

## MEDIDAS DE PREVENÇÃO EM DOENTES COM MASTOCITOSE – PROTOCOLO

Joana Devesa Parente, Maria João Silva  
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital Distrital de Santarém EPE

**RESUMO** – As mastocitoses são um grupo de doenças raras com diversas apresentações clínicas, caracterizadas por um aumento do número de mastócitos presentes num ou mais órgãos.

Todos os doentes com mastocitose estão em risco de desenvolver episódios de anafilaxia, devido à libertação excessiva de mediadores mastocitários, que podem ocorrer em múltiplas situações, tais como administração de anestesia ou de meios de contraste radiológico ou após picadas de insectos.

Além do tratamento sintomático da libertação aguda ou crónica dos mediadores mastocitários e da redução da massa mastocitária total, a terapêutica destes doentes deve incluir: aconselhamento dos doentes (pais nos casos pediátricos) e prestadores de cuidados de saúde e evicção de potenciais factores desencadeantes de libertação de mediadores mastocitários.

O protocolo proposto inclui medidas gerais preventivas, assim como medidas de prevenção em contextos específicos: anestesia local e geral, realização de exames radiológicos com contraste e picadas de insectos.

Existindo diversos agentes capazes de provocar reacções anafiláticas nos doentes com mastocitose, é importante a existência de um protocolo com *guidelines* para os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados a estes doentes.

**PALAVRAS-CHAVE** – Mastocitose; Anafilaxia; Anestesia; Meios radiológicos de contraste; Picadas de himenópteros.

---

## PREVENTION MEASURES IN PATIENTS WITH MASTOCYTOSIS – PROTOCOL

**ABSTRACT** - Mastocytosis comprises a group of rare disorders with diverse clinical presentations, characterized by an abnormal increase number of mast cells in various organs.

All patients with mastocytosis are at risk for anaphylaxis due to excessive mast cell mediator release that can occur during anesthesia, administration of radiographic contrast media or after hymenoptera stings.

Beside the symptomatic treatment of acute and chronic mast cell-mediator release, and the reduction of the local or systemic mast cell burden, a rational management approach in mastocytosis must include a careful counseling of patients (parents in pediatric cases) and care providers, and avoidance of factors triggering acute mediator release.

This protocol forms a practical guideline for the management of patients with mastocytosis. It includes global preventive measures and measures in specific contexts: local and general anesthesia, administration of radiographic contrast media, and hymenoptera stings.

As there are many anaphylaxis triggers in patients with mastocytosis, it is important to have a protocol with guidelines for physicians who are involved in these patients care.

**KEY-WORDS** - Mastocytosis; Anaphylaxis; Anesthesia; Radiographic contrast media; Hymenoptera stings.

# Artigo Original

## Correspondência:

Dr.ª Joana Devesa Parente  
Avenida Bernardo Santareno  
Apartado 115  
2000-153 Santarém  
Tel: 243300231  
Fax: 243370220  
E-mail: parentejoana81@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

As mastocitoses são um grupo raro e heterogéneo de doenças hematopoiéticas caracterizadas por uma acumulação anormal de mastócitos em um ou mais órgãos, tais como pele, medula óssea, osso, tubo digestivo, fígado, baço<sup>1-3</sup>.

Existem picos de incidência na 1ª década de vida e entre a 4ª e 5ª década<sup>4</sup>.

A pele é o órgão mais frequentemente envolvido, em cerca de 100% das formas pediátricas e 85% das formas sistémicas<sup>4</sup>.

Existem várias formas de mastocitose diferenciadas pela idade de início (pediátrica versus adulto), localização (cutânea versus sistémica) ou carácter da doença (indolente versus agressiva)<sup>2,5</sup>.

Uma nova classificação foi proposta em 2001 pela *World Health Organization* (WHO) sendo aceites actualmente formas de mastocitose cutânea (urticária pigmentosa, mastocitose cutânea difusa, mastocitoma cutâneo), de mastocitose sistémica e neoplasias mastocitárias extra-cutâneas<sup>6,7</sup>.

Os grânulos intracitoplasmáticos dos mastócitos contêm citocinas e mediadores vasoactivos cuja libertação pode ser estimulada directamente (ex: estímulos físicos, fármacos, stress) ou por ligação a receptores de IgE (ex: alérgenos)<sup>8</sup>. Estes mediadores incluem histamina, proteases (triptase, quimase, carboxipeptidase) e mediadores derivados dos lípidos (prostaglandina D2, leucotrienos)<sup>9</sup>.

As manifestações clínicas na mastocitose resultam da libertação aguda ou crónica dos mediadores químicos e/ou da infiltração dos tecidos, não existindo sempre uma relação directa entre estas e a massa mastocitária<sup>3,4</sup>. Os sintomas têm gravidade variável podendo ser ligeiros, graves ou até *life-threatening*<sup>7</sup>.

As manifestações cutâneas são variáveis podendo existir *flushing*, prurido, urticária, bolhas<sup>8,3</sup>.

Entre as manifestações sistémicas destacam-se diarreia, dor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, dor óssea<sup>4,9</sup>.

Todos os doentes com qualquer tipo de mastocitose (cutânea ou sistémica) podem apresentar hipotensão, taquicardia ou síncope<sup>8,9</sup>.

A libertação dos mediadores mastocitários pode originar também anafilaxia, sendo a sua incidência maior que na população geral<sup>10</sup>.

Picadas de insectos (himenópteros), alimentos e fármacos constituem causas de anafilaxia em doentes com mastocitose<sup>10</sup> sendo que todos os doentes com mastocitose cutânea e/ou sistémica apresentam maior risco de reacções anafilácticas quando comparados com a população geral<sup>5</sup>.

Assim, na abordagem dos doentes com mastocitose, consideram-se medidas fundamentais<sup>2-4</sup>:

1. Aconselhamento de doentes (pais em casos pediátricos) e prestadores de cuidados de saúde;
2. Elicção de factores desencadeantes de libertação de mediadores mastocitários;
3. Tratamento sintomático de manifestações relacionadas com libertação aguda e crónica de mediadores;
4. Redução da massa mastocitária local e sistémica.

O protocolo proposto em seguida aborda os dois primeiros pontos anteriormente mencionados, que se prendem com medidas gerais preventivas, assim como medidas de prevenção em contextos específicos com risco acrescido de anafilaxia nestes doentes, nomeadamente administração de anestesia local e geral, realização de exames radiológicos com contraste e picadas de insectos.

## PROTOCOLO

Nas medidas preventivas em doentes com mastocitose incluem-se medidas gerais e medidas em contextos específicos com risco acrescido de anafilaxia (Quadro I).

### Quadro I

#### RESUMO DO PROTOCOLO

##### Medidas Gerais

1. Aconselhamento de doentes (pais em casos pediátricos) e prestadores de cuidados de saúde
2. Evição de factores desencadeantes de libertação de mediadores mastocitários

##### Medidas Específicas em:

3. Anestesia local e geral
4. Exames radiológicos com contraste
5. Picadas de insectos

### 1. Aconselhamento de doentes (pais em casos pediátricos) e prestadores de cuidados de saúde

Em primeiro lugar, os doentes, os pais, no caso de crianças, e os prestadores de cuidados de saúde devem ser aconselhados e informados acerca da doença, dos potenciais factores desencadeantes de sintomas e situações de risco, conforme descrito no Quadro II.

### Quadro II

#### ACONSELHAMENTO DE DOENTES (PAIS EM CASOS PEDIÁTRICOS) E PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE

- ✓ Informação completa aos doentes e pais sobre a doença, incluindo guidelines para evicção de factores desencadeantes, e riscos associados à libertação de mediadores mastocitários
- ✓ A informação aos médicos e a outros prestadores de cuidados de saúde deve incluir adicionalmente informação específica no contexto de anestesia geral e local, realização de exames radiológicos com contraste e noutras situações específicas, como por exemplo, picadas de insectos.
- Os doentes devem ser portadores de documento identificador com o diagnóstico.

### 2. Evição de factores desencadeantes de libertação de mediadores mastocitários

Uma medida muito importante na abordagem dos doentes com mastocitose é a evicção de potenciais

factores desencadeantes de libertação dos mediadores mastocitários (Quadro III), tais como agentes físicos, fármacos, factores emocionais, alimentos<sup>1,3,4</sup>. Neste âmbito é fundamental uma história clínica cuidadosa para identificação de reacções adversas prévias<sup>3</sup>.

Qualquer fármaco introduzido de novo deve ser administrado gradualmente, sob vigilância e com pré-medicação com anti-histamínicos<sup>3</sup>.

### Quadro III

#### POTENCIAIS FACTORES DESENCADEANTES DE LIBERTAÇÃO DE MEDIADORES MASTOCITÁRIOS

*Adaptado de Carvalho S et al<sup>1</sup>*

##### Agentes Físicos

- Exercício
- Calor, banhos quentes
- Exposição ao frio
- Pressão, fricção das lesões cutâneas, fricção vigorosa da pele
- Ingestão de bebidas quentes

##### Fármacos

- Ácido acetilsalicílico
- AINE: ibuprofeno, diclofenac, indometacina
- Codeína, morfina, buprenorfina, dolantina, petidina
- Álcool
- Relaxantes musculares
- Opiáceos
- Polimixina B, quinino
- Procaína, prilocaína, cloroprocaína
- Contrastes de exames radiológicos

##### Factores Emocionais

- Stress, ansiedade

##### Alimentos

- Chocolate, morangos, bananas, frutos secos, queijo, conservas, mariscos

### 3. Anestesia local e geral

#### 3.1 Anestesia local

Sendo alguns anestésicos locais e gerais e outros fármacos utilizados neste contexto, potenciais libertadores de mediadores mastocitários, são necessários cuidados acrescidos na realização destes procedimentos.

Em todo o tipo de anestesia local e regional, desde biopsia cutânea a bloqueio epidural, raquianestesia ou bloqueio de plexos, devem ser evitados anestésicos com grupo éster, sendo utilizados com segurança anestésicos do tipo amida<sup>1,11</sup> (Quadros IV e V).

# Artigo Original

**Quadro IV**

## ANESTÉSICOS LOCAIS SEGUROS

### Anestésicos Tipo Amida

- Bupivacaína
- Lidocaína
- Mepivacaína

**Quadro V**

## ANESTÉSICOS LOCAIS CONTRA-INDICADOS

### Anestésicos com Grupo Éster

- Procaína
- Prilocaína
- Cloroprocaína
- Pentocaína

### 3.2 Anestesia geral

A anestesia geral é um procedimento de risco nos doentes com mastocitose pois foram descritas complicações graves tais como choque anafilático, colapso vascular e alterações da coagulação<sup>4</sup>, apesar da sua incidência apresentar grande variabilidade nestes doentes.

Neste contexto as precauções devem ser extremas principalmente em doentes com história anterior de reacções adversas. Deve ser dada especial atenção à posição do doente e protecção dos pontos de pressão, pois a pressão mecânica pode desencadear o aparecimento de bolhas<sup>5,12</sup>. É também importante evitar hipotermia e hipertermia pois as variações térmicas podem também desencadear a desgranulação mastocitária<sup>12</sup>. A triptase sérica, reveladora da massa mastocitária, deverá ser doseada no período pré-operatório como valor de referência, pois a sua elevação pode auxiliar no diagnóstico de reacções adversas durante e anestesia<sup>2,5</sup>.

É fundamental a administração de ansiolíticos para diminuir a ansiedade, assim como pré-medicação com corticoterapia, anti-histamínicos e inibidores da desgranulação dos mastócitos, de forma a evitar a ocorrência de reacções adversas.

No Quadro VI encontra-se discriminado o protocolo a utilizar no contexto de anestesia geral.

Na indução anestésica poderão ser utilizados etomidato e propofol, vecurónio e pancurónio como relaxantes musculares, pois não são libertadores de histamina, e na fase de manutenção é segura a utilização de inalatórios fluorados<sup>1,4,11,12</sup>. Salienta-se neste âmbito a extrema importância de uma cooperação estreita entre anesthesiologistas, cirurgiões e intensivistas na abordagem destes doentes.

**Quadro VI**

## PROTOCOLO NO CONTEXTO DE ANESTESIA GERAL

### Preparação Geral

- Prednisolona 50 mg (1 mg/kg) po (8 horas antes e 1 hora antes da anestesia)
- Clemastina 2 mg ev (1 hora antes da anestesia)
- Ranitidina 100 mg (2 mg/kg) ev diluídos em 50 ml de SF (1 hora antes da anestesia)
- Montelucaste sódico 10 mg po (24 horas antes e 1 hora antes da anestesia)

### Pré-Medicação

- Ansiolíticos (ex: diazepam, midazolam)

### Indução

- Etomidato (0,3 mg/kg de peso)
- Propofol

### Relaxante Muscular

- Vecurónio (0,1 mg/kg de peso)
- Pancurónio

### Manutenção

- Desflurano, enflurano, isoflurano, halotano

Determinados fármacos não devem ser utilizados nos doentes com mastocitose pois podem activar directa ou indirectamente os mastócitos (Quadro VII). Neste grupo incluem-se opióides, morfina e seus derivados, alguns relaxantes musculares, anestésicos voláteis, hipnóticos sedativos e codeína<sup>5</sup>. Os  $\beta$ -bloqueantes estão contra-indicados pois interferem com a epinefrina<sup>3</sup>, assim como os colóides que têm potencial libertador de histamina podendo causar reacções anafiláticas<sup>13</sup>. Os anti-inflamatórios não esteróides estão contra-indicados de forma relativa, podendo ser introduzidos, quando estritamente necessários e na ausência de reacção adversa anterior, em doses baixas e sob vigilância<sup>11</sup>.

**Quadro VII**

## FÁRMACOS CONTRA-INDICADOS NOS DOENTES COM MASTOCITOSE

- Morfina, codeína
- Atracurónio, mivacurónio
- Dolantina
- Colóides
- $\beta$ -adrenérgicos
- $\alpha$ -adrenérgicos
- Antagonistas dos receptores colinérgicos

A analgesia pós-operatória poderá ser seguramente efectuada com paracetamol, assim como a administração de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, estando contra-indicada a terapêutica com vancomicina<sup>12</sup>.

#### 4. Exames radiológicos com contraste

Tanto a experiência clínica, como os estudos *in vitro*, demonstram que a maior parte dos meios de contraste utilizados em estudos radiológicos podem produzir, por diversos mecanismos, libertação de mediadores mastocitários. Assim, sempre que possível, devem evitar-se estes procedimentos. Se for imprescindível a sua realização, devem ser administrados produtos de contraste com baixo peso molecular, que possuem uma menor capacidade de desgranulação dos mastócitos<sup>13</sup>. Em todos os casos deverão ser administrados preventivamente os fármacos expostos no Quadro VIII<sup>11,13</sup>, devendo estas intervenções submetidas sob vigilância e monitorização adequada.

**Quadro VIII**

PROTOCOLO NA REALIZAÇÃO DE EXAMES RADIOLÓGICOS COM CONTRASTE	
<b>13 Horas antes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prednisolona 0,5 mg/kg mg po</li> <li>▪ Cetirizina 10 mg po (&lt; 5 anos: 2,5 mg po)</li> <li>▪ Ranitidina 150 mg po (crianças: 2 mg/kg po)</li> </ul>	
<b>7 Horas antes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prednisolona 0,5 mg/kg mg po</li> </ul>	
<b>3 Horas antes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prednisolona 0,5 mg/kg mg po</li> <li>▪ Cetirizina 10 mg po (&lt; 5 anos: 2,5 mg po)</li> <li>▪ Ranitidina 150 mg po (crianças: 2 mg/kg po)</li> </ul>	

#### 5. Picadas de insectos (abelhas, vespas)

A alergia ao veneno de himenópteros é uma reacção mediada por IgE. As suas manifestações clínicas, resultantes da desgranulação de mastócitos e basófilos, variam desde reacções no local da picada até anafilaxia<sup>14</sup>.

A associação entre mastocitose e anafilaxia por picada de insectos tem sido motivo de diversos estudos nos últimos anos<sup>4</sup>, estando a sua incidência aumentada nestes doentes, em comparação com a população em geral<sup>14</sup>. Numa percentagem variável destes doentes existe elevação da triptase sérica justificando o interesse da sua determinação<sup>4</sup>. A sensibilização aos himenópteros mediada por IgE pode ser diagnosticada por testes

cutâneos e doseamento sérico de IgE específica para veneno<sup>4,14</sup>.

Estes doentes devem utilizar repelentes e vestuário de protecção e ser portadores de canetas auto-injectáveis de epinefrina e ser instruídos a administrá-las, os próprios ou os pais, no caso das crianças, assim como de corticoterapia e terapêutica anti-histamínica oral<sup>4,11,14</sup> (Quadro IX). A utilização de imunoterapia nos doentes com mastocitose e sensibilidade comprovada ao veneno de himenópteros é um tema que permanece em debate existindo alguns estudos com resultados favoráveis<sup>4,14</sup>.

**Quadro IX**

#### PROTOCOLO NO CONTEXTO DE PICADAS DE INSECTOS

- Epinefrina (auto-injectável, 2 seringas pré-recarregadas de 0,3 ml)
- Anti-histamínicos H1 (cetirizina 10mg p.os, hidroxizina 25mg p.os) e H2 (ranitidina 300mg p.os)
- Prednisolona 1 mg/kg p.os

#### 6. Anafilaxia

O risco cumulativo de anafilaxia é maior nos doentes com mastocitose sistémica mas também pode ocorrer em doentes com mastocitose cutânea. Os principais factores desencadeantes de reacções anafiláticas são picadas de insectos, alimentos e fármacos<sup>10</sup>. Dada a maior incidência desta complicação grave nestes doentes, é fundamental o ensino de auto-administração de epinefrina, assim como a administração de terapêutica anti-histamínica e corticoterapia, se estiverem presentes sintomas ligeiros, e terapêutica adequada na presença de hipotensão ou choque anafilático (Quadro X).

**Quadro X**

#### FÁRMACOS A ADMINISTRAR NO CONTEXTO DE ANAFILAXIA

- Cetirizina 10mg p.os, hidroxizina 25mg p.os
- Prednisolona 50mg p.os
- Ranitidina 300mg p.os
- Epinefrina (auto-injectável, 2 seringas pré-recarregadas de 0,3ml)
- **Choque anafilático:** Epinefrina 1:1000 0,01 ml/kg im ou 1:10000 0,1 ml/kg ev, Clemastina 0,05mg/kg ev, prednisolona 1mg/kg im ou ev
- **Hipotensão grave:** Fluidoterapia (não colóides) 20ml/kg em bólus, Epinefrina 0,01 a 0,1 ml/kg, Dopamina / Dobutamina 5-20mg/kg/min

# Artigo Original

## CONCLUSÃO

Existindo diversos agentes capazes de provocar reacções anafiláticas e outras complicações graves nos doentes com mastocitose, é indispensável o conhecimento destas medidas preventivas.

Este facto justifica a proposta de elaboração deste protocolo, servindo como apoio para os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados a estes doentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carvalho S, Machado S, Hernandez T, Cleto E, Lima M, Coimbra E, Selores M: Mastocitose cutânea difusa – que abordagem? A propósito de um caso clínico. *Revista Nascer e Crescer* XIII(1): 39-45 (2004).
2. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe DD: Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 81(12): 677-90 (2002).
3. Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz L: Current Options in the Treatment of Mast Cell Mediator-Related Symptoms in Mastocytosis. *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 5: 61-77 (2006).
4. De la Hoz B, González de Olano D, Alvarez I, Sánchez L, Núñez R, Sánchez I, Escribano L: Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis. *An Sist Sanit Navar* 31(1): 11-32 (2008).
5. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z: Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg* 107(2): 422-7 (2008).
6. Horny HP, Sotlar K, Valent P: Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 74: 121-32 (2007).
7. Valent P, Akin C, Sperr WR, Mayerhofer M, Födinger M, Fritsche-Polanz R, Sotlar K, Escribano L, Arock M, Horny HP, Metcalfe DD: Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 46(1): 35-48 (2005).
8. Ahmad N, Evans P, Lloyd-Thomas AR: Anaesthesia in children with mastocytosis – a case based review. *Paediatr Anaesth* 19(2): 97-107 (2009).
9. Akin C: Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep* 10(1): 34-8 (2010).
10. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J: Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 63(2): 226-32 (2008).
11. Heide R, Beishuizen A, De Groot H, Den Hollander JC, Van Doormaal JJ, De Monchy JG, Pasmans SG, Van Gysel D, Oranje AP, Dutch National Mastocytosis Work Group: Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 25(4): 493-500 (2008).
12. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazalaà JB, Carli P, Lortholary O, Hermine O: Mastocytosis and anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 28(1): 61-73 (2009).
13. Escribano L, Twose I, Muñoz, L: Las mastocitosis – protocolos específicos para situaciones de riesgo. Centro de estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha, Red Española de Mastocitosis, Hospital Virgen del Valle Complejo Hospitalario de Toledo Servicio de Salud de Castilla la Mancha.
14. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U: Mastocytosis and insect venom allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 10: 347-53 (2010).