumors with a good margin of safety and high specificity, due to its potential for accumulation in the regions of BBB resection and accurately delineating the tumor region. **Conclusion:** The use of sodium fluorescein can be used both in ophthalmology and neurosurgery.

Keywords: Fluorescein, Neurosurgery, Angiography and Ophthalmology.

DOI: <https://doi.org/10.37497/ijhmreview.v8i1.314>



Introdução

A fluoresceína sódica (FS) é uma substância química cuja base molecular caracteriza-se por ser um xanteno, composto químico orgânico sintético com características de corante, tendo sido sintetizada pela primeira vez pelo químico alemão Adolf Von Baeyer, pesquisador este que também foi responsável pela descoberta do ácido barbitúrico (SUN et al., 1997). A fluoresceína possui coloração alaranjada e o grupo xanteno é sintetizado a partir da reação de condensação entre o resorcinol e o anidrido ftálico, em presença de ácido sulfúrico concentrado ou cloreto de zinco, atuantes como agentes desidratantes. Esta reação é conhecida como de Friedel-Crafts, podendo ser também utilizado, para tanto, o ácido metanossulfônico, como ácido de Lewis, e catalisador. Com isso, através de tais reagentes, a fluoresceína é produzida, e devido as suas propriedades corantes, esta substância é bastante usada por diversas especialidades médicas na prática clínica e cirúrgica (BURGESS et al., 2004).

Por se tratar de um marcador proteico, o uso da fluoresceína deve ser realizado sempre com cautela, embora o registro de casos graves de hipersensibilidade de classe I (anafilaxia) e choque seja raro. De qualquer forma, como existe tal possibilidade, a utilização deste fármaco deve ser realizada, impreterivelmente, com o acompanhamento médico (DA SILVA et al., 2014).

A FS é utilizada em diversas situações cotidianas na prática médica, dentre as quais podemos destacar o uso tópico na oftalmologia, como por exemplo, para realização de cirurgias que envolvem a retina e na angiografia, uma vez que a FS possibilita e facilita o diagnóstico de patologias vasculares, na oncologia e na neurocirurgia, focando sobretudo na primeira e última funcionalidades. Dessa forma, evidencia-se a grande importância da FS tanto sob o ponto de vista clínico quanto cirúrgico (DA SILVA et al., 2014).

Inicialmente, a FS foi empregada em avaliações oftalmológicas para possibilitar a realização de exames de imagem, como por exemplo, angiografias, o que acaba por fornecer uma importante base para a interpretação das alterações normais e patológicas na retina periférica. Porém, há alguns anos, a FS a 20% vem sendo utilizada em cirurgias neurológicas, especialmente focalizando a determinação e mapeamento de limites tumorais (graças as suas propriedades corantes), com destaque para os gliomas, e em casos de ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), com derrame de líquido cefalorraquidiano (LCR). De todo modo, investigações são necessárias a fim de melhor elucidar a correlação entre a efetividade da aplicabilidade da fluoresceína em cirurgias neurais, e melhorar a taxa de sucesso de tais procedimentos cirúrgicos, lançando mão do corante à disposição (XIANG et al., 2018).

Outro importante uso da FS ocorre em procedimentos cirúrgicos em que a mesma é utilizada na reconstrução da base de crânio após cirurgia endoscópica. Para a realização de tal procedimento, faz-se necessária a requisição de um alto grau de sucesso, a fim de evitar o vazamento de LCR no pós-operatório. Contudo, vale a pena destacar que o impacto causado pelo uso de FS intratecal em longo prazo ainda é desconhecido. De qualquer maneira, a falta de vazamento de fluoresceína no intraoperatório se correlaciona fortemente com um baixo risco de LCR no pós-operatório, o que aponta positivamente para a atualização de tal composto em cirurgias (TABAEI et al., 2007).

Objetivo

Realizar uma revisão da literatura sobre os usos clínicos da fluoresceína na prática médica.

Método



Este artigo se trata de um levantamento bibliográfico realizado por meio de pesquisas em revistas científicas, livros e artigos publicados a partir de 1940, tanto em língua portuguesa como inglesa, e disponíveis em bases de dados como *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (Lilacs). A ferramenta computacional *Publish or Perish* (www.harzing.com) foi utilizada como buscador, utilizando os descritores “fluoresceína”, “neurocirurgia”, “angiografia” e “oftalmologia”, e considerando para critério de seleção o número de citações recebidas pelos artigos. Foi desenvolvido um levantamento de comparação sobre o uso da fluoresceína como substância evidenciadora de tumores, além de outros usos.

Resultados e Discussão

Em relação ao uso clínico da fluoresceína na prática médica, tal substância é bastante utilizada, apesar do alto custo e baixa sensibilidade, devido ao fato de ser um fármaco seguro e, por isso, ter uma boa margem de segurança estabelecida, além de também apresentar uma alta especificidade. Ademais, serve como um marcador de BHE, uma vez que esta substância é capaz de se acumular nas regiões de ruptura da BHE e, desta forma, auxiliar tanto na identificação do local de ruptura quanto na delimitação da região tumoral com elevada precisão, fatores importantes e determinantes para a realização de uma ressecção bem-sucedida (ACERBI et al. 2018).

Dados da literatura demonstram que a utilização de FS em pacientes submetidos à neurocirurgia para retirada de gliomas cerebrais, promoveu a obtenção significativa de faixa de ressecção total (GTR), aproximadamente entre 73,9% e 86,1% nos pacientes com gliomas de alto grau (HGG) (XIAO et al., 2018). Já nos gliomas de baixo grau (LGG), ainda lançando mão do componente, somente 4% obtiveram GTR e 6% ressecção subtotal. Portanto, conclui-se que a FS está positivamente relacionada ao grau de malignidade do glioma observada nos HGG, porém, não nos LGG (XIANG et al., 2018).

Em outro estudo, de 61 pacientes, 37 apresentaram vazamento de fluoresceína intraoperatória, dos quais 7 tiveram vazamento de LCR e 30 não. Dos outros 24, nenhum apresentou vazamento de fluoresceína intraoperatória. Para tanto, estabelece-se uma correlação entre vazamento de fluoresceína intraoperatória e vazamento de LCR pós-operatório (TABAEI et al., 2007).

Mais adiante, verificou-se que de 36 pacientes submetidos à cirurgia guiada por FS, 31 alcançaram GTR. Dentre estes, 20 não foram submetidos a radioterapia de todo o cérebro (WBRT). Como resposta, foi obtido que pacientes submetidos a tal cirurgia tendem a ter uma taxa de recorrência tumoral local ligeiramente menor em comparação a pacientes que foram submetidos somente à cirurgia. Para os 20 pacientes em que o GTR foi alcançado, mas que não receberam WBRT, a taxa de recorrência foi de 20%, em comparação com o grupo que recebeu GTR e a radioterapia, de 9,1%; revelando a importância de tal tratamento, combinado com o uso da fluoresceína, no estabelecimento do fim da doença, e prevenção de reincidências (OKUDA et al., 2010)

Os gliomas cerebrais apresentam-se como os tumores intracranianos mais comuns e com pior prognóstico, graças a sua natureza altamente infiltrativa, dificultando, assim, a ressecção. Ademais, qualquer resquício tumoral deixado após uma cirurgia, resultará, provavelmente, na gênese do mesmo, levando a recidivas e progressões do glioma (desde que na presença de neovascularização local, caracterizando aumento da permeabilidade e conseqüente dano à BHE). Desse modo, a ressecção total do tumor (GTR) deve ser empregada sempre que possível e, para tal, alternativas como a neuronavegação, o mapeamento cerebral, ultrassom e ressonância magnética têm sido



implementadas como técnicas intraoperatórias a fim de garantir a máxima ressecção (XIANG et al., 2018).

Visando à GTR, o uso da fluoresceína sódica é, logo, o padrão-ouro, em que a ressecção de HGG guiada por tal composto é viável e segura, permitindo, então, a identificação do tumor e a discriminação do parênquima cerebral normal, em torno de 75% a 100% dos casos. O acúmulo de fluoresceína no espaço extracelular dos tecidos de HGG está relacionado com a passagem desta através da barreira danificada, o que poderia resultar em uma baixa acurácia na identificação da extensão tumoral, porém, apesar de seu mecanismo de ação inespecífico, é um marcador confiável na patologia do glioma (ACERBI et al., 2018).

Conclusão

A FS é um fármaco que, atualmente, é utilizada por várias especialidades médicas, dentre as quais se destacam a oftalmologia e neurocirurgia, tanto para auxiliar na realização de exames que facilitam o fechamento do diagnóstico quanto para a realização de procedimentos cirúrgicos envolvendo correção de retina e remoção de tumores, respectivamente.

Referências

ACERBI, Francesco; BROGGI, Morgan; SCHEBESCH, Karl-Michael; et al. Fluorescein-Guided Surgery for Resection of High-Grade Gliomas: A Multicentric Prospective Phase II Study (FLUOGLIO). *Clinical Cancer Research*, v. 24, n. 1, p. 52–61, 2017.

BURGESS, Kevin; UENO, Yuichiro; JIAO, Guan-Sheng. Preparation of 5-and 6-Carboxyfluorescein. *Synthesis*, v. 2004, n. 15, p. 2591–2593, 2004.

DA SILVA, Vinicius; DA SILVA, Jefferson; DA SILVA, Carlos. Skull Base Meningiomas and Cranial Nerves Contrast Using Sodium Fluorescein: A New Application of an Old Tool. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, v. 75, n. 04, p. 255–260, 2014.

OKUDA, Takeshi; KATAOKA, Kazuo; YABUUCHI, Tomonari; et al. Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 17, n. 1, p. 118–121, 2010.

SCHEBESCH, Karl-michael; BRAWANSKI, Alexander; HOHENBERGER, Christoph; et al. Fluorescein sodium-guided surgery of malignant brain tumors: history, current concepts, and future projects. *Turkish Neurosurgery*, v. 26, n. 2, p. 185-194, 2016.

SCHWAKE, Michael; STUMMER, Walter; SUERO MOLINA, Eric Jose; et al. Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery. *Acta Neurochirurgica*, v. 157, n. 5, p. 877–879, 2015.

SUN, Wei-Chuan; GEE, Kyle R.; KLAUBERT, Dieter H.; et al. Synthesis of Fluorinated Fluoresceins. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 62, n. 19, p. 6469–6475, 1997.



TABAEI, Abtin; PLACANTONAKIS, Dimitris G.; SCHWARTZ, Theodore H.; et al. Intrathecal Fluorescein in Endoscopic Skull Base Surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, v. 137, n. 2, p. 316–320, 2007.

XIANG, Yan; ZHU, Xiao-Peng; ZHAO, Jian-Nong; et al. Blood-Brain Barrier Disruption, Sodium Fluorescein, And Fluorescence-Guided Surgery of Gliomas. *British Journal of Neurosurgery*, v. 32, n. 2, p. 141–148, 2018.

XIAO, Shi-yin; ZHANG, Ji; ZHU, Zheng-quan; et al. Application of fluorescein sodium in breast cancer brain-metastasis surgery. *Cancer Management and Research*, v. Volume 10, p. 4325–4331, 2018.