



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
www.sba.com.br



## ARTIGO CIENTÍFICO

# A atividade antimicrobiana de efedrina e da combinação de efedrina e propofol: um estudo *in vitro*



Serkan Tulgar<sup>a,\*</sup>, Elcin Akduman Alasehir<sup>b</sup> e Onur Selvi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turquia

<sup>b</sup> Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Istanbul, Turquia

Recebido em 3 de junho de 2016; aceito em 20 de junho de 2017

Disponível na Internet em 2 de setembro de 2017

### PALAVRAS-CHAVE

Efedrina;  
Propofol;  
Antimicrobiano

### Resumo

**Introdução:** Propofol e efedrina são fármacos comumente usados durante a manutenção da anestesia, o primeiro como agente hipnótico e o segundo como vasopressor. A adição de propofol à efedrina ou a administração de efedrina antes da injeção de propofol é útil para diminuir ou prevenir alterações hemodinâmicas e dor vascular relacionadas ao propofol. Este estudo *in vitro* avaliou o efeito antibacteriano de efedrina, isolada ou em combinação com propofol, em patógenos comuns implicados em infecção hospitalar.

**Material e método:** O estudo foi feito em duas etapas. Na primeira, a concentração inibitória mínima (CIM) de propofol e de efedrina isolada e em combinação foi calculada para *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e um isolado clínico de *Acinetobacter* spp às 0, 6, 12 e 24 horas, com o método de microdiluição. Na segunda etapa, o mesmo fármaco e sua combinação foram usados para determinar seus efeitos no crescimento bacteriano. As soluções bacterianas foram preparadas em soro fisiológico a 0,9% em 0,5 McFarland e diluídas a uma concentração de 1/100. Os números das colônias foram medidos como ufc.mL<sup>-1</sup> às 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 horas.

**Resultados:** Efedrina isolada ou em combinação com propofol não apresentou efeito antimicrobiano sobre *E. coli*, *E. faecium* ou *P. aeruginosa*, um resultado semelhante ao de propofol. Porém, efedrina isolada e em combinação com propofol apresentou efeito antimicrobiano sobre *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter* spp, em concentração de 512 mcg.mL<sup>-1</sup>, e redução significativa da taxa de crescimento bacteriano.

**Conclusão:** Efedrina tem atividade antimicrobiana em *S. aureus* e *Acinetobacter* spp, patógenos frequentemente identificados como causa de infecções nosocomiais.

© 2017 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: [serkantulgar.md@gmail.com](mailto:serkantulgar.md@gmail.com) (S. Tulgar).

**KEYWORDS**

Ephedrine;  
Propofol;  
Antimicrobial

## The antimicrobial activity of ephedrine and admixture of ephedrine and propofol: an in vitro study

**Abstract**

**Introduction:** Propofol and Ephedrine are commonly used during anesthesia maintenance, the former as a hypnotic agent and the later as a vasopressor. The addition of propofol to ephedrine or administration of ephedrine before propofol injection is useful for decreasing or preventing propofol related hemodynamic changes and vascular pain. This in vitro study evaluated the antibacterial effect on common hospital-acquired infection pathogens of ephedrine alone or combined with propofol.

**Material and method:** The study was performed in two stages. In the first, the Minimum Inhibitory Concentration of propofol and ephedrine alone and combined was calculated for *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and a clinical isolate of *Acinetobacter* spp. at 0, 6, 12 and 24 h, using the microdilution method. In the second stage, the same drugs and combination were used to determine their effect on bacterial growth. Bacterial solutions were prepared at 0.5 MacFarland in sterile 0.9% physiological saline and diluted at 1/100 concentration. Colony numbers were measured as colony forming units.mL<sup>-1</sup> at 0, 2, 4, 6, 8, 10 and 12th hours.

**Results:** Ephedrine either alone or combined with propofol did not have an antimicrobial effect on *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* or *Pseudomonas aeruginosa* and this was similar to propofol. However, ephedrine alone and combined with propofol was found to have an antimicrobial effect on *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter* species at 512 mcg.mL<sup>-1</sup> concentration and significantly decreased bacterial growth rate.

**Conclusion:** Ephedrine has an antimicrobial activity on *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter* species which were frequently encountered pathogens as a cause of nosocomial infections. © 2017 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**

Propofol, um agente hipnótico comumente usado para indução e manutenção de anestesia, é conhecido por ser um agente promotor do crescimento microbiano propenso à contaminação devido a sua estrutura de emulsão lipídica.<sup>1,2</sup> Apesar de sabermos do potencial de propofol para a contaminação, sepsis e endotoxemia ainda são observadas, às vezes até levam ao óbito.<sup>3-5</sup> Vários agentes têm sido usados em combinação com propofol para diminuir o risco de contaminação, inclusive lidocaína, que também é útil para diminuir a dor observada durante a administração.<sup>2,6-8</sup> Certamente, propofol não é a única fonte de contaminação bacteriana em centros cirúrgicos e unidades de tratamento intensivo e vários medicamentos e dispositivos podem levar a complicações por contaminação bacteriana, inclusive sepsis.

Efedrina é um agente vasopressor comumente usado para vários fins na prática anestésica.<sup>9,10</sup> Estudos demonstraram que a combinação de propofol-efedrina ou a administração de efedrina antes da injeção de propofol é útil para diminuir ou prevenir tanto as alterações hemodinâmicas quanto a dor relacionadas ao propofol.<sup>11-13</sup> Um estudo publicado recentemente relatou que efedrina apresentou efeito antimicrobiano sobre *Escherichia coli* em determinadas concentrações.<sup>14</sup> Não temos conhecimento de outros estudos semelhantes.

Este estudo *in vitro* foi feito para avaliar o efeito antibacteriano de efedrina isolada ou em combinação com propofol em patógenos comuns implicados em infecção hospitalar.

**Material e método****Fármacos e microrganismos**

Efedrina (Efedrin Hidroklorür ampul 0,05 g.mL<sup>-1</sup>, Biosel, Turquia) e propofol a 1% (Propofol 1% Fresenius, Turquia) foram usados neste estudo. O estudo foi esquematizado em duas fases. Na primeira, as concentrações inibitórias mínimas (CIM) de efedrina e propofol, separadamente e em combinação, foram determinadas com o método de microdiluição em meio de cultura de acordo com os procedimentos descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).<sup>15</sup> Na segunda, o efeito sobre a taxa de crescimento dos organismos afetados por esses fármacos foi mensurado. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecium* RSKK 01.016 e um isolado clínico de um *Acinetobacter* spp multirresistente foram usados como microrganismos de controle. Essas cepas de bactérias foram obtidas da *American Type Culture Collection*, EUA (ATCC) e da *Refik Saydam National Type Culture, Collection*, Turquia (RSKK).

### Determinação da CIM

- Etapa 1 – **Preparação das misturas dos fármacos:** as misturas de fármacos assépticos para efedrina (E), propofol (P) e efedrina-propofol (E+P) foram preparadas separadamente em soro fisiológico 0,9% estéril, com concentrações finais de 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 256  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 128  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 64  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 32  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 16  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 8  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 4  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 1  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ .
- Etapa 2 – **Preparação das soluções bacterianas:** as soluções foram preparadas a 0,5 McFarland em soro fisiológico 0,9% estéril para cada bactéria.
- Etapa 3 – **Preparação dos micropoços:** 0,1 mL da mistura do fármaco e 0,01 mL da solução bacteriana ( $5 \times 10^5$  unidades de formação de colônias por mililitro [UFC. $\text{mL}^{-1}$ ]) e 0,1 mL do meio de cultura CAMHB (*Cation-Adjusted Mueller Hinton Broth*) foram colocados em micropoços para todas as combinações de fármacos e bactérias.
- Etapa 4 – **Subculturas e contagem de colônias:** as subculturas de todos os micropoços foram feitas às 0, 6, 12 e 24 horas (h) de incubação. Cada subcultura foi incubada a  $36 \pm 2^\circ\text{C}$  por 18 horas. Após a incubação, as colônias de todas as preparações foram contadas.

### Determinação da taxa de crescimento bacteriano

Essa fase do estudo foi feita apenas para os microrganismos inibidos por E, P ou E+P.

- Etapa 1 – **Preparação das soluções dos fármacos:** oito conjuntos de tubos foram preparados para E, P e E+P, respectivamente. Cada tubo foi preparado para ter uma concentração de 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , com 1 mL em cada tubo. Um tubo de cada conjunto foi designado como tubo de controle.
- Etapa 2 – **Preparação das soluções bacterianas:** as soluções bacterianas foram preparadas a 0,5 McFarland em solução salina 0,9% estéril diluída a 1/1000.
- Etapa 3 – **Combinação de fármacos e soluções bacterianas:** 50  $\mu\text{L}$  da solução bacteriana foram adicionados a cada conjunto da solução do fármaco, com exceção dos três tubos de controle.
- Etapa 4 – **Determinação dos números das colônias:** todos os tubos foram incubados a  $36 \pm 2^\circ\text{C}$ . As amostras foram

colhidas em 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 horas e diluídas a 1/100 com solução salina 0,9% estéril; 100  $\mu\text{L}$  dessa diluição foram inoculados em agar sangue de ovelha. As placas foram incubadas a  $36 \pm 2^\circ\text{C}$  por 24 horas. Os números das colônias (UFC. $\text{mL}^{-1}$ ) foram avaliados por um segundo pesquisador.<sup>16,17</sup>

### Resultados

A **tabela 1** mostra os valores CIM para microrganismos em diferentes soluções dos fármacos. Os valores CIM de microrganismos em efedrina foram determinados na 6<sup>a</sup> hora da seguinte forma: *E. coli*, *P. aeruginosa* e *E. faecium* estavam acima de 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; *S. aureus* e *Acinetobacter* spp estavam em 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e após 24 h os valores CIM de todos os isolados estavam iguais. Com propofol, as cepas estudadas cresceram dentro de 3–6 horas.

Os valores CIM de efedrina-propofol foram os mesmos que os de efedrina isolada. Efedrina apresentou efeitos antibacterianos em *S. aureus* e *Acinetobacter* spp, frequentemente encontrados em ambientes hospitalares, mas quando esses medicamentos são administrados como infusão isolada ou com propofol, concentrações iguais ou superiores a 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  devem ser usadas.

Na segunda fase, as taxas de crescimento de *S. aureus* e *Acinetobacter* spp em efedrina isolada e efedrina + propofol foram determinadas. As **figuras 1 e 2** mostram essas taxas. Verificamos que efedrina isolada ou em combinação com propofol diminui significativamente a taxa de crescimento desses microrganismos.

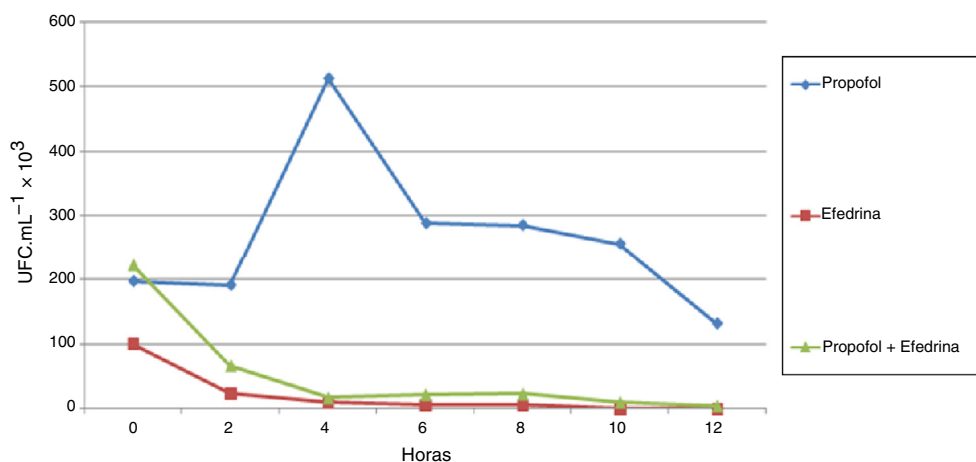
### Discussão

Propofol, como mostrado neste estudo, é uma emulsão que promove forte crescimento bacteriano. Efedrina, isolada ou em combinação com propofol, não apresentou efeito antimicrobiano em *E. coli*, *E. faecium* ou *P. aeruginosa*, um resultado semelhante ao propofol. No entanto, efedrina isolada e em combinação com propofol apresentou efeito antimicrobiano em *S. aureus* e *Acinetobacter* spp (concentração de 512  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) e uma diminuição significativa da taxa de crescimento bacteriano.

Propofol contaminado pode levar a muitas complicações oriundas de infecções. A administração de lidocaína antes da injeção de propofol ou sua adição ao propofol é uma prática comum para prevenir a dor causada pela injeção

**Tabela 1** Valores da concentração inibitória mínima (CIM) das combinações de efedrina (E) e propofol-efedrina (E+P) às 0, 6, 12 e 24 horas para diferentes microrganismos. NI, nenhuma inibição em qualquer concentração

	zero hora		6 <sup>a</sup> hora		12 <sup>a</sup> hora		24 <sup>a</sup> hora	
	E ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	E+P ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	E ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	E+P ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	E ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	E+P ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	E ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	E+P ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
<i>E. coli</i>	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<i>P. aeruginosa</i>	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<i>E. faecium</i>	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
<i>S. aureus</i>	NI	NI	512	512	512	512	512	512
<i>Acinetobacter</i>	NI	NI	512	512	512	512	512	512



**Figura 1** Taxas de crescimento de *Staphylococcus aureus* em diferentes fármacos e combinações. UFC, unidade de formação de colônias.

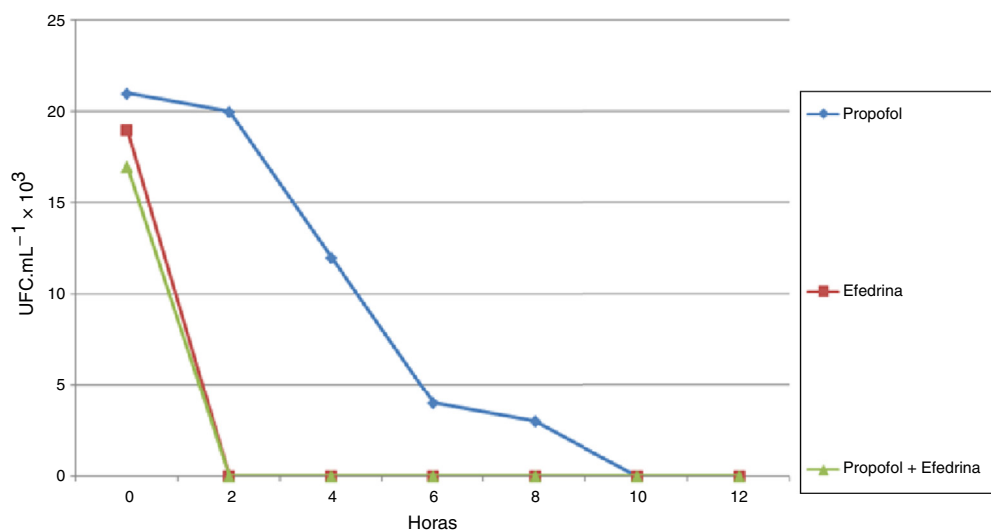
de propofol. Vários estudos mostraram o efeito antibacteriano de lidocaína em altas concentrações. Porém, Vidovich et al.<sup>18</sup> relataram que lidocaína isolada ou em combinação com propofol não teve efeito sobre *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* em concentrações baixas (1%). Ozer et al.<sup>7</sup> relataram efeito antimicrobiano de lidocaína sobre *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis* e *P. aeruginosa* em concentração alta (2%), mas ausência de efeito antimicrobiano em concentrações baixas (0,05–0,1%). Semelhantemente aos relatos previamente mencionados, muitos estudos demonstraram que propofol é um forte agente promotor de crescimento bacteriano.

Além dos estudos acima mencionados, Masaki et al.<sup>19</sup> avaliaram a compatibilidade físico-química da combinação de propofol e lidocaína. Nesse estudo, 5–10–20–40 mg de lidocaína foram adicionados a 20 mL de propofol 1%. Primeiro, a estabilidade química foi avaliada com cromatografia em fase gasosa e depois a formação de microprecipitação (ou gotículas de óleo) foi avaliada com microscopia eletrônica de varredura em campos selecionados

aleatoriamente. Os autores relataram uma diminuição linear na concentração de lidocaína após 4 h na mistura que incluiu 40 mg de lidocaína e a microscopia eletrônica mostrou gotículas com diâmetros  $\geq 5 \mu\text{m}$  que surgiram 30 minutos após a preparação da mistura. Devido a esses achados, os autores chamaram a atenção para a possibilidade de êmbolos em altas doses da mistura de lidocaína e propofol. Não há estudos semelhantes para efedrina e propofol.

O efeito antimicrobiano de muitos agentes anestésicos já foi avaliado. Begec et al.<sup>2</sup> avaliaram o efeito antimicrobiano da combinação de cetamina-propofol, comumente usada para indução de anestesia e sedação e analgesia. Seu estudo relatou efeito antimicrobiano sobre *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* em concentração alta de cetamina, mas nenhum efeito sobre *S. aureus*.

Em estudo que avaliou o efeito antimicrobiano das concentrações 1–10–100  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  de remifentanil em propofol, os autores descobriram um efeito antimicrobiano significativo relacionado à dose sobre *S. aureus* e



**Figura 2** Taxas de crescimento de *Acinetobacter* spp em diferentes fármacos e combinações. UFC, unidade de formação de colônias.

*P. aeruginosa* e um efeito similar, embora menor, sobre *E. coli* e *C. albicans*.<sup>20</sup> Outro estudo *in vitro* relatou efeito antimicrobiano de remifentanil sobre *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e um isolado clínico de um *Acinetobacter* spp resistente a vários fármacos.<sup>17</sup>

O efeito antimicrobiano dos agentes anestésicos é comparado principalmente com propofol ou o agente é usado em combinação com propofol. Em nosso estudo, avaliamos o efeito antimicrobiano de efedrina isolada e em combinação com propofol. Descobrimos que efedrina, tanto isolada como em combinação, foi eficaz na inibição do crescimento bacteriano de *S. aureus* e *Acinetobacter* spp. O mesmo efeito não foi observado com outros microrganismos.

O único estudo prévio que avaliou o efeito antimicrobiano de efedrina foi publicado por Zhao et al.<sup>14</sup> Com efedrina a uma concentração de 328,76 mcg.mL<sup>-1</sup> a 37°C, os autores descobriram que o crescimento de *E. coli* foi inibido em 50%. Os autores concluíram que efedrina poderia ser um potencial agente antibacteriano de importância clínica. Esse relato serviu de inspiração para o presente estudo. Porém, não conseguimos determinar qualquer efeito de efedrina sobre a inibição do crescimento de *E. coli*.

Para determinar o efeito de efedrina sobre *E. coli*, Zhao et al.<sup>14</sup> usaram testes microcalorimétricos para calcular a concentração inibitória média. Testes microcalorimétricos são técnicas não invasivas e não destrutivas que demonstram a interação de um fármaco e a célula microbiana. Estudos microcalorimétricos foram usados para avaliar o efeito de um único fármaco ou de uma combinação de agentes antibacterianos.<sup>14,21,22</sup> Embora essa técnica apresente alta sensibilidade, precisão e seja fácil de executar, também é cara e não está disponível em nosso instituto. Portanto, usamos microdiluição e cultivo microbiano em nosso estudo. Além disso, o conteúdo lipídico de propofol o faz agir como um agente promotor de crescimento,<sup>6</sup> enquanto a nossa hipótese foi que efedrina, por outro lado, seria antimicrobiana. Não conseguimos encontrar um estudo que usasse técnicas microcalorimétricas para avaliar uma combinação de agentes promotores de crescimento e antimicrobianos. Portanto, não acreditamos que as técnicas microcalorimétricas seriam apropriadas para este estudo.

Embora as cepas de *E. coli* do nosso estudo e as do estudo conduzido por Zhao et al. não sejam as mesmas, não podemos explicar as nossas descobertas diferentes, pois ambas as cepas eram de padrões internacionais. Enquanto Zhao et al. usaram 99,9% de concentrado de efedrina e *E. coli* foram cultivadas em cultura de peptona e depois transferidas para tubos de LB (meio de Luria-Bertani), usamos a forma comercial de efedrina e agar sangue para o material de cultura. Zhao et al. usaram metanol para diluir a efedrina enquanto usamos NaCl isotônico. A discrepância entre as descobertas desses dois estudos não pode, portanto, ser atribuída a uma, mas a muitas diferenças nas metodologias de estudo. Investigações adicionais seriam necessárias para explicar claramente essa discrepância.

O uso de efedrina em combinação com propofol não é comum na prática anestésica. Vários estudos relataram bons resultados quando efedrina foi administrada antes da injeção de propofol ou em mistura com propofol para diminuir a dor causada pela injeção e as alterações hemodinâmicas relacionadas ao propofol.<sup>11,12,23,24</sup> Determinamos o efeito antimicrobiano de efedrina a uma concentração de

512 mcg.mL<sup>-1</sup>. Contudo, estudos mais precisos podem descobrir que essa concentração pode ficar entre 256 mcg.mL<sup>-1</sup> e 512 mcg.mL<sup>-1</sup>. Mesmo quando a mistura de propofol é preparada com uma concentração de 512 mcg.mL<sup>-1</sup>, a dosagem de efedrina administrada na indução é de 125 mcg.kg<sup>-1</sup>. Essa dosagem é semelhante a ou menor do que aquela de outros relatos.<sup>11,12,23,24</sup> Estudos que usaram doses únicas de efedrina relataram doses ainda maiores.<sup>25</sup>

Além de seu efeito antimicrobiano, o uso de efedrina com propofol durante a indução tem vários benefícios adicionais. Pode haver uma diminuição da dor causada pela injeção de propofol.<sup>11-13</sup> Propofol é o agente anestésico-hipnótico mais comumente usado e está associado à hipotensão durante a indução.<sup>26</sup> De forma ideal, um agente anestésico deveria fornecer hipnose adequada com alterações hemodinâmicas mínimas para manter a estabilidade hemodinâmica. Muitos estudos relataram o uso de efedrina para prevenir as alterações hemodinâmicas associadas ao propofol.<sup>10,23,24,26</sup> Porém, a mistura de propofol-efedrina deve ser usada com cautela em pacientes hipertensos.<sup>25</sup>

Efedrina é um agente comumente usado especialmente em anestesia neuraxial para a necessidade urgente de vasopressores.<sup>9,27,28</sup> Quando usada como vasopressor, não acreditamos que uma concentração baixa levará ao efeito antimicrobiano. No entanto, o aumento do uso da combinação propofol-efedrina para prevenir alterações hemodinâmicas após a injeção de propofol pode diminuir as taxas de contaminação do propofol e também as complicações infecciosas no pós-operatório. Além disso, quando consideramos o uso prolongado de propofol como agente para anestesia total intravenosa e para sedação em unidades de terapia intensiva, a combinação com efedrina pode diminuir as complicações infecciosas. Estudos adicionais, clínicos e farmacológicos, são necessários para determinar a faixa de dosagem segura. Isso é especialmente importante quando consideramos seu efeito antimicrobiano sobre *Acinetobacter* spp. Nosso estudo é o primeiro a demonstrar claramente o efeito antimicrobiano de efedrina em vários agentes microbianos.

Embora existam vários estudos sobre o uso clínico de diferentes concentrações da combinação efedrina-propofol, não há estudos que avaliem a compatibilidade fisicoquímica ou a dosagem segura. Portanto, não podemos chegar a uma conclusão clara sobre o uso clínico desse efeito antimicrobiano. O uso da combinação efedrina-propofol em anestesia e na prática de tratamentos intensivos pode levar a uma redução das complicações infecciosas. Ensaio randômicos e controlados são necessários para determinar a eficácia em contextos clínicos.

## Conclusão

Nosso estudo demonstrou que efedrina isolada ou em combinação com propofol apresenta efeito inibitório em concentração de 512 mcg.mL<sup>-1</sup> sobre a taxa de crescimento bacteriano de *S. aureus* e *Acinetobacter* spp.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Magee L, Godsiff L, Matthews I, et al. Anaesthetic drugs and bacterial contamination. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995;12:41–3.
- Begec Z, Yucel A, Yakupogullari Y, et al. The antimicrobial effects of ketamine combined with propofol: an in vitro study. *Braz J Anesthesiol.* 2013;63:461–5.
- Chen SH, Kung CC, Fung ST. Endotoxemia due to propofol contamination in four consecutive patients. *J Formos Med Assoc.* 2014;113:328–9.
- Klein J, Huisman I, Menon AG, et al. Postoperative infection due to contaminated propofol. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A767.
- Franci P, Dotto G, Cattai A, et al. Lethal septic shock after dental scaling in a healthy dog due to *Ochrobactrum anthropi*-contaminated propofol. *J Small Anim Pract.* 2015;56:345–7.
- Wachowski I, Jolly DT, Hrazdil J, et al. The growth of microorganisms in propofol and mixtures of propofol and lidocaine. *Anesth Analg.* 1999;88:209–12.
- Ozer Z, Ozturk C, Altunkan AA, et al. Inhibition of bacterial growth by lignocaine in propofol emulsion. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:179–82.
- Keles GT, Kurutepe S, Tok D, et al. Comparison of antimicrobial effects of dexmedetomidine and etomidate-lipuro with those of propofol and midazolam. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:1037–40.
- Unlugenc H, Turktan M, Evruke IC, et al. Rapid fluid administration and the incidence of hypotension induced by spinal anesthesia and ephedrine requirement: the effect of crystalloid versus colloid coload. *Middle East J Anaesthesiol.* 2015;23:273–81.
- Masjedi M, Zand F, Kazemi AP, et al. Prophylactic effect of ephedrine to reduce hemodynamic changes associated with anesthesia induction with propofol and remifentanyl. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30:217.
- Gilani MT, Bameshki A, Razavi M. Efficacy of ephedrine in the prevention of vascular pain associated with different infusion rates of propofol. *Anesth Essays Res.* 2014;8:345–8.
- Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg.* 2002;95:1293–6.
- Cetinkaya D, Balaban O, Aydin T, et al. Can adding ephedrine to admixture of propofol & lidocaine overcome propofol associated hemodynamic changes and injection pain. *Int J Anesth Res.* 2016;4:213–8.
- Zhao Y, Jia L, Wang J, et al. Microcalorimetry with correspondence analysis for studying the antibacterial effect of ephedrine on *Escherichia coli*. *Thermochim Acta.* 2013;557:50–4.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteenth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); M100-S23. Disponível em: [www.clsi.org](http://www.clsi.org).
- Bátaí I, Kerényi M, Tekeres M. The growth of bacteria in intravenous glyceryl trinitrate and in sodium nitroprusside. *Anesth Analg.* 1999;89:1570–2.
- Erden IA, Gulmez D, Pamuk AG, et al. The growth of bacteria in infusion drugs: propofol 2% supports growth when remifentanyl and pantoprazole do not. *Braz J Anesthesiol.* 2013;63:466–72.
- Vidovich MI, Peterson LR, Wong HY. The effect of lidocaine on bacterial growth in propofol. *Anesth Analg.* 1999;88:936–8.
- Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol–lidocaine mixture. *Anesth Analg.* 2003;97:1646–51.
- Apan TZ, Apan A, Sahin S, et al. Antibacterial activity of remifentanyl and mixtures of remifentanyl and propofol. *J Clin Anesth.* 2007;19:346–50.
- Vazquez C, Lago N, Mato MM, et al. Microcalorimetric study of the growth of *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and their mixtures in an enriched culture medium. *J Therm Anal Calorim.* 2015;121:463–8.
- Astasov-Frauenhoffer M, Braissant O, Hauser-Gerspach I, et al. Microcalorimetric determination of the effects of amoxicillin, metronidazole, and their combination on in vitro biofilm. *J Periodontol.* 2014;85:349–57.
- Chow MY-H, Sim K-M, Sia AT-H, et al. Haemodynamic effects of adding ephedrine to propofol and alfentanil. *Can J Anaesth.* 1998;45:597–8.
- Gopalakrishna MD, Krishna HM, Shenoy UK. The effect of ephedrine on intubating conditions and haemodynamics during rapid tracheal intubation using propofol and rocuronium. *Br J Anaesth.* 2007;99:191–4.
- Kol IO, Kaygusuz K, Gursoy S, et al. The effects of intravenous ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Korean Med Sci.* 2009;24:883–8.
- Farhan M, Hoda MQ, Ullah H. Prevention of hypotension associated with the induction dose of propofol: a randomized controlled trial comparing equipotent doses of phenylephrine and ephedrine. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31:526–30.
- Thomas DG. Ephedrine is the vasopressor of choice for obstetric regional anaesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2002;11:278–81.
- Kee WDN, Khaw KS, Tan PE, et al. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111:506–12.