

ESTUDOS CLÍNICOS

Efeitos antimicrobianos do fentanil e da bupivacaína: estudo *in vitro*



Sevgi Kesici ^{a,*}, Mehmet Demirci ^b e Ugur Kesici ^c

^a University of Health Sciences, Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

^b University of Beykent, Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Istanbul, Turkey

^c University of Beykent, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

Recebido em 24 de setembro de 2019; aceito em 17 de abril de 2020

Disponível na Internet em 7 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Antimicrobiano;
Bupivacaína;
Fentanil;
Anestesia regional;
Infecções

Resumo

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos antimicrobianos da bupivacaína e citrato de fentanil e revelar o impacto no potencial do efeito antimicrobiano no caso de uso combinado.

Desenho: Estudo prospectivo *in vitro*.

Local: Laboratório de Microbiologia Clínica da Universidade.

Medidas: Em nosso estudo, os efeitos antimicrobianos *in vitro* do citrato de fentanil na concentração de 0,05 mg.mL⁻¹ – Grupo F e da bupivacaína na concentração de 5 mg.mL⁻¹ – Grupo B foram testados em culturas de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (do inglês *American Type Culture Collection* 29213), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Candida albicans* ATCC 10231. As culturas de *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 e *Escherichia coli* ATCC 25922 foram semeadas em placas de ágar Mueller Hinton (Oxoid, Reino Unido), e a cultura de *Candida albicans* ATCC 10231 foi realizada em placa de ágar Sabouraud dextrose (Oxoid, Reino Unido) durante 18-24 horas a 37 °C.

Principais resultados: Com relação ao diâmetro da zona de inibição, os valores de *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *C. albicans* ATCC10231 obtidos após 12 e 24 horas de incubação foram significativamente maiores no Grupo F do que no Grupo B ($p < 0,001$). Os valores do diâmetro da zona de inibição das culturas de *E. coli* ATCC 25922 e *K. pneumoniae* ATCC 13883 obtidos após 12 e 24 horas de incubação foram significativamente maiores no Grupo B do que no Grupo F ($p < 0,001$, *E. coli* na 12^a hora $p = 0,005$)

Conclusões: A preferência atual e frequente pela adição de fentanil aos Anestésicos Locais (AL) para a realização de anestesia regional se deve sobretudo à possibilidade de redução da dose do anestésico local, a melhora na qualidade da analgesia e a satisfação do paciente. No © 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: md.kesici@myinet.com (S. Kesici).

KEYWORDS

Antimicrobial;
Bupivacaine;
Fentanyl;
Regional anesthesia;
Infections

Conclusões: pode-se pensar que esse fato contribua para aumento de complicação infecciosa. O citrato de fentanil usado em nosso estudo, contendo ácido clorídrico e hidróxido de sódio como agentes conservantes, ampliou o espectro de efeitos antimicrobianos dos AL, não teve efeito antagônico e demonstrou efeito antimicrobiano sinérgico contra a *E. coli*. Acreditamos que a adição de fentanil aos anestésicos locais traria importante contribuição na prevenção das crescentes complicações por infecção da anestesia regional.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antimicrobial effects of fentanyl and bupivacaine**Abstract**

Study objective: In this study, we aimed to compare the antimicrobial effects of bupivacaine and fentanyl citrate and to reveal the impact on antimicrobial effect potential in the case of combined use.

Design: In vitro prospective study.

Setting: University Clinical Microbiology Laboratory.

Measurements: In our study, in vitro antimicrobial effect of 0.05 mg.mL⁻¹ fentanyl citrate, 5 mg.mL⁻¹ bupivacaine were tested against *Staphylococcus aureus* American Type Culture Collection (ATCC) 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Candida albicans* ATCC 10231 as Group F (Fentanyl Citrate) and Group B (Bupivacaine), respectively. *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 and *Escherichia coli* ATCC 25922 were cultured onto Mueller Hinton agar (Oxoid, UK) plates and *Candida albicans* ATCC 10231 were cultured onto Sabouraud dextrose agar (Oxoid, UK) plates for 18-24 hours at 37 °C.

Main results: In terms of inhibition zone diameters, *S. Aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, and *C. albicans* ATCC10231 values obtained after 12 and 24 hours of incubation were significantly higher in Group F than Group B ($p < 0.001$). In terms of inhibition zone diameters, *E. coli* ATCC 25922, and *K. pneumomiae* ATCC 13883 values obtained after 12 and 24 hours of incubation were significantly higher in Group B than Group F ($p < 0.001$, *E. coli* 12th hour $p = 0.005$).

Conclusions: Addition of fentanyl to Local Anesthetics (LAs) is often preferred in regional anesthesia applications in today's practice owing especially to its effect on decreasing the local anesthetic dose and increasing analgesia quality and patient satisfaction. However, when the fact that fentanyl antagonized the antimicrobial effects of LAs in the studies is taken into account, it might be though that it contributes to an increase in infection complications. When the fact that fentanyl citrate, which was used in our study and included hydrochloric acid and sodium hydroxide as protective agents, broadened the antimicrobial effect spectrum of LAs, had no antagonistic effect and showed a synergistic antimicrobial effect against *E. Coli* is considered, we are of the opinion that the addition of fentanyl to LAs would contribute significantly in preventing the increasing regional anesthesia infection complications.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A bupivacaína é um Anestésico Local (AL) amplamente utilizado em anestesia peridural e anestesia local.^{1,2} O citrato de fentanil é amplamente utilizado em anestesia peridural. A adição de fentanil na anestesia peridural reduz a dose do AL e a dor.² A adição de citrato de fentanil ao AL aumenta complicações como náusea, vômito, prurido, sedação e depressão respiratória tardia.³ Além disso, favorece melhor analgesia pós-operatória e satisfação do paciente.² Portanto, a adição de citrato de fentanil aos AL é controversa. Atualmente, a utilização de anestesia regional está se tornando mais difundida, ao mesmo tempo em que a incidência de infecção relacionada à anestesia regional está

umentando.^{4,5} Por esse motivo, a utilização do potencial efeito antimicrobiano dos agentes anestésicos empregados em anestesia regional pode contribuir para diminuir a incidência de infecção. Embora existam na literatura muitos estudos que incluem resultados conflitantes inconsistentes quanto aos efeitos antimicrobianos de AL, há um número limitado de estudos sobre os efeitos antimicrobianos do citrato de fentanil. O número de estudos avaliando o efeito antimicrobiano da associação de fentanil com AL é muito pequeno.^{5,6}

Neste estudo, nosso objetivo foi comparar o efeito antimicrobiano da bupivacaína e do citrato de fentanil e expor o impacto no potencial efeito antimicrobiano do uso combinado das duas drogas.

Método

Determinação do efeito antimicrobiano *in vitro*

Em nosso estudo, o efeito antimicrobiano *in vitro* do citrato de fentanil (Grupo F) na apresentação contendo 0,05 mg.mL⁻¹ (Talinat, Vem, Istambul, Turquia) e da bupivacaína (Grupo B) na apresentação contendo 5 mg.mL⁻¹ de (Marcaine, AstraZeneca PLC, Inglaterra) foi testado em cultura de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (do inglês *American-Type Culture Collection – ATCC*), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Candida albicans* ATCC 10231. *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 e *Escherichia coli* ATCC 25922 foram cultivadas durante 18–24 horas a 37 °C em placas de ágar Mueller Hinton (Oxoid, Reino Unido), e a *Candida albicans* ATCC 10231 foi cultivada em placa de Sabouraud dextrose (Oxoid, Reino Unido). Colônias dessas placas foram suspensas em solução salina estéril, e para cada uma foi preparada uma suspensão com turbidez padrão de 0,5 McFarland (correspondente a 1,5 × 10⁸ UFC.mL⁻¹). Cada placa de ágar Mueller-Hinton e Sabouraud dextrose foi identificada (Oxoid, Reino Unido) e semeada uniformemente com um micro-organismo teste agitando-se um *swab* estéril na suspensão e espalhando-o na superfície da placa de cultura. A atividade antimicrobiana *in vitro* do citrato de fentanil a 0,05 mg.mL⁻¹ e da bupivacaína a 5 mg.mL⁻¹ foi avaliada pelo método de difusão em disco, utilizando-se a determinação de zona de inibição. Cada disco estéril (Merck, Alemanha) impregnado com bupivacaína e/ou fentanil foi colocado em ágar Mueller-Hinton e incubado por 24 horas a 37 °C. A zona de inibição foi medida na 12^a e na 24^a hora. Cada experimento foi realizado dez vezes.

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (MBC)

O método de microdiluição em caldo foi utilizado para determinar os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) no caldo de Mueller Hinton (Oxoid, Reino Unido), utilizando microplacas de 96 poços, de acordo com as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute*.⁷ Neste estudo, os agentes anestésicos foram preparados por diluição seriada 1:2 em caldo de Mueller Hinton e foram testadas as concentrações de 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156 e 0,078 mg.mL⁻¹ de fentanil e bupivacaína. Concentração apropriada do fármaco foi adicionada aos poços específicos nas microplacas de 96 poços que continham cultura de cada bactéria incubada durante a noite. Os testes foram realizados três vezes. As placas de micropoços foram incubadas a 37 °C em incubadora que mantinha constante agitação das microplacas. O OD600 (comprimento de onda de 600 nm) foi medido após incubação de 24 horas usando o espectrofotômetro Epoch (BioTek Inst. Inc. Vermont, EUA). Os poços sem agentes anestésicos foram utilizados como controle de crescimento e os poços somente com caldo de Mueller Hinton serviram como controle negativo. A porcentagem de células viáveis foi normalizada para 100% para o controle do crescimento.⁸

Para determinar a Concentração Bactericida Mínima (CBM), cada poço que não exibiu crescimento visível (viabilidade) após 18 horas foi testado quanto a organismos viáveis, submetendo-se à subcultura no ágar Mueller-Hinton amostras de 10 µl colhidas de cada poço. As placas foram incubadas a 37 °C para observar o crescimento de qualquer colônia após 24 horas.⁷

Determinação da interação medicamentosa via método de microdiluição em caldo

As combinações de citrato de Fentanil (F) e Bupivacaína (B) foram diluídas em caldo Mueller-Hinton com ou sem *S. aureus* ATCC 29213, *K. pneumoniae* ATCC 13883, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *C. albicans* ATCC 10231, com a turbidez da suspensão sendo ajustada para 0,5 da escala McFarland. Dez microlitros de cada cepa eram inoculados em cada poço. A placa era incubada durante a noite e o crescimento microbiano em cada poço era medido com espectrofotômetro Epoch (Biotek, Alemanha) a 600 nm. Cada experimento foi realizado dez vezes. As microdiluições em micropoços contendo concentrações de somente um agente anestésico para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM), micropoços de controle e micropoços contendo combinações pareadas dos fármacos foram usadas em concentrações únicas para determinar a Concentração Inibitória Fracionária (FIC). O valor do índice $\sum FIC$ foi, então, usado para determinar se sinergismo, indiferença ou antagonismo ocorreu entre os agentes antimicrobianos, e foi usado para interpretar a natureza das interações: sinergismo $\leq 0,5$; indiferença $> 0,5$ a ≤ 4 , antagonismo > 4 , de acordo com a Sociedade Americana de Microbiologia.⁹

Análise estatística

A normalidade das variáveis contínuas foi investigada pelo teste de Shapiro-Wilk. A estatística descritiva foi apresentada utilizando média e desvio padrão para variáveis com distribuição normal e mediana (e mínimo-máximo) para variáveis que não apresentavam distribuição normal. Métodos estatísticos não paramétricos foram utilizados para valores com distribuição não-normal. Para comparação de dois grupos independentes sem distribuição normal, foi utilizado o teste *U* de Mann-Whitney. Para a comparação de dois grupos dependentes sem distribuição normal, empregamos o teste de Wilcoxon. O valor da significância estatística foi determinado como 0,05. As avaliações *post hoc* foram feitas pelo teste *U* de Mann-Whitney com correção de Bonferroni. O valor de significância estatística foi determinado como 0,005. A análise estatística foi realizada usando *MedCalc Statistical Software* versão 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica; <http://www.medcalc.org>; 2013).

Resultados

A **tabela 1** descreve a distribuição em mm dos diâmetros da zona de inibição medida nos grupos em relação aos microrganismos.

Considerando-se os diâmetros da zona de inibição, os valores obtidos após 12 e 24 horas de incubação de *S. aureus*

Tabela 1 Distribuição dos diâmetros da zona de inibição nos grupos para os microrganismos (mm)

| | Grupo C (Controle) | Grupo F (Citrato de Fentanil) | Grupo B (Bupivacaína) |
|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------|
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213 | | | |
| 12 ^a hora | 0,00 | 14,10 | 4,00 |
| 24 ^a hora | 0,00 | 15,00 | 4,70 |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 | | | |
| 12 ^a hora | 0,00 | 4,40 | 0,00 |
| 24 ^a hora | 0,00 | 5,50 | 0,00 |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | | | |
| 12 ^a hora | 0,00 | 3,60 | 4,80 |
| 24 ^a hora | 0,00 | 4,40 | 5,80 |
| <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 | | | |
| 12 ^a hora | 0,00 | 0,00 | 5,70 |
| 24 ^a hora | 0,00 | 0,00 | 6,50 |
| <i>C. albicans</i> ATCC 10231 | | | |
| 12 ^a hora | 0,00 | 4,00 | 0,00 |
| 24 ^a hora | 0,00 | 4,50 | 0,00 |

ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *C. albicans* ATCC 10231 foram significativamente maiores no Grupo F do que no Grupo B ($p < 0,001$). Estatisticamente, foi detectado que o citrato de fentanil tem um efeito antimicrobiano mais potente contra *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *C. albicans* ATCC 10231 em comparação à bupivacaína. Os diâmetros da zona de inibição obtidos após 12 horas e 24 horas de incubação de *E. coli* ATCC 25922 e *K. pneumoniae* ATCC 13883 foram significativamente maiores no Grupo B do que no Grupo F ($p < 0,001$, *E. coli* 12 horas $p = 0,005$). Estatisticamente, a bupivacaína apresentou efeito antimicrobiano mais potente sobre *E. coli* ATCC 25922 e *K. pneumoniae* ATCC 13883 em comparação ao citrato de fentanil. No Grupo F, da 12^a à 24^a hora, os diâmetros da zona de inibição foram determinados e mostraram aumento estatisticamente significativo no efeito contra *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *E. coli* ATCC 25922, enquanto no grupo B o aumento do efeito estatisticamente significativo foi observado contra *E. coli* ATCC 25922 e *K. pneumoniae* ATCC 13883 ($p < 0,05$). A comparação dos diâmetros da zona de inibição entre os grupos é apresentada na [tabela 2](#).

De acordo com as leituras na 12^a e 24^a hora, os diâmetros da zona de inibição no Grupo F foram significativamente diferentes ($p < 0,001$). A potência antimicrobiana na 12^a e 24^a hora no grupo F apresentou o seguinte comportamento: efeito contra o *S. aureus* ATCC 29213 > *P. aeruginosa* ATCC 27853 = *C. albicans* ATCC 10231 > *E. coli* ATCC 25922 > *K. pneumoniae* ATCC 13883. De acordo com as leituras na 12^a e 24^a horas, os diâmetros da zona de inibição no Grupo B foram significativamente diferentes ($p < 0,001$). A potência antimicrobiana na 12^a e 24^a hora no grupo B apresentou o seguinte comportamento: efeito contra o *K. pneumoniae* ATCC 13883 = *E. coli* ATCC 25922. *K. pneumoniae* ATCC 13883 > *S. aureus* ATCC 29213 > *P. aeruginosa* ATCC 27853 = *C. albicans* ATCC 10231. *E. coli* ATCC 25922 = *S. aureus* ATCC 29213 > *P. aeruginosa* ATCC 27853 = *C. albicans* ATCC 10231.

Quando examinamos o efeito da combinação de citrato de fentanil + bupivacaína (Grupo BF) em microrganismos, observamos que, de acordo com o valor da FIC, a combinação

só mostrou efeito sinérgico contra *E. coli*, embora não tivesse efeito sinérgico em outros microrganismos. A [tabela 3](#) apresenta os valores da Concentração Inibitória Fracionária (FIC) no Grupo BF.

A [tabela 4](#) descreve a distribuição dos valores de CIM e o efeito de diferentes concentrações de agentes anestésicos nos microrganismos.

Discussão

As anestésias local e regional são frequentemente usadas durante ou após cirurgia para tratamento da dor.¹⁰ É relatado em estudos clínicos na literatura que o uso de fentanil como adjuvante de AL resulta em melhor analgesia pós-operatória, diminuição da dose do anestésico local e aumento da satisfação do paciente apenas quando a anestesia neuroaxial é realizada.^{2,4,11} Portanto, a combinação de AL tipo-amida, como bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína, e de opioide como fentanil e sufentanil, é amplamente utilizada na raquianestesia e na anestesia peridural no manejo da dor.⁴ É relatado que a associação reduz os efeitos colaterais relacionados ao AL, bem como efeitos colaterais desprezíveis relacionados aos opioides.^{2,4} Esses resultados na literatura aumentam a escolha pelo uso de medicamentos combinados na prática.

Uma das complicações encontradas durante as cirurgias realizadas sob anestesia locoregional são as infecções cirúrgicas. As infecções cirúrgicas têm efeito deletério no processo de cicatrização. Isso aumenta os custos do tratamento e a morbimortalidade.¹ Na literatura, muitos casos descrevem a relação entre o emprego de técnicas de anestesia e analgesia regionais (raquianestesia, peridural) e infecções do sistema nervoso central, com evolução para abscesso epidural e meningite.^{5,12-15} Sabe-se que infecções do sistema nervoso central podem resultar em morbidade grave e evoluir para paraplegia. Portanto, é de extrema importância na prática clínica utilizar o efeito antimicrobiano potencial do AL, bem como estar atento às técnicas de assepsia para evitar a infecção cirúrgica e do sistema

Tabela 2 Comparação dos diâmetros da zona de inibição entre os grupos

| | Grupo C (Controle) | Grupo F (Citrato de Fentanil) | Grupo B (Bupivacaína) | <i>p</i> ^a |
|--|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Média±DP Med. (min–max) | Média±DP Med. (min–max) | Média±DP Med. (min–max) | |
| <i>S. aureus</i> 12 ^a hora | 0 (constante) | 14,1 ± 0,7 14 (13–15) | 4 ± 0,7 4 (3–5) | < 0,001 |
| <i>S. aureus</i> 24 ^a hora | 0 (constante) | 15 ± 0,8 15 (14–16) | 4,7 ± 0,7 5 (4–6) | < 0,001 |
| <i>p</i> ^b | 1,000 | 0,021 | 0,059 | |
| <i>P. aeruginosa</i> 12 ^a hora | 0 (constante) | 4,4 ± 0,7 4 (4–6) | 0 (constante) | < 0,001 |
| <i>P. aeruginosa</i> 24 ^a hora | 0 (constante) | 5,5 ± 0,7 6 (4–6) | 0 (constante) | < 0,001 |
| <i>p</i> ^b | 1,000 | 0,015 | 1,000 | |
| <i>E. coli</i> 12 ^a hora | 0 (constante) | 3,6 ± 0,7 3,5 (3–5) | 4,8 ± 0,8 5 (4–6) | 0,005 |
| <i>E. coli</i> 24 ^a hora | 0 (constante) | 4,4 ± 0,5 4 (4–5) | 5,8 ± 0,6 6 (5–7) | < 0,001 |
| <i>p</i> ^b | 1,000 | 0,033 | 0,008 | |
| <i>K. pneumoniae</i> 12 ^a hora | 0 (constante) | 0 (constante) | 5,7 ± 0,9 6 (4–7) | < 0,001 |
| <i>K. pneumoniae</i> 24 ^a hora | 0 (constante) | 0 (constante) | 6,5 ± 0,7 7 (5–7) | < 0,001 |
| <i>p</i> ^b | 1,000 | 1,000 | 0,005 | |
| <i>C. albicans</i> 12 ^a hora | 0 (constante) | 4 ± 0,8 4 (3–5) | 0 (constante) | < 0,001 |
| <i>C. albicans</i> 24 ^a hora | 0 (constante) | 4,5 ± 0,5 4,5 (4–5) | 0 (constante) | < 0,001 |
| <i>p</i> ^b | 1,000 | 0,096 | 1,000 | |

^a Teste U de Mann-Whitney.

^b Teste de Wilcoxon Pareado.

Tabela 3 Índice \sum FIC para combinações de medicamentos para as cepas padrão *in vitro*

| | Índice \sum FIC (citrato de fentanil + bupivacaína) |
|---|---|
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213 12 ^a hora | 0,61 |
| 24 ^a hora | 0,64 |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 12 ^a hora | 0,65 |
| 24 ^a hora | 0,61 |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 12 ^a hora | 0,38 |
| 24 ^a hora | 0,36 |
| <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 12 ^a hora | 0,75 |
| 24 ^a hora | 0,65 |
| <i>C. albicans</i> ATCC 10231 12 ^a hora | 0,51 |
| 24 ^a hora | 0,51 |

nervoso central relacionada ao emprego de anestesia regional. Assim, pode-se diminuir a morbimortalidade, os custos de tratamento e a duração de internação.^{1,12}

A anestesia regional é amplamente utilizada na prática moderna e alguns estudos relatam um aumento no desenvolvimento de infecção associado ao uso de técnicas de anestesia regional para anestesia cirúrgica no transoperatório e no pós-operatório para analgesia.^{4,5,10,13,16} Portanto, a utilização do potencial efeito antimicrobiano dos agentes anestésicos ganha relevância, ao lado da rígida observância das regras de assepsia durante a realização da técnica. O número de estudos na literatura sobre os efeitos antimicrobianos das combinações de fentanil + AL é limitado.^{5,6} Nesse limitado número de estudos, relata-se que a adição de citrato de fentanil geralmente mostra um efeito negativo sobre o potencial efeito antimicrobiano do AL.⁵ Não obstante, no nosso estudo, diferentemente do relatado na literatura, não se observou efeito antagonístico na eficácia antimicrobiana da bupivacaína com a adição de fentanil, em cinco microrganismos diferentes. Detectamos que a adição de fentanil ainda apresentava efeito sinérgico na *E. coli*. Além disso, determinou-se que, quando utilizada isoladamente, a bupivacaína não teve efeito antimicrobiano em *P. aeruginosa*, *C. albicans*, e o mesmo foi observado para o fentanil em *K. pneumoniae*, e, portanto,

Tabela 4 Distribuição dos valores de CIM e o efeito de diferentes concentrações de agentes anestésicos para todos os microrganismos

| | 0,078 | 0,156 | 0,313 | 0,625 | 1,25 | 2,50 | 5,00 | 10,00 | 20,00 |
|--|-------|-------|-------|-------|----------------|------|----------------|-------|----------------|
| Citrato de Fentanil (mg.mL⁻¹) | | | | | | | | | |
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213 | + | + | + | + | + | + | - ^a | - | - |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 | + | + | + | + | + | + | + | + | - ^a |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <i>C. albicans</i> ATCC 10231 | + | + | + | + | - ^a | - | - | - | - |
| Bupivacaína (mg.mL⁻¹) | | | | | | | | | |
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213 | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | + | + | + | + | + | + | + | + | - ^a |
| <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 | + | + | + | + | + | + | + | + | - ^a |
| <i>C. albicans</i> ATCC 10231 | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Citrato de Fentanil (mg.mL⁻¹) + Bupivacaína (mg.mL⁻¹) | | | | | | | | | |
| <i>S. aureus</i> ATCC 29213 | + | + | + | + | + | + | + | -* | - |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 | + | + | + | + | + | + | + | + | -* |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922 | + | + | + | + | + | + | -* | - | - |
| <i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 | + | + | + | + | + | + | + | + | -* |
| <i>C. albicans</i> ATCC 10231 | + | + | + | + | + | -* | - | - | - |

^a Valores de CIM.

considerou-se que uma melhor contribuição para a diminuição do risco de infecção poderia ser alcançada com o uso combinado dos agentes à medida que o espectro de efeitos se amplia. No estudo *in vitro* de Mutlu E,⁵ lidocaína e bupivacaína foram descritas como tendo efeito antimicrobiano contra diversos microrganismos, enquanto nenhum efeito antimicrobiano foi observado quando da combinação com fentanil. Por outro lado, nenhum efeito antagônico foi observado em nosso estudo para qualquer microorganismo com a adição de fentanil à bupivacaína. Na verdade, foi detectado efeito sinérgico contra *E. coli*. Portanto, houve ampliação do espectro de efeitos antimicrobianos da bupivacaína com a adição de fentanil. Concluiu-se que isso poderia contribuir para a redução das complicações por infecção.

O efeito antimicrobiano do fentanil não é claramente conhecido e há um número limitado de estudos.¹⁷ Feldman et al.¹⁷ relataram que lidocaína e bupivacaína apresentaram efeito antimicrobiano contra *S. aureus*; entretanto, não houve efeito antimicrobiano quando fentanil e sufentanil foram adicionados. Rosenberg et al.¹⁸ descreveram os opioides como não tendo efeitos antimicrobianos. Tamanaï-Shacoori et al.¹⁹ relataram que a adição de sufentanil aumenta o efeito antimicrobiano da bupivacaína. Kampe et al.²⁰ concluíram que o efeito antimicrobiano aumentou com a adição de sufentanil à ropivacaína. Em outro estudo na literatura foi descrito que o remifentanil, droga análoga ao fentanil, teve efeito antimicrobiano, e esse efeito pode ser devido à substância conservante na ampola de remifentanil, a glicina.²¹ Quando os estudos publicados são analisados, observa-se que os efeitos da adição de opioides aos AL são debatidos e não há número suficiente de estudos. Observa-se que outros opioides, que não o fentanil, têm efeito antimicrobiano por si mesmos em alguns estudos ou têm efeito antimicrobiano sinérgico quando adicionados aos AL em outros. No entanto, foi relatado que a adição de fentanil tem efeito antagônico.

Em contraste com os estudos da literatura, determinou-se em nosso estudo que a adição de fentanil não teve efeito antimicrobiano antagônico em nenhum microrganismo, enquanto teve efeito sinérgico contra *E. coli*. Os resultados obtidos em nosso estudo sugerem que a combinação de bupivacaína+fentanil, amplamente utilizada devido ao seu forte efeito analgésico e maior satisfação do paciente, pode ser preferida com segurança, pois reduzirá o risco de desenvolvimento de infecção. O fato do citrato de fentanil ter efeito antimicrobiano no presente estudo, em contraste com os outros da literatura, utilizado isoladamente ou combinado, foi considerado relacionado ao hipocloreto de sódio e hidróxido de sódio, que são adicionados ao citrato de fentanil como conservantes porque o forte efeito antimicrobiano do ácido clorídrico e do hidróxido de sódio são conhecidos.^{22,23}

Conclusão

Atualmente, o uso de fentanil como adjuvante do AL é comumente indicado durante a realização de anestesia regional, principalmente por diminuir a dose necessária de anestésico local, aumentar a qualidade da analgesia e promover a satisfação do paciente. No entanto, quando se considera o fato de que o fentanil antagoniza os efeitos antimicrobianos do AL, pode ser que isso contribua para o aumento nas complicações por infecção. Levando-se em conta que o citrato de fentanil usado em nosso estudo incluía o ácido clorídrico e hidróxido de sódio como agentes conservantes e ampliou o espectro dos efeitos antimicrobianos dos AL, sem apresentar efeito antagônico e mostrando efeito antimicrobiano sinérgico contra *E. coli*., sugere-se que a adição de fentanil aos AL contribuiria significativamente na prevenção das crescentes complicações infecciosas associadas à anestesia regional. Acreditamos que os resultados do estudo,

apoiados por estudos clínicos, contribuirão enormemente para a prática clínica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kesici U, Demirci M, Kesici S. Antimicrobial effects of local anaesthetics. *Int Wound J.* 2019;16:1029–33.
2. Khanna A, Saxena R, Dutta A, et al. Comparison of ropivacaine with and without fentanyl vs bupivacaine with fentanyl for postoperative epidural analgesia in bilateral total knee replacement surgery. *J Clin Anesth.* 2017;37:7–13.
3. Van Leeuwen L, Deen L, Helmers JHA. Comparison of alfentanil and fentanyl in short operations with special reference to their duration of action and postoperative respiratory depression. *Anaesthesist.* 1981;30:397–9.
4. Li B, Wang H, Gao C. Bupivacaine in combination with fentanyl or sufentanil in epidural/intrathecal analgesia for labor: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:584–91.
5. Mutlu E. In vitro investigation of the antibacterial effects of lidocaine and bupivacaine alone and combinations with fentanyl. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2018;38:334–9.
6. Razavi BM, Fazly Bazzaz BS. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38:991–1002.
7. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): Dilution anti-microbial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standart 10ed.: CLSI document. 2015, M7-A10.
8. Oyama LB, Crochet JA, Edwards JE, et al. Buwchitin: a ruminal peptide with antimicrobial potential against enterococcus faecalis. *Front Chem.* 2017;5:51.
9. Botelho MG. Fractional inhibitory concentration index of combinations of antibacterial agents against cariogenic organisms. *J Dent.* 2000;28:565–70.
10. Aydin ON, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:687–94.
11. Sun Y, Xu Y, Wang GN. Comparative Evaluation of Intrathecal Bupivacaine Alone Bupivacaine-fentanyl, and Bupivacaine-dexmedetomidine in Caesarean Section. *Drug Res (Stuttg).* 2015;65:468–72.
12. Coghlan MW, Davies MJ, Hoyt C, et al. Antibacterial activity of epidural infusions. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:66–9.
13. Kesici S, Demirci M, Kesici U. Bacterial inhibition efficiency of prilocaine and bupivacaine. *Int Wound J.* 2019;16:1185–9.
14. Reihnsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23:175–204.
15. Grewal S, Hocking G, Wildsmith JA. Epidural abscess. *Br J Anaesth.* 2006;96:292–302.
16. Wang LP, Hauerberg J, Schmidt JF. Incidence of spinal epidural abscess after epidural analgesia: a national 1-year survey. *Anesthesiology.* 1999;91:1928–36.
17. Feldman JM, Chapin-Robertson K, Turner J. Do agents used for epidural analgesia have antimicrobial properties? *Reg Anesth.* 1994;19:43–7.
18. Rosenberg PH, Renkonen OV. Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology.* 1985;62:178–9.
19. Tamanai-Shacoori Z, Shacorri V, Vo Van JM, et al. Sufentanil modifies the antibacterial activity of bupivacaine and ropivacaine. *Can J Anaesth.* 2004;51:911–4.
20. Kampe S, Poetter C, Buzello S, et al. Ropivacaine 0.1% with sufentanil 1 microg/L inhibits in vitro growth of *Pseudomonas aeruginosa* and does not promote multiplication of *Staphylococcus aureus*. *Anesth Analg.* 2003;97:409–11.
21. Apan TZ, Apan A, Şahin S, et al. Antibacterial activity of remifentanil and mixtures of remifentanil and propofol. *J Clin Anesth.* 2007;19:346–50.
22. Charaibi M, Benbrahim KF, Elmsellem H, et al. Antibacterial activity and corrosion inhibition of mild steel in 1.0M hydrochloric acid solution by *M. piperita* and *M. pulegium* essential oils. *JMES.* 2017;8:972–81.
23. Chavant P, Gaillard-Martinie B, Hébraud M. Antimicrobial effects of sanitizers against planktonic and sessile *Listeria monocytogenes* cells according to the growth phase. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;236:241–8.