



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Avaliação *in vitro* das características antimicrobianas de sugamadex[☆]

Volkan Hanci^{a,*}, Ahmet Vural^b, Sevgi Yılmaz Hanci^c, Hasan Ali Kiraz^d,
Dilek Ömür^d e Ahmet Ünver^b

^a Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Dokuz Eylül University, İzmir, Turquia

^b Departamento de Microbiologia, Faculdade de Medicina, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale, Turquia

^c Clínica de Microbiologia, Çanakkale State Hospital, Çanakkale, Turquia

^d Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale, Turquia

Recebido em 10 de setembro de 2012; aceito em 10 de junho de 2013

Disponível na Internet em 7 de fevereiro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Sugamadex;
Efeito antimicrobiano;
S. aureus;
E. fecalis;
E. coli;
P. aeruginosa

Resumo

Justificativa e objetivo: os medicamentos administrados por via intravenosa podem ser contaminados durante as várias fases de produção ou preparação. Sugamadex é uma gama-ciclodextrina modificada. Embora muitas pesquisas sobre os efeitos antibacterianos de uma variedade de ciclodextrinas estejam disponíveis, não há estudos dos efeitos antibacterianos de sugamadex. Este estudo investigou a atividade antimicrobiana *in vitro* de sugamadex.

Materiais e métodos: a atividade antimicrobiana *in vitro* de sugamadex foi investigada pelo método de microdiluição em meio de cultura. O pH da solução de ensaio foi determinado com o uso de um medidor de pH. Os microrganismos-teste analisados incluíram *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Na segunda fase do estudo, 100 mg/mL de sugamadex (50 µg) foram contaminados com microrganismos-teste (50 µg), incluindo *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922 e *P. aeruginosa* ATCC 27853, incubados por 24 horas e, em seguida, a produção bacteriana foi avaliada.

Resultados: o pH das soluções da análise variaram entre 7,25 e 6,97. Com o uso do método de microdiluição, sugamadex não apresentou efeito antibacteriano contra *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa* em qualquer concentração. Na segunda fase do estudo, a produção bacteriana foi observada após 24 horas em 100 mg/mL de sugamadex contaminados com os microrganismos-teste *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

[☆] Parte deste manuscrito foi exposta em apresentação pôster no 46° Congresso Anual TARK, Chipre, 7-11 de novembro de 2012.

* Autor para correspondência.

E-mail: vhanci@gmail.com (V. Hanci).

Conclusões: sugamadex não apresentou efeito antimicrobiano sobre os microrganismos-teste *S. aureus*, *E. fecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. Cuidados devem ser tomados para que as condições estéreis sejam mantidas na preparação de sugamadex, para que a mesma preparação não seja usada em mais de um paciente e para que as condições de armazenamento sejam observadas após a colocação de sugamadex em injetor.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Alguns agentes anestésicos, como o propofol, são conhecidos por propiciar o crescimento de microrganismos,¹⁻⁵ enquanto outros, como o sulfato de morfina, tiopental de sódio, citrato de fentanil, dexmedetomidina e midazolam inibem o crescimento microbiano.³⁻⁷ Os agentes anestésicos podem ser contaminados por microrganismos em várias fases durante o preparo para uso.² Portanto, é importante que as propriedades antibacterianas ou a capacidade de os agentes anestésicos aumentarem a produção de bactérias em uma situação contaminada sejam conhecidas.⁸

Sugamadex é uma gama-ciclodextrina modificada.⁹⁻¹¹ As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos solúveis em água com um núcleo lipofílico. Sugamadex encontrou rapidamente um lugar no uso clínico por reverter seletivamente o bloqueio neuromuscular.⁹⁻¹¹ Sugamadex encapsula rapidamente os bloqueadores neuromusculares esteroides, aumenta a quantidade desses no plasma e os separa dos receptores nicotínicos de acetilcolina.⁹⁻¹¹

Ciclodextrinas são moléculas frequentemente usadas em indústrias de alimentos e farmacêuticas. Também são comumente usadas para converter medicamentos lipofílicos em formas hidrofílicas, além do uso no campo da microbiologia. Algumas ciclodextrinas, como dimetil-b-ciclodextrina, foram usadas para aumentar a produção de *Helicobacter pylori*,¹² enquanto outras, como hidroxipropil-b-ciclodextrina, foram descritas por impedir a produção bacteriana quando usadas para revestir próteses vasculares.¹³ Contudo, não há estudos recentes no campo da anestesiologia que avaliem o efeito de sugamadex, uma molécula gama-ciclodextrina modificada, sobre a produção bacteriana.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos antimicrobianos de sugamadex em análise dos seguintes microrganismos (American Type Culture Collection [ATCC]): *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus fecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Materiais e métodos

A atividade antibacteriana de sugamadex foi investigada pelo método de microdiluição em meio de cultura de acordo com os procedimentos descritos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).¹⁴

Resumidamente, sugamadex foi diluído em solução salina estéril a 0,9%, a concentrações finais de 512 µg/mL, 256 µg/mL, 128 µg/mL, 64 µg/mL, 32 µg/mL, 16 µg/mL,

8 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL e 0,5 µg/mL. Para cada agente bloqueador neuromuscular, os valores do pH de todas as diluições foram determinados com um medidor de pH (Sartorius pH Meter PB-11). *S. aureus* ATCC 29213, *E. fecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922 e *P. aeruginosa* ATCC 27853 foram usados como microrganismos de controle. As bactérias (5×10^5 unidades formadoras de colônias por mililitro, [UFC/mL]), meio de cultura MHB (Müller-Hilton Broth) e sugamadex nas concentrações especificadas foram incubados em poços de microplacas a 35 °C durante 20 horas. As concentrações inibitórias mínimas (CIM) foram determinadas por observação da concentração mais baixa do agente que inibiu o crescimento visível da bactéria. Obscurecimento ou turvação nos poços foi um indicador de crescimento bacteriano.

Na segunda fase do estudo, 100 mg/mL de sugamadex foram contaminados com os organismos *S. aureus* ATCC 29213, *E. fecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922 e *P. aeruginosa* ATCC 27853. Bactérias, 50 µL (5×10^5 unidades formadoras de colônia por mililitro [UFC/mL]) e 50 µL de sugamadex (100 mg/mL) foram incubados a 35 °C por 24 horas. Após esse período, a produção bacteriana em sugamadex foi avaliada.

Resultados

Com a técnica de microdiluição, sugamadex não apresentou efeito antibacteriano sobre *S. aureus*, *E. fecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, em qualquer concentração.

Na segunda parte do estudo, após 24 horas de incubação de sugamadex (100 mg/mL) contaminado com *S. aureus*, *E. fecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, o crescimento bacteriano foi observado.

O pH das soluções-teste variou entre 7,25 e 6,97. Os valores do pH estão listados na [tabela 1](#).

Discussão

Neste estudo, descobrimos que sugamadex não tem propriedades antimicrobianas sobre os organismos testados *S. aureus*, *E. fecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Os fármacos produzidos para uso intravenoso devem ser preparados e administrados em condições estéreis. Microrganismos infecciosos podem ser introduzidos no paciente por meio de recipientes contaminados, diafragmas de borracha, agulhas e conjuntos de infusão.

Os agentes anestésicos podem ser contaminados por microrganismos durante a preparação. Por essa

Tabela 1 Valores do pH das diluições testadas de sugamadex

Diluições de sugamadex (µg/mL)	pH
512 µg/mL	7,25
256 µg/mL	7,22
128 µg/mL	7,14
64 µg/mL	7,09
32 µg/mL	7,04
16 µg/mL	7,04
8 µg/mL	7
4 µg/mL	6,99
2 µg/mL	6,98
1 µg/mL	6,97
0,5 µg/mL	6,97
Soro fisiológico a 0,9%	6,8

razão, os efeitos dos agentes antimicrobianos usados são importantes.⁸ Sabe-se que o propofol suporta o crescimento de microrganismos.^{2-4,7,8,15-18} Por outro lado, sulfato de morfina, tiopental de sódio, citrato de fentanil, dexmedetomidina, atracúrio, rocurônio e midazolam têm efeitos antimicrobianos.^{3,5-8}

Sugamadex é uma gama-ciclodextrina modificada.⁹⁻¹¹ Ciclodextrinas são moléculas frequentemente usadas na indústria de alimentos e farmacêutica. Também são comumente usadas para converter medicamentos lipofílicos em formas hidrofílicas. Ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos solúveis em água com um núcleo lipofílico. Outras aplicações de ciclodextrinas incluem o uso no campo da microbiologia. Algumas ciclodextrinas, como dimetil-b-ciclodextrina, são usadas para aumentar a produção de *H. pylori*.¹² Quando adicionadas a ágar, as ciclodextrinas, como alfa e beta-ciclodextrina/hexadecano, são meios adequados para o crescimento de microrganismos, como *Candida lipolytica* e *C. tropicalis*.¹⁹ Pesquisas mostraram que moléculas de ciclodextrina, como beta-ciclodextrina, quando adicionadas a culturas líquidas, neutralizam as combinações potencialmente tóxicas e aumentam o crescimento de microrganismos como o *H. pylori*.²⁰⁻²² As culturas sólidas, incluindo ciclodextrinas modificadas, têm sido usadas para isolamento seletivo de microrganismos como a *Bordetella pertussis*.²³⁻²⁶

No entanto, há relato de outras ciclodextrinas, como hidroxipropil-b-ciclodextrina, que previnem a produção bacteriana quando usadas para revestir próteses vasculares.¹³ Estudos anteriores relataram a inibição de tipos de bacilos por metil-beta-ciclodextrinas.²⁷ Pesquisadores descobriram que metil-beta-ciclodextrinas atravessaram as membranas celulares de espécies de bacilos e causaram lise celular; porém, os autores ressaltaram que essa atividade não foi observada em outras bactérias gram-negativas e positivas.²⁷ Outro estudo descobriu que os derivados de ciclodextrina atuaram como o peptídeo antimicrobiano polimixina B e conseguiram inibir a proliferação bacteriana.²⁸

Não há estudos recentes no campo da anestesiologia que avaliem o efeito de sugamadex, uma molécula gama-ciclodextrina modificada, sobre a produção bacteriana. Em nosso estudo, descobrimos que sugamadex não apresentou

propriedades antimicrobianas contra o crescimento de *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *E. fecalis*.

A maioria das bactérias prefere uma variação do pH em faixa bem estreita (entre 6 e 8) para sobreviver.^{3,17} O crescimento de *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922) e *P. aeruginosa* (ATCC 27853) não foi afetado por condições com pH entre 5 e 8.²⁹ Acredita-se que as propriedades bactericidas de tiopental estejam relacionadas ao seu pH alto.³⁰ Da mesma forma, mostrou-se que a variação do pH de midazolam foi responsável por seu efeito inibitório no crescimento bacteriano.^{5,7,31} Em nosso estudo, antes de fazer a diluição recomendada, o pH de sugamadex era de aproximadamente 7,5. O pH de sugamadex diluído ficou em uma faixa bem estreita (entre 6,97 e 7,25). Esses valores do pH estão dentro da faixa de proliferação dos microrganismos-teste *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922) e *P. aeruginosa* (ATCC 27853).

Em conclusão, sugamadex não apresentou efeito antibacteriano sobre *S. aureus*, *E. fecalis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Referências

- Heldmann E, Brown DC, Shofer F. The association of propofol usage with postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Vet Surg*. 1999;28:256-9.
- Henry B, Plante-Jenkins C, Ostrowska K. An outbreak of *Serratia marcescens* associated with the anesthetic agent propofol. *Am J Infect Control*. 2001;29:312-5.
- Crowther J, Hrazdil J, Jolly DT, Galbraith JC, Greacen M, Grace M. Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. *Anesth Analg*. 1996;82:475-8.
- Sosis MB, Braverman B, Villaflor E. Propofol, but not thiopental, supports the growth of *Candida albicans*. *Anesth Analg*. 1995;81:132-4.
- Keleş GT, Kurutepe S, Tok D, Gazi H, Dinç G. Comparison of antimicrobial effects of dexmedetomidine and etomidate-lipuro with those of propofol and midazolam. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:1037-40.
- Ayoglu H, Kulah C, Turan I. Antimicrobial effects of two anesthetic agents: dexmedetomidine and midazolam. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:681-4.
- Graystone S, Wells MF, Farrell DJ. Do intensive care drug infusions support microbial growth? *Anaesth Intensive Care*. 1997;25:640-2.
- Hanci V, Cömert F, Ayoğlu H, Kulah C, Yurtlu S, Turan IO. Evaluation of the antimicrobial effects of atracurium, rocuronium and mivacurium. Antimicrobial effects of muscle relaxants. *Drugs Ther Stud*. 2011;1:e2, <http://dx.doi.org/10.4081/dts.2011.e2>.
- Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*. 2007;104:575-81.
- Brull SJ, Naguib M. Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Des Dev Ther*. 2009;3:119-29.
- Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:461-5.
- Joo JS, Park KC, Song JY, et al. Thin-layer liquid culture technique for the growth of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2010;15:295-302.
- Jean-Baptiste E, Blanchemain N, Martel B, Neut C, Hildebrand HF, Haulon S. Safety, healing, and efficacy of vascular prostheses coated with hydroxypropyl-b-cyclodextrin polymer: experimental in vitro and animal studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:188-97.

14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
15. Langevin PB, Gravenstein N, Doyle TJ, et al. Growth of *Staphylococcus aureus* in Diprivan and Intralipid: implications on the pathogenesis of infections. *Anesthesiology*. 1999;91:1394–400.
16. Durak P, Karabiber N, Ayoğlu H, Yılmaz TH, Erdemli Ö. Investigation on antibacterial activities of atracurium, lidocaine, propofol, thiopentone, and midazolam. *Acta Anaesth Ital*. 2001;52:39–43.
17. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK, et al. Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:535–9.
18. Sosis MB, Braverman B. Growth of *Staphylococcus aureus* in four intravenous anaesthetics. *Anesth Analg*. 1993;77:766–78.
19. Bar R. A new cyclodextrin-agar medium for surface cultivation of microbes on lipophilic substrates. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1990;32:470–2.
20. Douraghi M, Kashani SS, Zeraati H, Esmaili M, Oghalaie A, Mohammadi M. Comparative evaluation of three supplements for *Helicobacter pylori* growth in liquid culture. *Curr Microbiol*. 2010;60:254–62.
21. Marchini A, d'Apolito M, Massari P, Atzeni M, Copass M, Olivieri R. Cyclodextrins for growth of *Helicobacter pylori* and production of vacuolating cytotoxin. *Arch Microbiol*. 1995;164:290–3.
22. Olivieri R, Bugnoli M, Armellini D, et al. Growth of *Helicobacter pylori* in media containing cyclodextrins. *J Clin Microbiol*. 1993;31:160–2.
23. Ohtsuka M, Kikuchi K, Shundo K, et al. Improved selective isolation of *Bordetella pertussis* by use of modified cyclodextrin solid medium. *J Clin Microbiol*. 2009;47:4164–7.
24. Letowska I, Chodorowska M, Kaczurba E, Kuklińska D, Tyski S. Bacterial growth and virulence factors production by different *Bordetella pertussis* strains. *Acta Microbiol Pol*. 1997;46:45–55.
25. Imaizumi A, Suzuki Y, Ono S, Sato H, Sato Y. Heptakis(2,6-O-dimethyl)beta-cyclodextrin: a novel growth stimulant for *Bordetella pertussis* phase I. *J Clin Microbiol*. 1983;17:781–6.
26. Suzuki Y, Imaizumi A, Ginnaga A, Sato H, Sato Y. Effect of heptakis (2,6-O-dimethyl)beta-cyclodextrin on cell growth and the production of pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in *Bordetella pertussis*. *Dev Biol Stand*. 1985;61:89–92.
27. Zhang HM, Li Z, Uematsu K, Kobayashi T, Horikoshi K. Antibacterial activity of cyclodextrins against *Bacillus* strains. *Arch Microbiol*. 2008;190:605–9.
28. Yamamura H, Suzuki K, Uchibori K, et al. Mimicking an antimicrobial peptide polymyxin B by use of cyclodextrin. *Chem Commun (Camb)*. 2012;48:892–4.
29. Gudmundsson A, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Impact of pH and cationic supplementation on in vitro postantibiotic effect. *Antimicrob Agent Chemother*. 1991;35:2617–24.
30. Clinton LW, Warriner CB, McCormack JP, Alison MC. Reconstituted thiopentone retains its alkalinity without bacterial contamination for up to four weeks. *Can J Anaesth*. 1992;39:504–8.
31. Farrington M, McGinnes J, Matthews I, Park GR. Do infusions of midazolam and propofol pose an infection risk to critically ill patients? *Br J Anaesth*. 1994;72:415–7.