

Anafilaxia a clorohexidina – Uma complicação incomum após algaliação

Chlorhexidine anaphylaxis – A complication after urinary catheterization

Data de receção / Received in: 12/04/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 02/11/2022

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (1): 65-70

Inês Falcão¹ , Maria Luís Marques² , Helena Falcão¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal

² Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

Contribuição dos autores: Inês Falcão: Redação do rascunho original, redação – revisão e edição, visualização, conceptualização; Maria Luís Marques: Investigação, metodologia, conceptualização, redação – revisão e edição; Helena Falcão: Recursos, supervisão, validação, redação – revisão e edição.

RESUMO

A clorohexidina (CHX) é um antisséptico com amplo espectro de atividade antibacteriana e antifúngica e por isso um dos mais utilizados nos cuidados de saúde e na comunidade. A verdadeira incidência de hipersensibilidade à CHX permanece desconhecida; vários estudos indicam uma incidência que varia de 5,5 a 8,8% em doentes com reação perioperatória, porém dados recentes apontam para uma tendência crescente. Os autores reportam o caso clínico de uma anafilaxia perioperatória num homem de 76 anos após algaliação com um cateter urinário de látex e um lubrificante anestésico contendo CHX. Após estudo em consulta de Imunoalergologia, recorrendo a testes *in vivo* e *in vitro*, foi diagnosticado com alergia à CHX. O objetivo deste caso clínico é alertar a comunidade médico-cirúrgica para a ubiquidade deste antisséptico e como por vezes é um alergénio esquecido e oculto em diversos produtos de uso perioperatório e deve fazer parte da investigação dos casos de anafilaxia neste contexto.

Palavras-chave: Alergia, anafilaxia, antisséptico, clorohexidina, hipersensibilidade.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.03.105>

ABSTRACT

Chlorhexidine (CHX) is an antiseptic with a broad spectrum antibacterial and antifungal activity, having become ubiquitous in healthcare and in the community. The true incidence of CHX hypersensitivity remains unknown, several studies indicate to an incidence between 5,5 to 8,8%. However, recent data point to a growing trend. The authors report the case of a 76-year-old man who, after catheterization with a latex urinary catheter and a lubricant containing CHX, developed anaphylaxis. After evaluation in Immunoallergology consultation, using in vivo and in vitro tests, he was diagnosed with CHX allergy. The objective of this clinical case is to alert the healthcare community to the ubiquity of this antiseptic and how it is sometimes a forgotten and hidden allergen in several peri and postoperative products and therefore should be part of the investigation of anaphylaxis cases in this context.

Key-words: Allergy, anaphylaxis, antiseptic, chlorhexidine, hypersensitivity.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Alorohexidina (CHX) é uma bisbiguanida com ação antisséptica com amplo espectro de atividade antibacteriana e antifúngica, com efeito persistente na pele e mucosas e por isso é um dos mais utilizados nos cuidados de saúde e na comunidade, pois é considerado o antisséptico de primeira linha pela *World Health Organization* (WHO) desde 1979 (1).

Na comunidade, a CHX é encontrada em muitos produtos comercialmente disponíveis, como elixires bucais, pastas de dente, emplastos, curativos, pomadas, supositórios, soluções desinfetantes e cremes antissépticos. Em meio hospitalar é o principal antisséptico tópico, existe impregnada em cateteres venosos centrais (CVC) e outros dispositivos médicos, bem como na composição de lubrificantes (2).

A verdadeira incidência de hipersensibilidade tipo I (Imunoglobulina E (IgE) mediadas) à CHX permanece desconhecida, porém dados recentes apontam para uma tendência crescente (2). Vários estudos indicam uma incidência que varia de 5,5 a 8,8% (3). As reações alérgicas

mais comuns são reações tardias (hipersensibilidade tipo IV) mediadas por células T, que ocorrem frequentemente após a exposição tópica e manifestam-se sob a forma de dermatite de contacto (4).

As reações de hipersensibilidade tipo I foram menos reportadas, caracterizam-se fisiologicamente pela ativação e desgranulação basofílica e mastocitária, que conduz à libertação de mediadores vasoativos que podem desencadear reações com espectro de gravidade variável, desde quadros ligeiros de urticária até choque anafilático (1).

As exposições mucosas e parentéricas são fatores de risco para reações de hipersensibilidade sistémicas graves (5), assim, a utilização de cateteres urinários com lubrificantes (44%), CVC (35%) e antissépticos tópicos (16%) surgem como os eventos mais frequentemente implicados (5).

O diagnóstico é feito pela história clínica, com recurso a testes *in vivo* (testes cutâneos pelo método *prick* (TCP), e intradérmicos com a CHX) e/ou *in vitro* (doseamento de IgE específica e, quando disponível, poderá ser complementado com teste de ativação de basófilos (BAT)) (1,6,7).

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso clínico de um homem de 74 anos, com hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo 2 como doenças conhecidas, medicado com ramipril 5 mg, metformina 1000 mg e sitagliptina 50 mg e antecedentes cirúrgicos de herniorrafia inguinal e colecistectomia. Negava antecedentes do foro imunoalergológico.

Após o diagnóstico imagiológico de uma fístula arteriovenosa dural da ráquis foi submetido a uma embolização de território arterial. Neste procedimento foram administrados os seguintes fármacos: remifentanil 1 mcg/kg/min, lidocaína 1,5 mg/kg, propofol 2,5 mg/kg, rocurónio 0,6 mg/kg, escopolamina 20 mg, enoxaparina 40 mg, dexametasona 10 mg, ondansetron 4 mg, sugamadex 16 mg/kg; contraste Iopromida (Ultravist) 370 mg, 100 ml. O procedimento foi realizado com um microcateter Magic® 1.2F e microguia Hybrid® 0.07. Foi cateterizada a artéria aferente e, após progressão até ao nível de L3, foi injetada cola de fibrina (diluição 1:3), que permitiu preencher o ponto de fístula e a porção mais proximal da veia de drenagem. O procedimento decorreu sem intercorrências. O desinfetante cutâneo utilizado foi a iodopovidona a 10%.

Cerca de 12 horas após o procedimento, procedeu-se a algaliação pós-cirúrgica por queixas de dificuldade na micção espontânea. Foi utilizada uma algália de látex e Cathejell® (composição: 20 mg de cloridrato de lidocaína e 0,5 mg de dicloridrato de CHX) para anestesia/lubrificação. Aproximadamente 10 minutos após colocação da algália e Cathejell® foi documentado o aparecimento de um exantema maculopapular pruriginoso disperso pelo tronco, membros superiores e inferiores, edema dos lábios e periorbitário, dispneia moderada, cianose labial, com utilização de músculo intercostais e supraesternais e hipoxemia de 88%.

Foi administrada de imediato clemastina 0,025 mg/kg/dose endovenosa (ev), ranitidina 0,5 mg/kg/dose ev, hidrocortisona 250 mg ev, adrenalina 0.5 ml (1:1000/ 1 mg/mL) intramuscular e oxigenoterapia a 2l/min por cânula

nasal, com melhoria sintomática em menos de 1 hora, tendo-se mantido sempre hemodinamicamente estável.

Fez colheita seriada de triptase: no momento da reação (9,3 µg/L); 2 horas após (24,08 µg/L); 24 horas após (4,33 µg/L).

Foi encaminhado para consulta de Imunoalergologia por suspeita de anafilaxia perioperatória, onde realizou TCP ao látex, lidocaína (20 mg/ml), iopromida (370 mg/ml), iodopovidona (100 mg/ml), ondansetron (2 mg/ml), dexametasona (5mg/ml), ramifentanil (0,05 mg/ml), rocurónio (10 mg/ml), propofol (10 mg/ml), escopolamina (20mg/ml), que foram negativos e à CHX a 2%, que foi negativo, porém com surgimento de eritema com diâmetro médio de 7 mm (Figura 1). Doseamento de IgE total: 752 KU/L; IgE CHX: 1,12 kUA/L; IgE óxido de etileno: 0,01 kUA/L; IgE látex 0,01 kUA/L.

Foram realizados testes cutâneos intradérmicos, que foram positivos para a solução alcoólica corada de CHX a 2% na diluição de 1/10 000 000 (8), com aumento do diâmetro médio da pápula de 5 para 9 mm (critério para positividade: aumento do diâmetro médio da pápula ≥ 3mm) na leitura aos 20 minutos (Figura 1) e negativos para lidocaína (20 mg/ml) na diluição de 1/10, iopromida (370 mg/ml) na diluição de 1/10, iodopovidona (100 mg/ml) na diluição de 1/10 000, ondansetron (2 mg/ml) na diluição de 1/100, dexametasona (5mg/ml) na diluição de 1/100-1/10, ramifentanil (0,05 mg/ml) na diluição de 1/10, rocurónio (10 mg/ml) na diluição de 1/100, propofol (10 mg/ml) na diluição de 1/10 e escopolamina (20mg/ml) 1/1000-1/10 (8).

Foi realizado BAT para a CHX e para o látex, que revelou um aumento na expressão de CD63 nos basófilos após estimulação com CHX. Foi utilizado o digluconato de cloroheixidina a 20% (1062 mg/mL) a 0,05%, 0,005%, 0,005% e 0,00005%. A população de basófilos foi identificada como células HLA-DR-CD123+ CD203c+ e a ativação pela expressão de CD63. O BAT foi positivo em 0,005%, 0,0005% e 0,00005% com ativação de 9,4%, 10,7% e 19,7% e índice de estimulação de 6,71, 7,64 e 14,07, respetivamente.



Figura 1. Testes cutâneos *prick* e intradérmicos com a clorexidina (Foto autorizada pelo doente)

Não foi detetado aumento da ativação dos basófilos após estimulação com látex.

Portanto, o diagnóstico de hipersensibilidade grave à CHX foi confirmado. O doente foi alertado para evitar todos os produtos contendo este alérgeno e foi prescrita medicação de recurso, nomeadamente bilastina 20 mg, prednisolona 20 mg e caneta de adrenalina auto-injetora 0,3 mg.

DISCUSSÃO

A CHX é um antisséptico ubiqüitário, utilizado de forma generalizada nos mais variados setores da saúde e mesmo pela população geral. Contudo, excecionalmente são descritos casos de hipersensibilidade IgE mediada à

CHX (9,10). O primeiro caso de anafilaxia reportado foi em 1984 no Japão, sendo até 2014 descritos mais 36 casos de anafilaxia perioperatório à CHX (11).

A maioria das reações descritas ocorreu após a aplicação de CHX em tecido cutâneo danificado (feridas, queimaduras, incisões cirúrgicas), nas mucosas (urogenital, conjuntiva ocular e nasal) ou após a inserção de dispositivos médicos impregnados com CHX (12). Uma revisão à anafilaxia induzida por CHX em doentes cirúrgicos por Sharp *et al.* (Austrália, 2016) (11) incluiu um total de 68 reações anafiláticas, demonstrando que os casos mais frequentes ocorrem com a CHX presente no lubrificante do cateter urinário ($n = 30$ [44,12%]), seguindo-se os de CHX no CVC ($n=24$ [35,29%]) e em soluções tópicas ($n=11$ [16,18%]).

Raramente os doentes apresentam história prévia de atopia, como demonstra um estudo português de 2019, após a revisão de 24 casos entre 2014 e 2018, demonstrando ainda ser mais frequente no sexo masculino (83%)(4).

A apresentação clínica é variável, a maioria das vezes sob a forma de uma erupção eritematosa/urticárfome no momento da reação e hipotensão. O broncoespasmo é raramente relatado (4). Apesar de muito raros, existem casos descritos de paragem cardiorrespiratória.

O facto de uma grande quantidade de produtos estarem mal rotulados e não referirem a presença de CHX resulta em exposições inadvertidas, o que pode originar que os doentes apresentem mais do que uma reação alérgica antes do diagnóstico, aumentando o risco de anafilaxia grave.

No caso do doente descrito, do sexo masculino, a reação anafilática ocorreu após a utilização de CHX no lubrificante do cateter urinário. Não havia história prévia de reação mucocutânea, mas já tinha sido exposto a este antisséptico em cirurgias prévias.

Perante um doente com suspeita de reação de hipersensibilidade no perioperatórios, além dos agentes tipicamente implicados (antibióticos, anestésicos locais/gerais, miorrelaxantes, látex), também os desinfetantes deverão ser tidos em conta no estudo, pelo que a inclu-

são destes produtos no relato cirúrgico/anestésico é determinante. A identificação do agente causal terá implicações em futuras abordagens, neste caso específico, pela necessidade de se utilizar material médico sem CHX, de forma a permitir o tratamento destes doentes de forma segura.

Perante a suspeita de hipersensibilidade à CHX o doente deve ser encaminhado para uma consulta de Imunoalergologia para que seja possível proceder a um correto diagnóstico. Utilizando testes cutâneos por picada e intradérmicos, que apresentam, respetivamente, sensibilidade de 95%, 68% e especificidade de 97% e 100%. A IgE específica geralmente aumenta na maioria dos doentes no momento da reação. Se negativa, deve ser repetido o teste entre 1 a 4 meses após o evento (13).

O BAT apenas está disponível em alguns centros especializados e requer uma amostra de sangue fresca (colheita realizada em menos de 24h). Apresenta uma sensibilidade de 50% e especificidade de até 99%. Este teste é geralmente usado para confirmar o diagnóstico após outros testes apresentarem resultados ambíguos (13). Há uma série de fatores que podem afetar as curvas de dose-resposta dos marcadores de ativação de superfície de basófilos, como afinidade do antígeno para a IgE, diversidade de epitopos do anticorpo IgE, densidade da IgE específica de epitopo na superfície celular e características intrínsecas do próprio basófilo. A combinação desses fatores determina a concentração ideal de alérgenos para ativação de basófilos, que varia significativamente entre indivíduos e entre diferentes alérgenos no mesmo indivíduo. Portanto, é preferível incluir uma ampla gama de concentrações de alérgenos para melhor apreciar o efeito do alérgeno na resposta dos basófilos, uma vez que esta não é apenas dependente da dose, como se verifica neste caso (14).

O teste de provocação é considerado o *gold-standard* para diagnóstico, mas é contraindicado em doentes com reações graves prévias ou anafilaxia, e não existe até à data publicado nenhum protocolo-padrão para o teste de provocação com CHX (13).

Salienta-se a importância de os hospitais estarem preparados para o aumento da incidência de alergia à CHX e terem protocolos apropriados que promovam a abordagem multidisciplinar entre imunoalergologista, anestesista, cirurgião, urologista, entre outras especialidades, e equipa de enfermagem.

CONCLUSÕES

Os autores apresentam o caso clínico de uma anafilaxia à CHX para alertar a comunidade médica e promover a consciencialização sobre esta causa cada vez mais comum, mas muitas vezes esquecida, de alergia. Devido ao seu grande uso como desinfetante, a CHX é um dos alérgenos ocultos mais importantes, provavelmente subestimando-se a verdadeira incidência de anafilaxia. A subavaliação de reações anteriores à CHX aumenta o risco de um desfecho fatal para reexposições futuras em procedimentos médico-cirúrgicos.

Um encaminhamento imediato para uma consulta especializada e um estudo detalhado de alergia é crucial. A história pormenorizada e os testes diagnósticos permitem confirmar o diagnóstico de alergia à CHX.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Inês Falcão  0000-0002-4783-2539

Maria Luís Marques  0000-0003-2241-7889

Helena Falcão  0000-0002-4503-4138

Autora correspondente:

Inês Falcão

Serviço de Imunoalergologia,

Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal

E-mail: inesffalcao@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Opstrup MS, Jemec GBE, Garvey LH. Chlorhexidine allergy: On the rise and often overlooked. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19 (5): 23. doi: 10.1007/s11882-019-0858-2.
2. Nakonechna A, Dore P, Dixon T, Khan S, Deacock S, Holding S *et al.* Immediate hypersensitivity to chlorhexidine is increasingly recognised in the United Kingdom. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42(1): 44-9. doi: 10.1016/j.aller.2012.08.001.
3. Sharp G, Green S, Rose M. Chlorhexidine-induced anaphylaxis in surgical patients: A review of the literature. *ANZ J Surg* 2016; 86(4): 237-43. doi: 10.1111/ans.13269.
4. Fernandes M, Lourenço T, Lopes A, Spínola Santos A, Pereira Santos MC, Pereira Barbosa M. *Asia Pac Allergy* 2019;9(4):e29. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2019.9.e29>.
5. Mueller-Wirth N, Buenter A, Jörg L, Ebo DG, Glatz M, Fernando SL, *et al.* IgE-mediated chlorhexidine allergy: Cross-reactivity with other biguanide disinfectants. *Allergy*. 2020; 75 (12): 3237-3247. doi: 10.1111/all.14497.
6. Ebo DG, Bridts CH, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis from chlorhexidine: diagnostic possibilities. *Contact Dermatitis*. 2006; 55 (5): 301-2. doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.00924.x.
7. Opstrup MS, Malling HJ, Krøigaard M, Mosbech H, Skov PS, Poulsen LK, *et al.* Standardized testing with chlorhexidine in peri-operative allergy: A large single-centre evaluation. *Allergy*. 2014; 69 (10): 1390-6. doi: 10.1111/all.12466.
8. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, *et al.* ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12.
9. Odedra KM, Farooque S. Chlorhexidine: An unrecognised cause of anaphylaxis. *Postgrad Med J* 2014;90:709-14.
10. Toletone A, Dini G, Massa E, Bragazzi NL, Pignatti P, Voltolini S, Durando P. Chlorhexidine-induced anaphylaxis occurring in the workplace in a health-care worker: Case report and review of the literature. *Med Lav* 2018;109:68-76.
11. Sharp G, Green S, Rose M. Chlorhexidine-induced anaphylaxis in surgical patients: A review of the literature. *ANZ J Surg* 2016;86:237-43.
12. Pemberton MN. Allergy to chlorhexidine. *Dent Update* 2016;43:272-4.
13. Chiewchalersri C, Sompornrattanaphan M, Wongsas C, Thongn-garm T. Chlorhexidine allergy: Current challenges and future prospects. *J Asthma Allergy* 2020;9; 13:127-33. doi: 10.2147/JAA.S207980.
14. Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy* 2021;76(8):2420-32. doi: 10.1111/all.14747.