

ANAFILAXIA CAUSADA POR AZUL PATENTE: UM CASO CLÍNICO

MARGARIDA MARCELINO¹, RITA FERREIRA², PAULA COSTA³

Palavras-chave:

- Anafilaxia/induzida quimicamente;
- Azul Patente/efeitos adversos;
- Corantes;
- Neoplasias da Mama

Resumo

O azul patente é um dos corantes sintéticos utilizados para identificação do gânglio sentinela nos tumores da mama. É cada vez mais frequente a administração de corantes sintéticos em certas cirurgias e sob anestesia geral os sinais precoces de uma reação anafilática podem passar despercebidos.

Apresenta-se o caso de uma doente de 56 anos com neoplasia da mama, submetida a anestesia geral para mastectomia. Após a indução anestésica administrou-se o corante, tendo-se verificado o aparecimento de pápulas urticariformes no tronco, membros e face e hipotensão arterial grave. Foi admitido o diagnóstico de choque anafilático. A doente foi tratada segundo protocolo, com recuperação parcial, tendo a cirurgia sido adiada.

Dada a premência da cirurgia, esta realizou-se dias depois, tendo sido substituídos alguns fármacos, não utilizado o corante azul patente e realizado protocolo de prevenção das reações alérgicas. A cirurgia decorreu sem incidentes; posteriormente foi confirmada alergia ao corante.

ANAPHYLAXIS TO PATENT BLUE DYE: A CASE REPORT

MARGARIDA MARCELINO¹, RITA FERREIRA², PAULA COSTA³

Keywords:

- Anaphylaxis/chemically induced;
- Breast Neoplasms;
- Coloring Agents;
- Rosaniline Dyes/adverse effects

Abstract

Patent blue dye is one of the synthetic dyes used in the identification of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. The administration of dyes is becoming increasingly frequent in surgeries and under general anesthesia the early signs of anaphylaxis may be undetected.

A 56 year-old woman with breast cancer was submitted to mastectomy under general anesthesia. After the anesthetic induction and administration of the dye, the patient exhibited facial and limb rash and hypotension. Anaphylaxis was suspected, so the patient was treated as per protocol, with partial recovery, and the surgery was postponed.

Given the oncological context, surgery took place a few days later; some drugs were altered, patent blue dye was avoided and an allergic reaction prevention protocol was established. The surgery was performed without complications; afterwards allergy to patent blue dye was confirmed through prick tests.

¹ Interna do internato complementar de Anestesiologia; Serviço de Anestesiologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil - Lisboa, Portugal

² Assistente Hospitalar de Anestesiologia; Serviço de Anestesiologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil - Lisboa, Portugal

³ Assistente Hospitalar de Anestesiologia; Serviço de Anestesiologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil - Lisboa, Portugal

mentos de identificação do gânglio sentinela,^{1,2,5} estimando-se a sua prevalência⁶ em 0,6-2,7%.

Descrevem-se, em seguida, os graus de gravidade para as reações de hipersensibilidade imediata e a frequência conhecida de cada grau de gravidade para esta reação ao azul patente:⁷

1) Grau 1 (69 – 87%): urticária, prurido, pápulas azuis e rash generalizado.

2) Grau 2 (3,2 – 8%): hipotensão transitória (pressão arterial sistólica PAS <70mmHg), sem necessidade de vasopressores, e/ou broncospasmo/laringospasmo.

3) Grau 3 (1,1%): colapso cardiovascular grave com necessidade de vasopressores e/ou cancelamento do procedimento previsto e/ou internamento em cuidados intensivos.

4) Grau 4 (<1%): paragem respiratória ou cardio-respiratória.

INTRODUÇÃO

O azul patente é um corante sintético¹ utilizado em cosméticos, têxteis e detergentes. Na prática médica é utilizado na identificação da drenagem linfática de um tumor, nomeadamente nos tumores da mama^{1,2} ou melanomas.¹

As primeiras reações alérgicas ao corante foram descritas em 1960 durante a realização de linfografias.^{1,3,4} Há várias descrições de reações alérgicas ao azul patente em procedi-

Caso Clínico

Mulher de 56 anos, com o diagnóstico de neoplasia da mama, proposta para mastectomia radical modificada e reconstrução. Na consulta de anestesia foi classificada como ASA II e considerada apta para a realização da cirurgia proposta.

Apresentava antecedentes médicos de depressão e *status* pós-quimio e radioterapia. Tinha já sido submetida a seis anestésias gerais, sem intercorrências, uma das quais para tumorectomia na mesma mama com excisão de gânglio sentinela. Referia alergia à penicilina. Estava medicada em ambulatório com esomeprazol, escitalopram, gabapentina e tamoxifeno. Os exames complementares de diagnóstico realizados apresentavam-se dentro dos limites da normalidade.

Foi então planeada anestesia geral balanceada para realização da cirurgia. Antes da indução anestésica iniciou-se a profilaxia antibiótica com a administração endovenosa (ev) de ciprofloxacina, imediatamente suspensa após a doente referir sensação de calor generalizado.

Na indução anestésica foram administrados dexametasona (4 mg), fentanil (0,15 mg), propofol (150 mg) e rocurónio (40 mg). Antes da incisão foi administrado azul patente, por via subcutânea, para identificação da drenagem linfática da lesão tumoral, tendo-se detectado, cerca de cinco minutos depois, instalação gradual de pápulas urticariformes no tronco, face e membros.

Foi então iniciada terapêutica com hidrocortisona 200 mg ev. Por agravamento do quadro, com o aparecimento de hipotensão arterial grave (PAS <60 mmHg), foram administradas adrenalina 0,5 mg via intramuscular, adrenalina 0,08 mg ev, clemastina 2 mg ev, ranitidina 50 mg ev e fluidoterapia (500 ml de hidroxietilamido e 1500 ml de polieletrólítico). Assitiu-se à recuperação total da hipotensão e parcial da reação cutânea, sem evidência de broncospasmo.

Dada a gravidade do quadro e a não regressão completa das manifestações cutâneas, optou-se por adiar a cirurgia. Procedeu-se à extubação, após verificação de glote não edemaciada por laringoscopia direta. A doente ficou sob vigilância na Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos, tendo sido posteriormente transferida para uma Sala de Recuperação.

Foi contactada a Imunoalergologia do hospital de referência, e esclarecido que a realização dos estudos alergológicos acarretaria um atraso de três semanas, com implicações no prognóstico da doença neoplásica da doente. Assim, foi aconselhado avançar com a cirurgia, evitando a utilização de material protésico e cumprindo as seguintes recomendações:

Substituir o rocurónio por atracúrio (ou fármaco da família);

Apesar de o fentanil e o propofol apresentarem menor risco, substituí-los, se possível, por fármacos alternativos;

Não administrar azul patente V ou ciprofloxacina;

Realizar pré-medicação nos 3 dias antes da cirurgia com: montelucaste 10 mg, ácido acetilsalicílico 500 mg e ebastina 10 mg, uma vez ao jantar per os (p.o.);

Realizar na véspera e dia da cirurgia:

a) Prednisolona 50 mg e hidroxizina 25 mg p.o. 13 e 7h antes da cirurgia;

b) Prednisolona 50 mg, clemastina 2 mg e ranitidina 50 mg ev, 1h antes da cirurgia.

Se ocorresse reação no intraoperatório, esta deveria ser tratada de acordo com o protocolo hospitalar. Em caso de recuperação imediata, existiria um intervalo de uma hora de segurança para continuar, evitando o desenvolvimento de uma reação bifásica, que ocorre habitualmente duas a seis horas depois.⁸

Dez dias depois, a doente foi submetida a mastectomia radical modificada com linfadenectomia axilar sob as recomendações atrás referidas (manteve terapêutica com fentanil, mas substituiu-se propofol por etomidato e rocurónio por cisatracúrio), que decorreu sem intercorrências.

Posteriormente concluiu-se o estudo imunoalergológico, que determinou a exclusão de alergia a fentanil, propofol, rocurónio e dexametasona, que poderiam ser utilizados com segurança, se necessário. Foi comprovada alergia ao corante azul patente e ao antibiótico ciprofloxacina, por testes cutâneos em picada e intradérmicos, pelo que não deveriam ser utilizados no futuro.

Foi também testado azul-de-metileno, em caso de eventual necessidade futura da doente, tendo sido demonstrada sensibilidade cutânea, com testes cutâneos em picada negativos, mas intradérmicos positivos, pelo que não deveria ser utilizado como marcador do gânglio sentinela.

Discussão

No período peri-operatório, a exposição do doente a qualquer substância pode produzir reações adversas, incluindo as reações anafiláticas. Estima-se que a incidência destas reações seja 1:10.000 a 1:20.000,⁹ com uma mortalidade associada de 3,5 a 4,7%.⁷

O azul patente e os corantes sintéticos são causas raras de anafilaxia. No entanto pelo aumento das indicações para a sua utilização, nomeadamente no melanoma, neoplasia da mama, da bexiga e do útero, espera-se que a incidência de anafilaxia venha a aumentar.⁶

Nesta doente era conhecida a alergia à penicilina, pelo que foi escolhida a ciprofloxacina como profilaxia antibiótica e iniciada perfusão ainda com a doente acordada, que foi rapidamente suspensa por esta referir calor, com remissão imediata e completa dos sintomas. Foi iniciada a indução anestésica, que decorreu sem intercorrências, e cinco minutos após administração subcutânea de azul patente verificou-se um quadro compatível com o diagnóstico de reação anafilática. Após a deteção do quadro cutâneo e cardiovascular, seguiu-se o protocolo do serviço e foi tomada a decisão de adiar a cirurgia.

Para investigação do quadro, a doente foi encaminhada para o serviço de Imunoalergologia de referência, mas não foram realizados os doseamentos de triptase sérica (no momento da suspeita de anafilaxia, uma a duas horas e 24 horas após o início dos sintomas).⁹

Os testes imunoalergológicos utilizados foram os testes cutâneos (picada e intradérmicos), que são os *gold standard* para detetar reações mediadas por imunoglobulina E, refor-

çando o diagnóstico de reação de hipersensibilidade tipo I ao azul patente.¹⁰

Também foi confirmada alergia ao antibiótico utilizado; no entanto, considerando a pequena quantidade administrada, a regressão completa dos sintomas referidos e a relação causal entre a administração de azul patente e o início dos sinais clínicos, atribuímos o quadro imunológico ao azul patente. Apesar de estar descrito que as reações anafiláticas a corantes podem demorar cerca de uma hora a se instalar,⁹ estão descritos casos¹¹ com início do quadro mais precoce, com intervalos entre o primeiro e os 180 minutos (tempo médio de 15 minutos). Segundo indicações da Imunoalergologia do serviço de referência foi realizada uma abordagem terapêutica profilática que incluiu fármacos anti-histamínicos, corticosteroides e antagonistas dos leucotrienos. As duas primeiras classes de fármacos são frequentes nos protocolos de profilaxia das reações anafiláticas descritas na literatura.¹² Não existe consenso em relação à utilização destes protocolos e eles devem ser aplicados em doentes de alto risco durante 2 a 3 dias, avaliando o risco-benefício para cada doente. O seu propósito final é limitar a gravidade potencial de uma nova reação anafilática, uma vez que está demonstrado que estes protocolos não evitam o desencadear de uma nova reação. Os fármacos escolhidos têm um papel bem definido na fisiopatologia da reação anafilática, pensa-se que a sua utilização conjunta tenha efeitos sinérgicos.¹²

Achamos importante a discussão deste caso por dois motivos: é cada vez mais frequente a administração de corantes sintéticos para identificação de gânglios sentinela de lesões tumorais; e num doente anestesiado os sinais precoces podem passar despercebidos.

REFERÊNCIAS

1. Haque RA, Wagner A, Whisken JA, Nasser SM, Ewan PW. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy*. 2010;65:396-400.
2. Manson AL, Juneja R, Self R, Farquhar-Smith P, MacNeill F, Seneviratne SL. Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series. *Asia Pac Allergy*. 2012;2:86-9.
3. Kopp WL. ANaphylaxis from alphazurine 2 g during lymphography. *JAMA*. 1966;198:668-9.
4. Sinclair DJ, Perera FA. Allergic reactions: following patent blue dye injection. *Can Med Assoc J*. 1969;101:100.
5. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhajjoub A, Lavaud F, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: Reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:348-52.
6. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:497-500.
7. Lanitis S, Filippakis G, Sidhu V, Al Mufti R, Lee TH, Hadjiminis DJ. Atypical anaphylactic reaction to Patent Blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90:338-9.
8. Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:639-46.
9. Mertes PM et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:442-53.

10. Hunting AS, Nopp A, Johansson SG, Andersen F, Wilhelmsen V, Guttormsen AB. Anaphylaxis to Patent Blue V. I. Clinical aspects. *Allergy*. 2010;65:117-23.

11. Barthelmes L, Goyal A, Sudheer P, Mansel RE. Investigation of anaphylactic reaction after patent blue V dye injection. *Breast*. 2010;19:516-20.

12. Liccardi G et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:1-11.