

A AÇÃO ANTIMICROBIANA E IMUNOMODULADORADOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Beatriz Neres Araújo¹, Lucas Silva Costa², Marcos Paulo Antunes de Lima³

1. Graduada em Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim, Brasil. E-mail: biaraujo.bia@hotmail.com
2. Acadêmico de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim, Brasil.
3. Doutor, Docente da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim, Brasil.

Recebido em: 15/11/2022 – Aprovado em: 15/12/2022 – Publicado em: 30/12/2022
DOI: 10.18677/EnciBio_2022D1

RESUMO

Além do bloqueio da condução nervosa, os anestésicos locais também possuem propriedades antimicrobianas e imunomoduladoras. Nessa revisão de literatura foram demonstrados experimentos, *in vitro* e *in vivo*, que constatarem atividades bacteriostática, bactericida, fungistática e fungicida. A eficácia contra microrganismos resistentes já foi observada, bem como efeito sinérgico a antibióticos, o que torna os anestésicos locais interessantes em situações de resistência microbiana. Aparentemente, a ação sobre os vírus ocorre de forma indireta, através de mecanismos anti-inflamatórios capazes de reduzir os efeitos virais. Apesar disso, a atividade imunomoduladora sobre citocinas e células do sistema imune demonstra ser importante mesmo em quadros não infecciosos. Portanto, os anestésicos locais se mostram uma possibilidade de suporte terapêutico em situações infecciosas e inflamatórias.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção; Microrganismos; Resistência.

THE ANTIMICROBIAL AND IMMUNOMODULATORY ACTION OF LOCAL ANESTHETICS

ABSTRACT

In addition to blocking nerve conduction, local anesthetics also have antimicrobial and immunomodulatory properties. In this literature review, *in vitro*, and *in vivo* experiments were demonstrated, which found bacteriostatic, bactericidal, fungistatic, and fungicidal activities. Efficacy against resistant microorganisms has already been observed, as well as a synergistic effect with antibiotics, which makes local anesthetics interesting in situations of microbial resistance. Apparently, the action on viruses occurs indirectly, through anti-inflammatory mechanisms capable of reducing viral effects. Despite this, the immunomodulatory activity on cytokines and cells of the immune system proves to be important even in non-infectious conditions. Therefore, local anesthetics show to be a possibility of therapeutic support in infectious and inflammatory situations.

KEYWORDS: Infection; Microorganisms; Resistance.

INTRODUÇÃO

Diversos microrganismos são capazes de causar infecções e doenças, sendo que, para combatê-los, medicamentos como antibacterianos, antifúngicos e antivirais são utilizados. Apesar disso, tais patógenos são passíveis de desenvolver resistência, o que torna desafiador o controle deles. Diante disso, o uso de outras substâncias que apresentem ação contra esses agentes se torna importante. Diversos estudos demonstram que os anestésicos locais possuem características que excedem suas propriedades anestésicas. Além de apresentarem atividade antimicrobiana, eles também são capazes de modular as respostas imunes, exercendo controle sobre a resposta inflamatória. Devido a isso, seu uso pode ser benéfico em exames físicos, artroplastias, feridas cirúrgicas infectadas, doenças virais, quadros inflamatórios, entre outras situações. Tendo isso em vista, os anestésicos locais demonstram ser uma alternativa complementar na rotina clínica para mitigar a resistência antimicrobiana e as ações deletérias do sistema imune.

MECANISMOS DE AÇÃO ANTIMICROBIANA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

No início do século XX, foram publicados os primeiros trabalhos científicos que documentaram a presença de ação antimicrobiana nos anestésicos locais. Em outros estudos, constatou-se que, além de bloqueio regional, eles também são capazes de promover ações bacteriostática, bactericida, fungistática e fungicida, o que os torna antimicrobianos não convencionais de grande interesse (KAEWJIARANAI *et al.*, 2018).

A potência antimicrobiana dos anestésicos locais pode ser maior quando fatores como: concentração, temperatura e tempo de exposição são mais altos (JOHNSON *et al.*, 2008). Além disso, o anestésico utilizado também é importante, visto que, alguns são mais eficientes que outros, como é o caso da Bupivacaína e Lidocaína (GIL *et al.*, 2019). Collura e Letellier (1990), descreveram que o potencial hidrogeniônico (pH) também influenciou a ação da Dibucaína, uma vez que, em pH alcalino houve maior facilidade para a inibição da respiração celular da *Escherichia coli*.

Ação sobre as bactérias

Com relação às bactérias, foram descritas ações bacteriostática e bactericida, tanto em Gram-positivas, quanto em Gram-negativas, sendo que, Ohsuka *et al.* (1994) não encontraram diferenças de sensibilidade entre os dois grupos ao utilizarem Cloridrato de Lidocaína. As principais ações antimicrobianas dos anestésicos locais são: alterações morfológicas com consequente aumento da permeabilidade, lise da célula e extravasamento de conteúdo intracelular (SILVA, 1979); inibição da atividade respiratória (COLLURA; LETELLIER, 1990); da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) (SCHMIDT *et al.*, 1971); da síntese proteica (PAGES; LAZDUNSKI, 1982); e da atividade enzimática (SILVA, 1979). Collura e Letellier (1990) também relataram impossibilidade da exportação de proteínas com acúmulo dos precursores, o que causa perturbação do estado energético da célula bacteriana. Atividade esporicida contra *Bacillus subtilis* também foi alcançada pela Dibucaína em temperaturas iguais ou superiores a 60°C (ABDELAZIZ; EL-NAKEEB, 1988). A gravidade das ações se mostrou dose-dependente (OHSUKA *et al.*, 1994), mas também sofre interferência da interação dos anestésicos locais com os fosfolípidios da membrana bacteriana (SILVA, 1979).

Além de promover tais efeitos agindo sozinho, os anestésicos locais também são capazes de agir sinergicamente potencializando o efeito de antibióticos,

hidrofílicos e hidrofóbicos, e reduzindo a concentração mínima inibitória (CMI) destes, principalmente em bactérias Gram-negativas, que apresentam mecanismos de resistência contra os hidrofóbicos (BERNARD, 1988). Esse aumento da susceptibilidade a antibióticos, pode ser alcançado mesmo em bactérias já resistentes (ADLER *et al.*, 2017). Sendo assim, os anestésicos locais podem ser tanto um complemento, quanto uma alternativa única (JOHNSON *et al.*, 2008).

Ação sobre os fungos

Vaz *et al.* (2000) descreveram, tanto ação fungistática, quanto fungicida, ao utilizar *Candida albicans* e não-*albicans* e os anestésicos locais Benzidamina (6,25 a 50,0 µg/mL), Lidocaína (1,25 a 40,0 mg/mL) e Bupivacaína (2,5 a 10 mg/mL). Observou-se que, em menores concentrações, houve efeito fungistático devido ao comprometimento metabólico da levedura, já a ação fungicida foi alcançada em concentrações maiores e ocorreu devido a dano direto na membrana plasmática e consequente aumento da permeabilidade, observado com um corante impermeável à membrana. A alteração da permeabilidade também foi mensurada pelo extravasamento de potássio (K⁺), pois este íon se acumula dentro das células de fungos em crescimento exponencial. Além de tais alterações, observaram-se mudanças graves nas organelas, lise celular e fragmentos celulares soltos.

Rodrigues *et al.* (2000) descreveram que a Ropivacaína (0,125% e 0,25%) foi capaz de inibir a formação do tubo germinativo da *Candida albicans* por meio de bloqueio dos canais iônicos de cálcio. Em estudo anterior, também foi sugerido que a Lidocaína (0,03% a 0,5%) e a Bupivacaína (0,0175% a 0,25%), quando administradas em determinadas doses, foram igualmente capazes de promover essa inibição em cepas de *Candida albicans* adquiridas de isolados clínicos (RODRIGUES *et al.*, 1994). Tal ação demonstra-se muito vantajosa, visto que, foi alcançada mesmo em cepas resistentes (RODRIGUES *et al.*, 1994) e enfraquece os mecanismos de patogênese da levedura, uma vez que o tubo germinativo tem um importante papel na invasão tecidual do hospedeiro (RODRIGUES *et al.*, 2000). Efeito tóxico sobre a *Candida albicans* também foi descrito com o uso de Tetracaína (0,1 a 0,5%), Oxibuprocaína (0,4%) e Cocaína (< 2,5%) (KLEINFELD; ELLIS, 1967).

De acordo com Vaz *et al.* (2000), a atividade fungicida dos anestésicos locais está associada às suas propriedades lipofílicas, sendo assim, quanto mais lipofílico é um anestésico, maior tende a ser seu efeito. Além disso, a atividade antifúngica pode ser obtida mesmo com anestésicos locais comercialmente disponíveis, pois estes apresentam concentrações acima da CMI.

Ação sobre vírus

Em algumas situações os anestésicos locais não agem diretamente sobre os vírus. Apesar disso, suas ações indiretas são capazes de beneficiar os indivíduos com quadros virais. Isso foi descrito por Poste e Reeve (1972) ao analisarem o efeito da Dibucaína, Tetracaína, Cocaína, Lidocaína e Procaína sobre o Herpesvírus simples, Herpesvírus Bovino tipo 2, Vírus da cinomose canina e Vírus da doença de Newcastle. Segundo os autores, os anestésicos locais inibiram significativamente a fusão dos vírus à membrana celular. Foi sugerido que a fusão ocorre através da ligação de uma membrana adjacente aos sítios iônicos de cálcio. Os anestésicos locais ocupam os canais de cálcio os tornando indisponíveis para a reação de fusão. Isso indica que os anestésicos locais são capazes de dificultar a entrada de tais vírus envelopados nas células hospedeiras, visto que, para que isso ocorra a fusão celular é necessária.

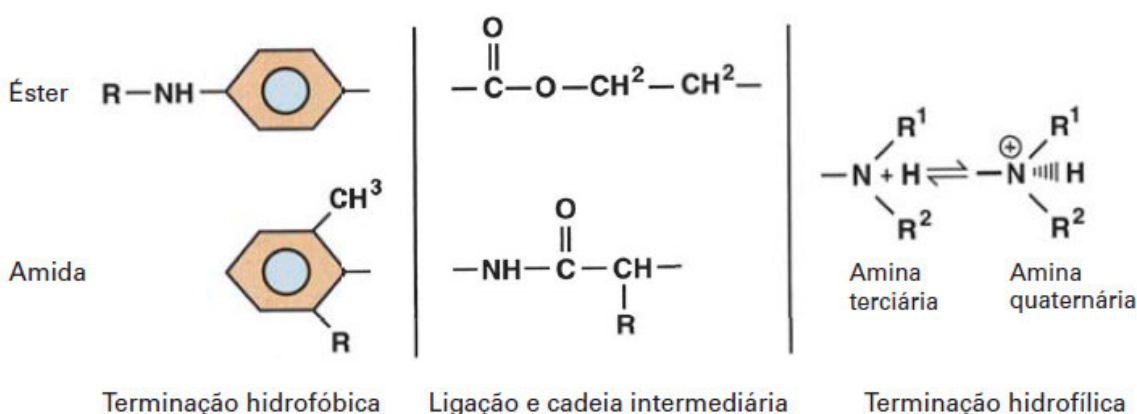
Na pesquisa *in vitro* de Häring *et al.* (2021) foi descrito um efeito mais direto. Ao utilizarem Procaína a 50% de concentração os autores avaliaram se este anestésico local demonstrava atividade antiviral contra os vírus SARS-CoV-2 e Influenzavirus A. Os resultados demonstraram que houve inibição da infecção viral e da morte celular devido à redução na síntese de mRNA viral; na expressão de citocinas induzidas pelos vírus; e na replicação e disseminação dos vírus. Sendo assim, a Procaína apresentou efeito antiviral, sem prejudicar a viabilidade celular, em infecções causadas, tanto pelo SARS-CoV-2, quanto pelo Influenzavirus A.

A RELAÇÃO ENTRE OS ANESTÉSICOS LOCAIS E O SISTEMA IMUNE

Ação sobre as células imunes

Os anestésicos locais possuem domínios hidrofóbicos (anel aromático) e hidrofílicos (grupamento amina) que são ligados a uma amida ou a um grupamento éster (FERREIRA *et al.*, 2018) (Figura 1).

FIGURA – Estrutura química dos anestésicos locais



Fonte: (BARASH *et al.*, 2017, p. 215)

Tanto a estrutura, quanto as características físico-químicas definem a potência dos anestésicos (CEREDA *et al.*, 2006), sendo que, a propriedade anfífilica é o que permite sua distribuição nas membranas das células (FERREIRA *et al.*, 2017).

Além do bloqueio da condução nervosa, os anestésicos locais também são capazes de modular diversas vias celulares, o que os confere efeitos anti-inflamatórios (FERREIRA *et al.*, 2018). A resposta imune é fundamental para a defesa do organismo, no entanto os eventos inflamatórios, por vezes, podem ser deletérios, sendo a modulação desse sistema por estes fármacos interessante.

Os anestésicos locais promovem bloqueio da condução nervosa pela inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, no entanto, Black e Waxman (2013) descreveram que algumas células não neuronais, incluindo as células imunes, apesar de não serem excitáveis, podem expressar subunidades α dos canais de sódio que são importantes para regular a motilidade, a migração e a fagocitose celular. Segundo Poffers *et al.* (2018), isso indica que a inibição promovida pelos anestésicos locais pode ter propriedades anti-inflamatórias, o que foi confirmado em

seu experimento *in vitro* e *in vivo*, uma vez que, observou-se a presença da subunidade α Nav 1.3 em neutrófilos. Constatou-se também que a Lidocaína é capaz de reduzir a adesão às células endoteliais, a migração e a quimiotaxia de tais polimorfonucleares e que, portanto, os canais de sódio dependentes de voltagem podem ser usados para imunomodulação.

Kolle *et al.* (2021) descreveram ação sobre os granulócitos ao utilizarem doses clinicamente utilizadas de Bupivacaína (0,03 – 3,16 mmol/L) e Lidocaína (0,007 – 14,21 mmol/L) e demonstrou-se que a Bupivacaína, em doses menores, diminuiu a migração quimiotática dos granulócitos e, em doses maiores, a interrompeu. A Lidocaína, por outro lado, aumentou a migração em doses menores, só sendo capaz de reduzi-la ou interrompê-la em doses superiores. Foi comentado também sobre a armadilha extracelular de neutrófilos (NETose), sendo que a Bupivacaína foi capaz de reduzi-la, tanto em doses mais baixas, quanto em doses mais altas. Já a lidocaína aumentou a NETose em doses mais baixas e só a diminuiu em dosagens mais altas. Ou seja, a Bupivacaína demonstrou ser mais eficiente em concentrações mais baixas, o que pode ser atribuído a sua maior estrutura lipofílica.

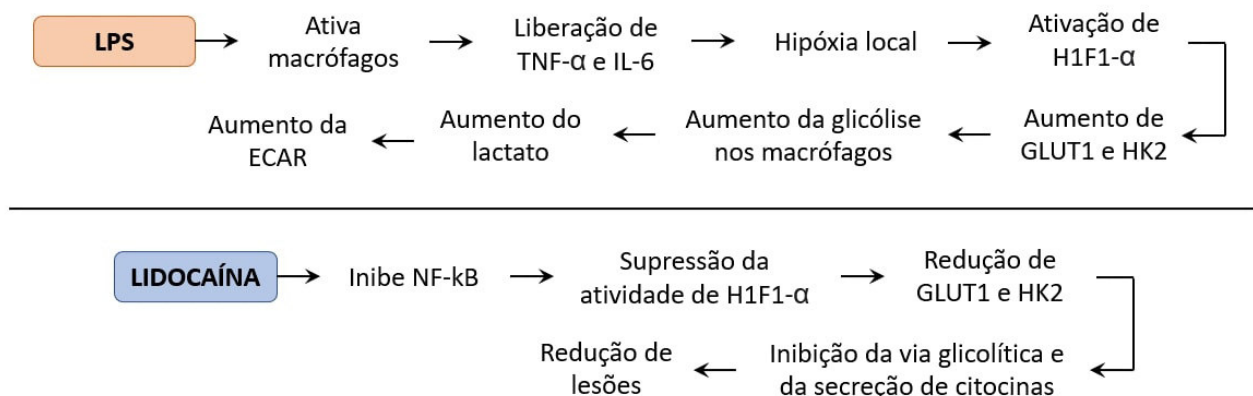
Ação sobre as citocinas

A ação anti-inflamatória dos anestésicos locais também pode ser alcançada pela inibição da secreção de citocinas. Isso foi demonstrado por Lahav *et al.* (2002) em um estudo *in vitro*, uma vez que, ao utilizarem Lidocaína, Bupivacaína e Ametocaína foram capazes de inibir, em células epiteliais intestinais, a secreção de Interleucina 8 (IL-8) e IL-1 β induzidas pelo Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), sem afetar a viabilidade celular. Com relação a Lidocaína, os autores descreveram que esta foi capaz de regular a transcrição genética, visto que, reduziu a expressão do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro de IL-8 e IL-1 β . Além dessa inibição dos mediadores pró-inflamatórios, tal anestésico local também aumentou a secreção da molécula anti-inflamatória antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1 RA), que é a inibidora natural da citocina IL-1.

Lin *et al.* (2020) também documentaram a ação da lidocaína sobre citocinas ao fazerem um experimento *in vivo*, sendo estas, o TNF- α e IL-6. De acordo com os autores, essa ação inibitória ocorreu pela atuação de tal anestésico local sobre o complexo proteico Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B) demonstrando-se vantajoso, visto que, segundo Tizard (2019), tanto a IL-6, quanto o TNF- α , quando em excesso, são causadores de alta destruição celular e choque séptico. Lin *et al.* (2020) comentam que o Lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias Gram-negativas possui a capacidade de ativar macrófagos induzindo-os a liberar TNF- α e a IL-6. O processo inflamatório resulta em um quadro de hipóxia local que ativa o fator de transcrição induzível por hipóxia-1 alfa (HIF1- α). Este, por sua vez, regula e aumenta a síntese dos genes que transcrevem a proteína glicolítica Transportadora de Glicose 1 (GLUT1) e a enzima Hexoquinase (HK2) que é responsável por regular o metabolismo da glicose. Isso gera aumento da glicólise de macrófagos e, conseqüentemente do lactato, o que causa acidificação da matriz celular que pode ser mensurada pela taxa de acidificação extracelular (ECAR). De acordo com os autores, a Lidocaína apresenta efeito anti-inflamatório dose-dependente sobre esse metabolismo, o que a torna uma possível alternativa para o controle da inflamação e conseqüente melhora dos quadros sépticos. Isso ocorre, pois a Lidocaína é capaz de inibir o complexo proteico Fator Nuclear Kappa B modulando a liberação dos fatores inflamatórios, o que resulta em supressão da atividade de HIF1- α e na redução da expressão do RNA

mensageiro de GLUT1 e HK2. Tais circunstâncias inibem a via glicolítica dos macrófagos e reduzem a produção das citocinas inflamatórias induzidas pelo LPS. O resultado observado neste experimento foi redução de lesões histopatológicas no fígado e no pulmão devido a uma menor infiltração inflamatória (Figura 2).

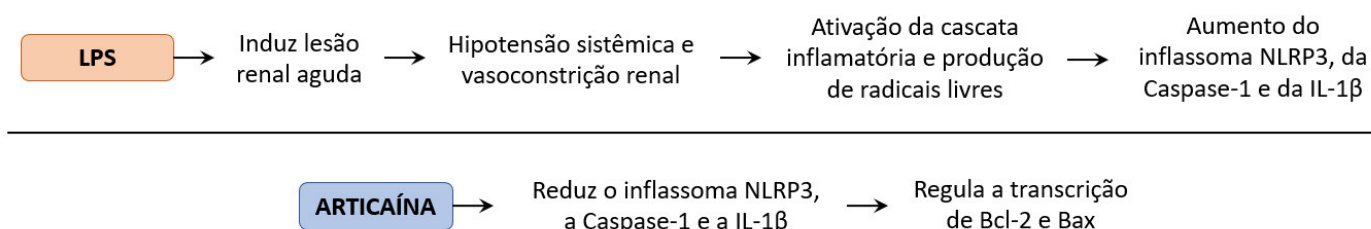
FIGURA- Ação anti-inflamatória da Lidocaína



Fonte: Elaborado pelos autores a partir de dados de Lin *et al.* (2020).

Em outro estudo *in vivo*, porém utilizando a Articaína (ART), Zhao *et al.* (2020) demonstraram que também possui, dependendo da dose, propriedades anti-inflamatórias em lesões renais agudas (LRA) induzidas por LPS. De acordo com os autores, o LPS leva ao quadro de hipotensão sistêmica com consequente redução de volume intravascular, vasoconstrição renal, ativação das cascatas inflamatórias e produção de radicais livres, o que gera o aumento do complexo proteico Inflamassoma NLRP3, da enzima Caspase-1 e da citocina IL - 1 β , que estão relacionados à apoptose celular. A ART mostrou ser capaz de modular positivamente a apoptose, pelo ajuste da transcrição dos genes anti-apoptótico Bcl-2 e pró-apoptótico Bax e também pela redução dos níveis do inflamassoma NLRP3, Caspase-1 e IL - 1 β (Figura 3).

FIGURA 3 – Ação da Articaína sobre a apoptose

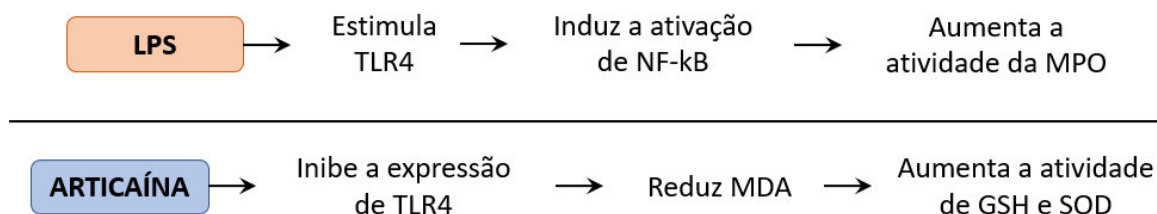


Fonte: Elaborado pelos autores a partir de dados de Zhao *et al.* (2020)

Com relação aos radicais livres, Zhao *et al.* (2020) comentam que o LPS estimula o receptor Toll-like 4 (TLR4) e induz a ativação de NF-kB, responsável pelo estresse oxidativo. Além disso, também ocorre aumento da atividade da enzima Mieloperoxidase (MPO), responsável por catalisar a formação dos radicais livres. A

Articaína mostrou ser capaz de inibir, sem causar efeitos neurotóxicos, a expressão de TLR4, a ativação de NF-κB e a atividade da MPO. Ademais, tal anestésico também reduziu significativamente os níveis do radical livre Malondialdeído (MDA) e aumentou a atividade, tanto do antioxidante Glutathione (GSH), quanto da enzima Superóxido Dismutase (SOD), sendo essa última responsável por desativar o radical livre superóxido (O_2^-) (Figura 4).

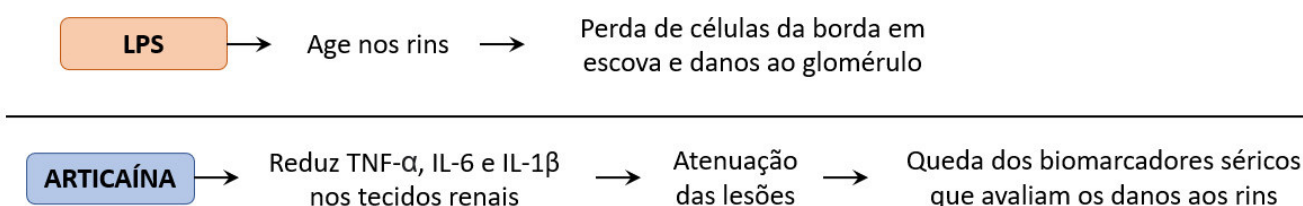
FIGURA 4 – Ação da Articaína sobre os radicais livres



Fonte: Elaborado pelos autores a partir de dados de Zhao et al. (2020)

Por fim, os autores relataram que o LPS induz, nos rins, perda de células da borda em escova e dano ao glomérulo, porém que a Articaína também foi eficiente em atenuar tais lesões renais por meio da diminuição das citocinas TNF-α, IL-6 e IL-1β nos tecidos renais. Isso pôde ser constatado devido à queda dos biomarcadores séricos que avaliam o dano aos rins, sendo esses: o nitrogênio ureico (NUS), a creatinina (CRE) e a Cistatina C Sérica (Figura 5).

FIGURA 5 – Ação da Articaína sobre as lesões renais



Fonte: Elaborado pelos autores a partir de dados de Zhao et al. (2020)

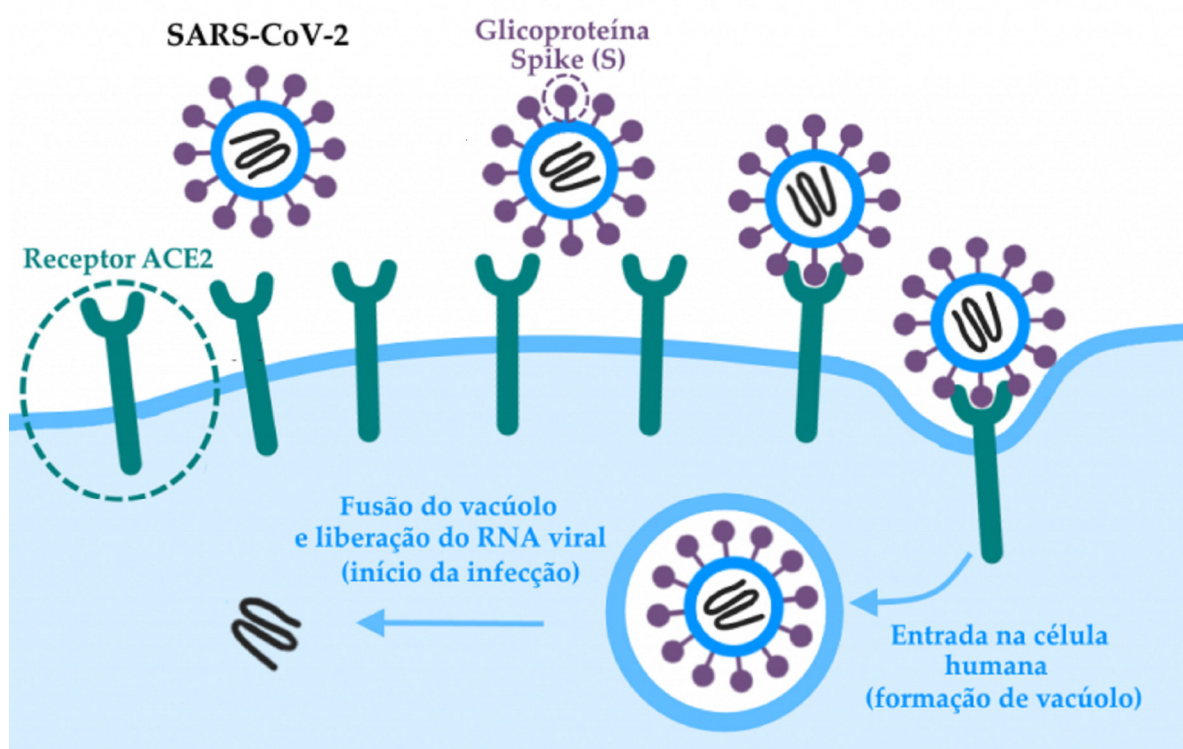
A atuação anti-inflamatória dos anestésicos locais também demonstrou ser benéfica em quadros de Covid-19 causados pelo coronavírus SARS-CoV-2 (VERA et al., 2020). A resposta inflamatória exacerbada promove aumento do infiltrado celular e das citocinas, o que gera injúria tecidual e consequente agravamento da doença (LIU et al., 2020). Quanto maior for a resposta imune, mais chances de a chamada “tempestade de citocinas” ser ativada, o que é indesejável, visto que o aumento extremo das citocinas é fundamental para a fisiopatologia das doenças virais e está associado a síndrome do desconforto respiratório agudo, que é a complicação mais grave da doença em humanos (WANG et al., 2020). Como a resposta imune é o que define a gravidade sintomatológica, a limitação da reação inflamatória explosiva demonstra ser um mecanismo para aumentar as chances de recuperação (VERA et al., 2020).

Nesse sentido, o uso sistêmico da Lidocaína tem revelado ser uma boa alternativa de suporte terapêutico, visto que, tal anestésico local é capaz de reduzir a produção e a liberação de mediadores inflamatórios, o que consequentemente atenua os danos teciduais (PAPATHANASIOU, 2020). Isso foi demonstrado no estudo *in vivo* de Vera *et al.* (2020) em que apenas Lidocaína foi administrada pela via intravenosa uma vez ao dia durante dois dias na dose de 0,5 a 1 mg/kg e concentração de 0,5%. Os autores comentaram que o anestésico local foi capaz de melhorar a saturação de oxigênio e reduzir os sintomas da doença, a frequência respiratória e a necessidade de internação, quando os quadros eram leves ou moderados.

Atualmente sabe-se que a zoonose reversa acontece na Covid-19 (SREENIVASAN *et al.*, 2021), e que pode ser transmitida de animal para animal (SIA *et al.*, 2020), (FREULING *et al.*, 2020), porém ainda não está claro.

SARS-CoV-2 consegue infectar a célula através da ligação de sua proteína Spike a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2) do hospedeiro (SREENIVASAN *et al.*, 2021) (Figura 6).

Figura 6 – Ciclo viral do SARS-CoV-2



Fonte: (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2021)

O ser humano demonstrou ser altamente susceptível a esse vírus, sendo assim, provavelmente animais que expressam a ECA 2 e que possuem alta semelhança entre a forma humana dessa enzima apresentam potencial de serem hospedeiros (FRANK *et al.*, 2020), (STOUT *et al.*, 2020). Diversas espécies animais têm demonstrado serem susceptíveis a ação do SARS-CoV-2 como, por exemplo, cães, gatos, furões (SHI *et al.*, 2020), hamsters sírios dourados (CHAN *et al.*, 2020), tigres, leões (BARTLETT *et al.*, 2021), visons (ORESHKOVA *et al.*, 2020) macacos verdes africanos (CROSS *et al.*, 2020), entre outros. Estudos têm demonstrado que

algumas espécies manifestam sintomatologia clínica digestiva e respiratória quando acometidas pelo SARS-CoV-2. Alguns exemplos são: diarreia, vômito, (GARIGLIANY *et al.*, 2020), (GAUDREAUULT *et al.*, 2020) tosse seca e respiração ofegante (BARTLETT *et al.*, 2021). Isso demonstra que o estudo de alternativas para o tratamento da Covid-19 também é pertinente para a Medicina Veterinária.

Em suma, tais estudos sugerem que, os anestésicos locais possuem propriedades que os permitem atuar sobre as células de defesa, sobre a síntese de citocinas e sobre os tecidos, reduzindo o processo inflamatório, a lesão tecidual e a apoptose.

DIFERENÇA DE AÇÃO ANTIMICROBIANA ENTRE OS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais ao serem injetados passam pelos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Para que seu efeito seja atingido, é fundamental que as barreiras celulares sejam atravessadas e o sítio de ação alcançado. As membranas celulares são compostas por uma bicamada fosfolipídica, tendo propriedades, tanto hidrofílicas, quanto hidrofóbicas. Devido a essa característica anfipática a membrana plasmática é mais permeável a moléculas apolares, pois estas se dissolvem em gordura e conseguem atravessar a camada lipídica através de difusão simples. Sendo assim, medicamentos lipossolúveis são mais fáceis de serem absorvidos, o que explica o motivo de anestésicos locais mais lipofílicos apresentarem maior eficiência antimicrobiana (SPINOSA *et al.*, 2017).

A ordem decrescente de eficácia sugerida por Katzung e Trevor (2017) para anestésicos locais do grupamento amida é: Bupivacaína, Levobupivacaína, Ropivacaína, Lidocaína e Mepivacaína. A constante de dissociação ácida (pKa) é maior nos anestésicos do grupamento éster (GARCIA, 2017), sendo que, de acordo com Cortopassi *et al.* (2017), uma pKa maior está relacionada a uma menor proporção da forma lipossolúvel não ionizada, que é a fração capaz de atravessar a membrana, sendo assim, anestésicos amida se difundem mais facilmente através das barreiras lipídicas.

Diversos estudos demonstram essa diferença antimicrobiana entre os anestésicos locais. Em um estudo *in vitro*, Imani *et al.* (2020) compararam a ação bacteriostática da Lidocaína a 2% e da Bupivacaína a 0,5% e relataram que ambas foram capazes de inibir, em até 1 hora, pelo menos 55% do crescimento de 9 espécies bacterianas. Apesar do resultado, as análises demonstraram que a Bupivacaína teve maior ação inibitória, se comparada à Lidocaína, sendo que quanto maior o tempo, maior também a inibição. A porcentagem de resposta mais baixa para Bupivacaína em 24 horas foi de 73% para o *Streptococcus* do Grupo A e a mais alta de 93% para a *Escherichia coli*. Com relação a Lidocaína, sua resposta mais baixa em 24 horas foi de 74% para o *Streptococcus pneumoniae* e a mais alta de 92% para a *Escherichia coli*. As bactérias utilizadas foram: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* do Grupo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii* (Tabela 1).

TABELA1 – Porcentagem de ação inibitória da Bupivacaína e Lidocaína sobre as bactérias utilizadas por IMANI et al., 2020.

Bupivacaína a 0,5%					
Cepas bacterianas	1h	3h	6h	24h	Valor P
<i>Escherichia coli</i>	60%	84%	90%	93%	0,002
<i>Staphylococcus aureus</i>	60%	70%	80%	90%	0,001
<i>Bacillus aureus</i>	67%	73%	76%	80%	0,007
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60%	70%	80%	85%	0,044
<i>Enterococcus faecalis</i>	60%	70%	75%	83%	0,051
<i>Streptococcus</i> do Grupo A	55%	58%	67%	73%	0,026
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	64%	66%	68%	77%	0,038
<i>Streptococcus epidermidis</i>	63%	66%	73%	78%	0,042
<i>Acinetobacter baumannii</i>	60%	66%	70%	80%	0,052

Lidocaína a 2%					
Cepas bacterianas	1h	3h	6h	24h	Valor P
<i>Escherichia coli</i>	60%	80%	90%	92%	0,022
<i>Staphylococcus aureus</i>	60%	67%	75%	80%	0,027
<i>Bacillus aureus</i>	66%	75%	76%	80%	0,036
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60%	65%	76%	80%	0,041
<i>Enterococcus faecalis</i>	60%	70%	75%	83%	0,04
<i>Streptococcus</i> do Grupo A	66%	70%	75%	80%	0,037
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	62%	65%	69%	74%	0,049
<i>Streptococcus epidermidis</i>	64%	78%	80%	81%	0,044
<i>Acinetobacter baumannii</i>	60%	73%	75%	82%	0,039

Fonte: (IMANI et al., 2020, p.3)

Kesici et al. (2019) compararam a Bupivacaína com a Prilocaína frente às bactérias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Não foram observadas ações antimicrobianas contra *P. aeruginosa* para nenhum dos dois anestésicos. Apesar disso, ambos foram eficientes para *S. aureus* e *E. coli*, sendo que a Prilocaína foi mais potente e apresentou uma concentração mínima inibitória (CMI) menor. Segundo os autores, essa ação pode ser interessante para mitigar efeitos deletérios de quadros infecciosos, bem como os custos de tratamento, a morbidade e a mortalidade.

Adler et al. (2017) realizaram um estudo *in vitro* para investigar a diferença antimicrobiana entre Bupivacaína, Lidocaína e Mepivacaína frente a 40 isolados clínicos bacterianos de 8 gêneros diferentes. Os resultados demonstraram que a Bupivacaína, em metade de sua concentração clinicamente utilizada, inibiu 93% e foi bactericida para 81% dos isolados. A Lidocaína, em metade da sua concentração clínica, inibiu 93% e foi bactericida para 97% dos isolados. Já a Mepivacaína, em metade da sua concentração comercial, inibiu 80% e foi bactericida para 59% dos isolados. Isso demonstra que a Lidocaína e a Bupivacaína foram os anestésicos locais mais eficazes nesse experimento.

Com relação aos fungos, Rodrigues et al. (2000) relataram que a Lidocaína foi mais eficaz que a Ropivacaína em evitar a formação do tubo germinativo em *Candida albicans*. Rodrigues et al. (1994) também avaliaram a formação do tubo germinativo e demonstraram que a Bupivacaína teve um efeito mais potente que a Lidocaína em sua inibição.

Em alguns procedimentos, antimicrobianos não convencionais podem ser combinados a antibacterianos para prevenir infecções, principalmente no pós-operatório imediato (PARVIZI *et al.*, 2017). Essa interação é desejável para que haja aumento da eficiência antibacteriana sem promoção de resistência. Com relação aos anestésicos locais, considera-se que seu uso apresenta baixo risco, visto que, eles já são amplamente utilizados em procedimentos clínicos (GIL *et al.*, 2020). Tendo isso em vista, Gil *et al.* (2020) realizaram uma pesquisa *in vitro* para avaliar se a Lidocaína e a Bupivacaína, quando combinadas com a Gentamicina, seriam capazes de potencializar o efeito desse antibiótico contra *Staphylococcus aureus* sensível à metilicina (MSSA), que é um dos agentes patogênicos mais comuns nas infecções articulares. Os resultados demonstraram que, tanto a Lidocaína, quanto a Bupivacaína promoveram efeito antimicrobiano aditivo. Posteriormente, os autores também avaliaram se tais anestésicos locais poderiam aumentar a atividade antimicrobiana um do outro quando administrados juntos, sem a Gentamicina. Percebeu-se que a Lidocaína e a Bupivacaína geram pronunciado efeito sinérgico ao atuarem juntas, o que demonstra que os anestésicos locais são capazes de reduzir o CMI de antimicrobianos convencionais e não convencionais.

AÇÃO ANTIMICROBIANA LOCAL

Como já discutido anteriormente, os anestésicos locais possuem propriedades antimicrobianas quando agem localmente. Isso se torna importante em várias situações como, por exemplo, quando há ruptura da barreira cutânea. Adler *et al.* (2017), realizaram um estudo *in vitro* para investigar se os anestésicos locais que são aplicados nos membros dos equinos durante os exames físicos, apresentavam propriedades antimicrobianas capazes de agir sobre microrganismos associados a sinovite séptica que eventualmente poderiam ser carreados e inoculados em tecidos moles e articulações pela injeção. Para isso, a ação da Bupivacaína, Lidocaína e Mepivacaína foi analisada em 40 isolados clínicos bacterianos de 8 gêneros diferentes, sendo que 4 eram *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina (MRSA) e 5 *Escherichia coli* beta-lactamase de espectro estendido (ESBL). Os resultados demonstraram que todos os 3 anestésicos locais foram capazes, tanto de promover ação bacteriostática, quanto bactericida, mesmo quando administrados com metade de sua concentração clínica. A Lidocaína foi a mais eficaz, seguida pela Bupivacaína e, por último, a Mepivacaína. Dentre os isolados, a *Pseudomonas aeruginosa* e o *S. aureus* foram os mais resistentes. Como os anestésicos locais demonstraram possuir atividade antimicrobiana relevante em bactérias Gram-positivas e negativas, os autores questionaram o uso de antibióticos profilaticamente em tais procedimentos, visto que, de acordo com o exposto, o risco de infecção é baixo quando a antisepsia é feita adequadamente.

A artroplastia é outra situação em que antibióticos são utilizados profilaticamente de forma sistêmica para que infecções articulares sejam evitadas, uma vez que quadros infecciosos podem comprometer todo o procedimento (KAPADIA *et al.*, 2016). Atualmente sabe-se que essa forma de administração pode contribuir para a resistência bacteriana. Gil *et al.* (2019) avaliaram se ao incorporar Bupivacaína às próteses de Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular (PEUAPM) poderia promover, além do alívio da dor, efeito profilático antimicrobiano adicional contra *Staphylococcus aureus* sensível à metilicina. Os autores optaram por utilizar a Bupivacaína, visto que, ela possui concentração mínima inibitória e concentração mínima bactericida menor que a Lidocaína e a Ropivacaína e também por ter mais estabilidade térmica, o que confere maior resistência as condições de moldagem da

prótese. O resultado obtido demonstrou que é possível controlar a quantidade liberada do anestésico local para doses antimicrobianas clinicamente relevantes. Foi constatada inibição significativa, tanto da fixação bacteriana, quanto do desenvolvimento de biofilme. A Bupivacaína também reduziu o crescimento bacteriano e promoveu efeito bactericida dose-dependente. Isso indica que essa estratégia é suficiente e efetiva para a profilaxia antimicrobiana e redução do risco de infecção articular periprotética nos estágios iniciais do pós-operatório.

Outro efeito local foi descrito por Lu *et al.* (2014). Neste experimento *in vivo* os autores investigaram se a infusão contínua de 1 µL/h de Lidocaína possuía efeito antimicrobiano sobre feridas cirúrgicas infectadas por *S. aureus*. Para isso, tal anestésico local foi administrado por um implante de bomba osmótica. Os resultados demonstraram que a Lidocaína foi eficiente em inibir em até 10 vezes o crescimento microbiano, o que evidencia que a infusão de anestésico local, além de controlar a dor, também controla quadros infecciosos locais.

Com relação aos vírus, Bastos *et al.* (2020) realizaram um experimento com 91 pessoas que apresentavam Herpevírus simples recorrente nos lábios. Os autores formularam uma mistura com Prilocaína e Lidocaína e avaliaram os efeitos gerados com a aplicação de tais anestésicos locais sobre as lesões herpéticas. Os resultados demonstraram redução efetiva, tanto dos sinais e sintomas, devido a eliminação da dor e do desconforto, quanto do tempo de cicatrização e de tratamento. Demonstrou-se assim que a associação de Lidocaína e Prilocaína trata as lesões geradas pelo Herpevírus simples em todas as fases sintomáticas, sendo que, os efeitos foram superiores aos alcançados pelos antivirais tópicos. O mecanismo de ação não foi definido no presente estudo.

Apesar dos efeitos benéficos, os anestésicos locais podem ser um inconveniente quando se deseja realizar um exame de cultura microbiológica, pois o bloqueio local do sítio de coleta pode desencadear resultados falso-negativos devido a ação antimicrobiana destes. Isso foi demonstrado por Schorter e Straubinger (2021) ao testarem se a Lidocaína, Procaína e Ropivacaína atuavam sobre o crescimento *in vitro* de *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii* e *Borrelia bavariensis*. Os resultados obtidos foram que: a Lidocaína e a Procaína inibiram o crescimento das 3 espécies da bactéria, porém a Ropivacaína conseguiu inibir apenas 2, não sendo capaz de agir sobre a *Borrelia afzelii*. Diante disso, o recomendado é que não seja realizada infiltração no local da amostragem, sendo preferencial injeção perineural longe do foco de coleta (ADLER *et al.*, 2017). Recomenda-se também a redução da concentração do anestésico utilizado (KAEWJIARANAI *et al.*, 2018).

Outra situação em que o anestésico local pode ter ação negativa, é em culturas do líquido sinovial. Em seu experimento *in vitro*, Liu *et al.* (2018) definiram que a infiltração de Lidocaína a 2% teve efeito antibacteriano em 8 isolados, sendo estes: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pyogenes* e *Candida albicans*. Segundo os autores, a densidade bacteriana incubada neste estudo foi supra-fisiológica e a Lidocaína afetou de forma rápida e significativa a viabilidade microbiana de todas as cepas, exceto do *Streptococcus pyogenes*, sendo que *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* foram os microrganismos mais susceptíveis. Com base nisto, é possível perceber que esse anestésico local, em concentrações próximas à utilizada em seu uso clínico, pode interferir negativamente na cultura do líquido sinovial, quando administrado na forma

de injeção infiltrativa antes da coleta, o que poderia resultar em resultados falso-negativos. Apesar disso, um efeito benéfico também pode ser possível, caso a Lidocaína a 2% possa agir reduzindo a ocorrência de artrites sépticas de ocorrência iatrogênica (LIU *et al.*, 2018).

AÇÃO SISTÊMICA DA LIDOCAÍNA

Dentre os anestésicos locais, a Lidocaína é a única que tem indicação para ser administrada pela via intravenosa, sendo que, geralmente é infundida sistemicamente visando a promoção de um efeito analgésico. Apesar disso, sua ação sistêmica é capaz de extrapolar as propriedades anestésicas (GARCIA, 2017). Knollmann e Roden (2019) citam que a Lidocaína é um fármaco antiarrítmico eficiente para o tratamento de arritmias ventriculares. Beaussier *et al.* (2018) comentam que este anestésico local é um agente, tanto anti-inflamatório, por ser capaz de modular o sistema imune, quanto antitrombótico, devido a sua capacidade de inibir a agregação plaquetária. Cook *et al.* (2008), por sua vez, demonstraram em seu estudo *in vivo* que a associação de Flunixinina Meglumina e Lidocaína sistêmica aceleram a recuperação da motilidade e função intestinal no pós-operatório de equinos que tiveram lesão isquêmica no jejuno. Alguns estudos também têm relatado que a Lidocaína, quando administrada pela via intravenosa, apresenta propriedade antitumorais (TRAN e PIEGELER, 2017), (XING *et al.*, 2017).

Em algumas situações, a Lidocaína é capaz de compensar os efeitos colaterais gerados pelo sistema imune. A redução da resposta pró-inflamatória em quadros de sepse, por exemplo, pode ser efetiva para diminuir a mortalidade. Isso foi demonstrado por Bellini e Seymour (2016), que estudaram a ação da administração sistêmica contínua da Lidocaína transoperatória em quadros de peritonite séptica em 75 cães e avaliaram a sobrevivência de tais animais 48 horas após a cirurgia. Como é sabido, o LPS ativa macrófagos que liberam citocinas inflamatórias responsáveis por promover distúrbios da microcirculação, sendo que isso está relacionado à morte em quadros de sepse. Os resultados obtidos demonstraram que a proporção de sobrevivência no pós-operatório foi maior para o grupo que recebeu infusão contínua de Lidocaína no transoperatório, devido a melhoria da reperfusão tecidual e retardo das disfunções orgânicas. Os autores destacaram, no entanto, que a infusão contínua de Lidocaína apenas no período pós-operatório reduziu a sobrevivência no curto prazo, o que indica a importância de se realizar a administração no momento adequado.

A Diabetes Mellitus é outra situação em que a Lidocaína pode prejudicar a ação de microrganismos patogênicos através de sua imunomodulação. A hiperglicemia presente nesses quadros contribui para o crescimento bacteriano e faz com que a imunidade passe a ser disfuncional, o que torna o indivíduo mais suscetível a infecções (JOSHI *et al.*, 1999). As células de Kupffer são macrófagos mononucleares que promovem a fagocitose bacteriana e, quando ativadas, liberam diversas citocinas (WHOLLEBER; KNOLLE, 2016). Tais células se tornam disfuncionais em quadros de Diabetes Mellitus devido aos fatores inflamatórios (HOTAMISLIGIL, 2017). Diante disso, Wang *et al.* (2018) investigaram a ação da Lidocaína sobre as células Kupffer em camundongos diabéticos. Demonstrou-se que a Lidocaína foi capaz de recuperar as funções das células Kupffer, aumentando a capacidade fagocítica destas, pela inibição da resposta inflamatória. Reduziu-se também o recrutamento de granulócitos, bem como a síntese de óxido nítrico (NO), TNF- α , IL-6, Interferon-gama (IFN- γ) e a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1).

Song *et al.* (2017) também demonstraram o efeito sistêmico da Lidocaína e avaliaram os efeitos da sua infusão intravenosa no perioperatório da colecistectomia laparoscópica, sendo que, para isso foram utilizadas 71 pessoas. Segundo os autores, a colecistectomia laparoscópica é um procedimento cirúrgico comum e dor é o fator que mais impacta na recuperação desse procedimento. Usualmente utilizam-se opioides no pós-operatório, porém estes podem retardar ainda mais a recuperação (SONG *et al.*, 2017). Meng *et al.* (2015) também citam que a Morfina é capaz de alterar a microbiota intestinal e facilitar a translocação de bactérias Gram-positivas para o sangue. Diante disso, terapias alternativas se fazem necessárias, principalmente em quadros sépticos, visto que a sepse é a causa predominante de morte em casos mais graves. Neste estudo, a Lidocaína conseguiu promover diversos efeitos, como: redução dos escores de dor no pós-operatório, por pelo menos 6 horas; recuperação mais rápida da função intestinal pós operatória, avaliada através dos primeiros flatos e evacuação; e redução do nível sérico das citocinas IL-6 e IL-8. Segundo os autores, a redução da dor está relacionada ao caráter anti-inflamatório da Lidocaína e que a regulação positiva das citocinas pró-inflamatórias possibilitou menor necessidade de opioides no pós-operatório. Johnson *et al.* (2008) comentam que a dor gera vasoconstrição periférica e consequente redução, tanto da oxigenação tecidual, quanto da migração das células de defesa, o que pode facilitar a ocorrência de sepse. Como demonstrado no estudo de Song *et al.* (2017), a Lidocaína foi capaz de controlar a dor, sendo assim, possivelmente ela poderia atuar em quadros infecciosos melhorando a reperfusão e a oxigenação dos tecidos. Ademais, segundo Garcia (2017) a maioria dos anestésicos locais utilizados clinicamente, exceto a Ropivacaína e a Levobupivacaína, geram vasodilatação intrinsecamente. Com relação as citocinas, Tracey (2016) descreveu que a liberação de alguns mediadores pró-inflamatórios por macrófagos intestinais está envolvida na patogênese de sepse intra-abdominal e outras doenças infecciosas. Assim, é possível perceber que as ações anti-inflamatórias promovidas pela Lidocaína também são importantes na prevenção ou minimização dos quadros sépticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos abordados, é possível perceber que os anestésicos locais possuem propriedades antimicrobianas em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, em esporos e em fungos. Os principais mecanismos de ação descritos na literatura correspondem a alterações morfológicas e funcionais dos patógenos, sendo que há relatos de atividade antimicrobiana mesmo em organismos já resistentes. Aparentemente, não há ação sobre os vírus, porém mecanismos indiretos relacionados a imunomodulação das células de defesa e das citocinas estão associadas a redução da resposta inflamatória deletéria, da injúria tecidual e da apoptose, o que acarreta em melhora nos quadros virais. É importante considerar a diferença de potência antimicrobiana entre os anestésicos locais, visto que, quanto mais lipofílicos, maior a ação. Apesar disso, há estudos que demonstram que esse efeito pode ser potencializado com a adição de antibióticos ou outros antimicrobianos não convencionais. Portanto, os anestésicos locais demonstram ser uma possibilidade de suporte terapêutico em quadros infecciosos e inflamatórios.

REFERÊNCIAS

ABDELAZIZ, A. A.; EL-NAKEEB, M. A. Sporicidal activity of local anaesthetics and their binary combinations with preservatives. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [s. l.], v. 27, ed. 8, p. 403-410, 1988. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1002/jobm.3620270802>>. DOI: 10.1002/jobm.3620270802.

ADLER, D. M. T.; DAMBORG, P.; VERWILGHEN, D. R. The antimicrobial activity of bupivacaine, lidocaine and mepivacaine against equine pathogens: An investigation of 40 bacterial isolates. **The Veterinary Journal**, [s. l.], v. 223, p. 27-31, 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.05.001>>. DOI: 10.1016/j.tvjl.2017.05.001.

BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K.; CAHALAN, M. K.; STOCK, M. C.; *et al.* **Fundamentos de Anestesiologia Clínica**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. v. 1, cap. 12, p. 209-227. ISBN 978-85-8271-421-8.

BARTLETT, S. L.; DIEL, D. G.; WANG, L.; ZEN, S.; LAVERACK, M.; *et al.* Sars-cov-2 infection and longitudinal fecal screening in malayan tigers (*panthera tigris jacksoni*), amur tigers (*panthera tigris altaica*), and african lions (*panthera leo krugeri*) at the bronx zoo, New York, USA. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, [s. l.], v. 51, ed. 4, p. 733-744, 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1638/2020-0171>>. DOI: 10.1638/2020-0171.

BASTOS, M. D. R.; FIGUEIREDO, F. A. T.; MACEDO, A. P.; SILVA, A. C. F.; FERREIRA, M. P.; *et al.* Local anesthetic improves individuals affected with herpes simplex type 1 labialis. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 92, ed. 12, p. 3638-3644, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1002/jmv.25982>>. DOI: 10.1002/jmv.25982.

BEAUSSIER, M.; DELBOS, A.; SZAMBURSKI, A. M.; ECOFFEY, C.; MERCADAL, L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. **Springer**, [s. l.], v. 78, ed. 12, p. 1229–1246, 16 ago. 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>>. DOI: 10.1007/s40265-018-0955-x.

BELLINI, L.; SEYMOUR, C. J. Effect of intraoperative constant rate infusion of lidocaine on short-term survival of dogs with septic peritonitis: 75 cases (2007–2011). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], v. 248, ed. 4, p. 422-429, 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.2460/javma.248.4.422>>. DOI: 10.2460/javma.248.4.422.

BERNARD, L. Increase in Permeability of Escherichia coli Outer Membrane by Local Anesthetics and Penetration of Antibiotics. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s. l.], v. 32, ed. 1, p. 153-155, Jan 1988. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1128/aac.32.1.153>>. DOI: 10.1128/aac.32.1.153.

BLACK, J. A.; WAXMAN, S. G. Noncanonical Roles of Voltage-Gated Sodium Channels. **Perspective**, [s. l.], v. 80, ed. 3, p. 280-291, 2013. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.012>>. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.09.012.

CEREDA, C. M. S.; BRUNETTO, G. B.; ARAÚJO, D. R.; PAULA, E. Liposomal formulations of prilocaine, lidocaine and mepivacaine prolong analgesic duration. **Canadian Journal of Anesthesia**, [s. l.], v. 53, ed. 11, p. 1092–1097, 2006. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/BF03022876>>. DOI: 10.1007/BF03022876.

CHAN, J. F. W.; ZHANG, A. J.; YUAN, S.; POON, V. K. M.; CHAN, C. C. S.; *et al.* Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, ed. 9, p. 2428–2446, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>>. DOI: 10.1093/cid/ciaa325.

COLLURA, V.; LETELLIER, L. Mechanism of penetration and of action of local anesthetics in *Escherichia coli* cells. **Biochimica et Biophysica Acta: Biomembranes**, [s. l.], v. 1027, ed. 3, p. 238-244, 1990. Disponível em:<[https://doi.org/10.1016/0005-2736\(90\)90313-D](https://doi.org/10.1016/0005-2736(90)90313-D)>. DOI: 10.1016/0005-2736(90)90313-D.

COOK, V. L.; SHULTS, J. J.; MCDOWELL, M.; CAMPBELL, N. B.; DAVIS, J. L.; *et al.* Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. **Equine Veterinary Journal**, [s. l.], v. 40, ed. 4, p. 353-357, Jun 2008. Disponível em:<<https://doi.org/10.2746/042516408X293574>>. DOI: 10.2746/042516408X293574.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T.; BERNARDI, M. M. Anestésicos Locais: Propriedades Físico-Químicas. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. [S. l.]: Guanabara Koogan, 2017. cap. 12, p. 256-267. ISBN 978-85-277-3133-1.

CROSS, R. W.; AGANS, K. N.; PRASAD, A. N.; BORISEVICH, V.; WOOLSEY, C.; *et al.* Intranasal exposure of African green monkeys to SARS-CoV-2 results in acute phase pneumonia with shedding and lung injury still present in the early convalescence phase. **Virology Journal**, [s. l.], v. 17, p. 2-12, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1186/s12985-020-01396-w>>. DOI: 10.1186/s12985-020-01396-w.

FERREIRA, L. E. N.; HASAN, D.; MUNIZ, B. V.; SÁNCHEZ, J. B.; VOLPATO, M. C.; *et al.* Effects of Local Anesthetics on Cellular Necrosis, Apoptosis and Inflammatory Modulation: Short Review. **Journal of Anesthesia and Clinical Research**, [s. l.], v. 9, ed. 5, p. 1-2, 2018. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.4172/2155-6148.1000826>>. DOI:10.4172/2155-6148.1000826.

FERREIRA, L. E. N.; MUNIZ, B. V.; SÁNCHEZ, J. B.; VOLPATO, M. C.; PAULA, E.; *et al.* The effect of two drug delivery systems in ropivacaine cytotoxicity and cytokine release by human keratinocytes and fibroblasts. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [s. l.], v. 69, ed. 2, p. 161–171, 2017. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1111/jphp.12680>>. DOI: 10.1111/jphp.12680.

FRANK, H. K.; ENARD, D.; BOYD, S. D. Exceptional diversity and selection pressure on SARS-CoV and SARS-CoV-2 host receptor in bats compared to other mammals.

BioRxiv, [s. l.], p. 1-22, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.051656>>. DOI: 10.1101/2020.04.20.051656.

FREULING, C. M.; BREITHAUPT, A.; MÜLLER, T.; SEHL, J.; BUSCHMANN, A. B.; *et al.* Susceptibility of Raccoon Dogs for Experimental SARS-CoV-2 Infection. **Emerging infectious diseases**, [s. l.], v. 26, ed. 12, p. 2982-2985, 2020. Disponível em<<https://doi.org/10.3201/eid2612.203733>>. DOI: 10.3201/eid2612.203733.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Glossário Coronavírus**. Manguinhos, RJ: FIOCRUZ, 2021. Disponível em: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/glossario/>. Acesso em: 15 abr. 2021.

GAUDREULT, N. N.; TRUJILLO, J. D.; CAROSSINO, M.; MEEKINS, D. A.; MOROZOV, I.; *et al.* SARS-CoV-2 infection, disease and transmission in domestic cats. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], v. 9, ed. 1, p. 2322-2332, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1833687>>. DOI: 10.1080/22221751.2020.1833687.

GARCIA, E. R. Anestésicos Locais: Propriedades físico-químicas. In: LUMB, W.; JONES, W. **Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5. ed. [S. l.]: Roca, 2017. cap. 17, p. 1007-1079. ISBN 978-85-277-3176-8.

GARIGLIANY, M.; LAERE, A. S. V.; CLERCX, C.; GIET, D.; ESCRIOU, N.; *et al.* SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020. **Emerging infectious diseases**, [s. l.], v. 26, ed. 12, p. 3069-3071, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.3201/eid2612.202223>>. DOI: 10.3201/eid2612.202223.

GIL, D.; DAFFINEE, K.; FRIEDMAN, R.; BHUSHAN, B.; MURATOGLU, O. K.; *et al.* Synergistic antibacterial effects of analgesics and antibiotics against *Staphylococcus aureus*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [s. l.], v. 96, ed. 4, 2020. Disponível em:< <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114967>>. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114967.

GIL, D.; GRINDY, S.; MURATOGLU, O.; BEDAIR, H.; ORAL, E. Antimicrobial effect of anesthetic-eluting ultra-high molecular weight polyethylene for post-arthroplasty antibacterial prophylaxis. **Journal of Orthopaedic Research**, [s. l.], v. 37, ed. 4, p. 981-990, 2019. Disponível em:< <https://doi.org/10.1002/jor.24243>>. DOI: 10.1002/jor.24243.

HÄRING, C.; SCHROEDER, J.; LÖFFLER, B.; ENGERT, B.; EHRHARDT, C. The local anaesthetic procaine prodrugs ProcCluster® and Procaine-hydrochloride impair SARS-CoV-2 replication in vitro. **BioRxiv: The Preprint Server For Biology**, [s. l.], p. 1-8, 7 jun. 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1101/2021.06.07.447335>>. DOI: 10.1101/2021.06.07.447335.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, [s. l.], v. 542, p. 177-185, 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1038/nature21363>>. DOI: 10.1038/nature21363.

IMANI, F.; MUBARAK, S. M. H.; MOSTAFAVI, S. K. S.; BAKHSHI, M. K.; BOJARY, M. R.; *et al.* Antibacterial effects of local analgesics and anesthetics. **Reviews in Medical Microbiology**, [s. l.], v. 31, ed. 1, p. 47-50, 2020. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1097/MRM.000000000000193>>. DOI: 10.1097/MRM.000000000000193.

JOHNSON, S. M.; JOHN, B. E. S.; DINE, A.P. Local Anesthetics as Antimicrobial Agents: A Review. **Surgical infections**, [s. l.], v. 9, ed. 2, p. 205-213, 2008. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1089/sur.2007.036>>. DOI: 10.1089/sur.2007.036.

JOSHI, N.; CAPUTO, G. M.; WEITEKAMP, M. R.; KARCHMER, A. W. Infections in patients with diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], p. 1906-1912, 1999. Disponível em:<<https://doi.org/10.1056/NEJM199912163412507>>. DOI: 10.1056/NEJM199912163412507.

KAEWJIARANAI, T.; SRISATJALUK, R. L.; SAKDAJEYONT, W.; PAIRUCHVEJ, V.; WONGSIRICHAT, N. The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: A review of use in dentistry. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, [s. l.], v. 18, ed. 4, p. 223-233, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.17245/jdapm.2018.18.4.223>>. DOI: 10.17245/jdapm.2018.18.4.223.

KAPADIA, B. H.; BERG, R. A.; DALEY, J. A.; FRITZ, J.; BHAVE, A.; *et al.* Periprosthetic joint infection. **Review**, [s. l.], v. 387, p. 386-394, 2016. Disponível em:<[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61798-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61798-0)>. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. [S. l.]: AMGH, 2017. 1216 p. ISBN 978-85-8055-597-4.

KESICI, S.; DEMIRCI, M.; KESICI, U. Bacterial inhibition efficiency of prilocaine and bupivacaine. **International Wound Journal**, [s. l.], v. 16, ed. 5, p. 1185-1189, 2019. Disponível em:<<https://doi.org/10.1111/iwj.13180>>. DOI: 10.1111/iwj.13180.

KLEINFELD, J.; ELLIS, P. P. Inhibition of Microorganisms by Topical Anesthetics. **Applied Microbiology**, [s. l.], p. 1296-1298, 1967. Disponível em:<<https://doi.org/10.1128/am.15.6.1296-1298.1967>>. DOI: 10.1128/am.15.6.1296-1298.1967.

KNOLLMANN, B. C.; RODEN, D. M. Fármacos antiarrítmicos. In: BRUNTON, L. L.; DANDAN, R. H.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. [S. l.]: Artmed, 2019. cap. 30, p. 675-707. ISBN 978-85-8055-615-5.

KOLLE, G.; METTERLEIN, T.; GRUBER, M.; SEYFRIED, T.; PETERMICHL, W.; *et al.* Potential Impact of Local Anesthetics Inducing Granulocyte Arrest and Altering Immune Functions on Perioperative Outcome. **Journal of Inflammation Research**, [s. l.], v. 14, p. 1-12, 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.2147/JIR.S275525>>. DOI: 10.2147/JIR.S275525.

LAHAV, M.; LEVITE, M.; BASSANI, L.; LANG, A.; FIDDER, H. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1 β and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. **Clinical & Experimental Immunology**, [s. l.], v. 127, ed. 2, p. 226-233, 2002. Disponível em:<<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01747.x>>. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01747.x.

LIN, S.; JIN, P.; SHAO, C.; LU, W.; XIANG, Q.; *et al.* Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and protects against endotoxemia in mice by suppressing HIF1 α -induced glycolysis. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 80, p. 1-8, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106150>>. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106150.

LIU, J.; ZHENG, X.; TONG, Q.; LI, W.; WANG, B.; *et al.* Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 92, ed. 5, p. 491-494, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1002/jmv.25709>>. DOI: 10.1002/jmv.25709.

LIU, K.; YE, L.; SUN, W.; HAO, L.; LUO, Y. Does Use of Lidocaine Affect Culture of Synovial Fluid Obtained to Diagnose Periprosthetic Joint Infection (PJI)? An In Vitro Study. **Medical Science Monitor**, [s. l.], v. 24, p. 448–452, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.12659/MSM.908585>>. DOI: 10.12659/MSM.908585.

LU, C. W.; LIN, T. Y.; SHIEH, J. S.; WANG, M. J.; CHIU, K. M. Antimicrobial effect of continuous lidocaine infusion in a Staphylococcus aureus-induced wound infection in a mouse model. **Annals of Plastic Surgery**, [s. l.], v. 73, ed. 5, p. 598-601, 2014. Disponível em:<<https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318276d8e7>>. DOI: 10.1097/SAP.0b013e318276d8e7.

MENG, J.; BANERJEE, S.; LI, D.; SINDBERG, G. M.; WANG, F.; *et al.* Opioid Exacerbation of Gram-positive sepsis, induced by Gut Microbial Modulation, is Rescued by IL-17A Neutralization. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 5, p. 1-17, 2015. Disponível em:<<https://doi.org/10.1038/srep10918>>. DOI: 10.1038/srep10918.

OHSUKA, S.; OHTA, M.; MASUDA, K.; ARAKAWA, Y.; KANEDA, T.; *et al.* Lidocaine Hydrochloride and Acetylsalicylate Kill Bacteria by Disrupting the Bacterial Membrane Potential in Different Ways. **Microbiology and Immunology**, [s. l.], v. 38, ed. 6, p. 429-434, 1994. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1111/j.1348-0421.1994.tb01803.x>>. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1994.tb01803.x.

ORESHKOVA, N.; MOLENAAR, R. J.; VREMAN, S.; HARDERS, F.; MUNNINK, B. B. O.; *et al.* SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 25, ed. 23, p. 1-7, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>>. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005.

PAGES, J. M.; LAZDUNSKI, C. Transcriptional regulation of ompF and lamB genetic expression by local anesthetics. **FEMS Microbiology Letters**, [s. l.], v. 15, ed. 2, p.

153-157, 1982. Disponível em:<<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1982.tb00058.x>>. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1982.tb00058.x.

PAPATHANASIOU, G. S. Local Anesthetics and Covid19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A New Therapeutic Indication?. **Sci Forschen**, [s. l.], v. 6, ed. 2, p. 1-5, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.16966/2469-6714.156>>. DOI: 10.16966/2469-6714.156.

PARVIZI, J.; SHOHAT, N.; GEHRKE, T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. **The Bone & Joint Journal**, [s. l.], v. 99, ed. 4, p. 3-10, 2017. Disponível em:< <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1>>. DOI: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1.

POFFERS, M.; BUHNE, N.; HERZOG, C.; THORENZ, A.; CHEN, R. Sodium Channel Nav1.3 Is Expressed by Polymorphonuclear Neutrophils during Mouse Heart and Kidney Ischemia In Vivo and Regulates Adhesion, Transmigration, and Chemotaxis of Human and Mouse Neutrophils In Vitro. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 128, ed. 6, p. 1151–1166, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002135>>. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002135.

POSTE, G.; REEVE, P. Inhibition of virus-induced cell fusion by local anaesthetics and phenothiazine tranquilizers. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 16, ed. 1, p. 21-28, 1972. Disponível em:<<https://doi.org/10.1099/0022-1317-16-1-21>>. DOI: 10.1099/0022-1317-16-1-21.

RODRIGUES, A. A. G.; PINA-VAZ, C.; MARDH, P.; OLIVEIRA, J. M.; FONSECA, A. F. Inhibition of Germ Tube Formation by *Candida albicans* by Local Anesthetics: An Effect Related to Ionic Channel Blockade. **Current microbiology**, [s. l.], v. 40, p. 145-148, 2000. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1007/s002849910030>>. DOI: 10.1007/s002849910030.

RODRIGUES, A.; VAZ, C. P.; FONSECA, A. F.; OLIVEIRA, J. M.; BARROS, H. In Vitro Effect of Local Anesthetics on *Candida albicans* Germ Tube Formation. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 1, p. 193-197, 1994. Disponível em:<<https://doi.org/10.1155/S1064744994000074>>. DOI: 10.1155/S1064744994000074.

SCHMIDT, R. M.; ROSENKRANZ, H. S.; RYAN, J. F. Inhibition of DNA Synthesis by Lidocaine and Procaine. **Experientia**, [s. l.], v. 27, p. 261–262, 1971. Disponível em:<<https://doi.org/10.1007/BF02138133>>. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1982.tb00058.x.

SCHORTER, L.; STRAUBINGER, R. K. Impact of four local anaesthetics on growth and viability of in vitro cultured *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia bavariensis* and *Borrelia afzelii*. **Ticks and Tick-borne Diseases**, [s. l.], v. 12, ed. 5, p. 1-5, 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101735>>. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2021.101735.

SHI, J.; WEN, Z.; ZHONG, G.; YANG, H.; WANG, C.; *et al.* Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. **Science**, [s. l.], v. 368, ed. 6494, p. 1016-1020, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1126/science.abb7015>>. DOI: 10.1126/science.abb7015.

SIA, S. F.; YAN, L. M.; CHIN, A. W. H.; FUNG, K.; CHOY, K. T.; *et al.* Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. **Nature**, [s. l.], v. 583, p. 834–838, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5>>. DOI: 10.1038/s41586-020-2342-5.

SILVA, M. T.; SOUZA, J. C. F.; POLONIA, J. J.; MACEDO, P. M. Effects of Local Anesthetics on Bacterial Cells. **Journal of bacteriology**, [s. l.], v. 137, ed. 1, p. 461-468, Jan 1979. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC218471/>>.

SONG, X.; SUN, Y.; ZHANG, X.; LI, T.; YANG, B. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic cholecystectomy- A randomized controlled trial. **International Journal of Surgery**, [s. l.], v. 45, p. 8-13, 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.07.042>>. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.07.042.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. [S. l.]: Guanabara Koogan, 2017. 972 p. ISBN 978-85-277-3080-8.

SREENIVASAN, C. C.; THOMAS, M.; WANG, D.; LI, F. Susceptibility of livestock and companion animals to COVID-19. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, ed. 3, p. 1351-1360, 2021. Disponível em:<<https://doi.org/10.1002/jmv.26621>>. DOI: 10.1002/jmv.26621.

STOUT, A. E.; ANDRÉ, N. M.; JAIMES, J. A.; MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit?. **Veterinary Microbiology**, [s. l.], v. 247, p. 1-6, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108777>>. DOI: 10.1016/j.vetmic.2020.108777.

TRACEY, K. J. Reflexes in Immunity. **Previews**, [s. l.], v. 164, ed. 3, p. 343-344, 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.018>>. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.018.

TRAN, T. N. C.; PIEGELER, T. The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 4, p. 1-7, 20 dez. 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00235>>. DOI: 10.3389/fmed.2017.00235.

TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**. 10. ed. [S. l.]: Elsevier, 2019. 539 p. ISBN 9788491133711.

VAZ, C. P.; RODRIGUES, A. G.; SANSONETTY, F.; OLIVEIRA, J. M.; FONSECA, A. F. Antifungal Activity of Local Anesthetics Against Candida Species. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 8, p. 124-137, 2000. Disponível em:<<https://doi.org/10.1155/S1064744900000168>>. DOI: 10.1155/S1064744900000168.

VERA, M. A. D.; CRUZ, J. T. S.; HEADRINGTON, A. F.; PAZ, J. A. C.; RIOS, L. Q.; *et al.* Lidocaine to reduce the severity of COVID-19 cases [Internet]. Barcelona (Espanha), 19 Nov. 2020. Disponível em:<<http://www.terapianeural.com/articulos/28-studies-estudios/495-lidocaine-to-reduce-the-severity-of-covid-19-cases>>.

XING, W.; CHEN, D. T.; PAN, J. H.; CHEN, Y. H.; YAN, Y.; *et al.* Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells In Vitro and in a Xenograft Model In Vivo. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 126, ed. 5, p. 868-881, Mai 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001528>>. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001528.

ZHAO, G.; LU, S.; LI, L.; FAN, X. Local anesthetic articaine ameliorates LPS induced acute kidney injury via inhibition of NFκB activation and the NLRP3 inflammasome pathway. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, [s. l.], v. 34, ed. 10, p. 1-9, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1002/jbt.22554>>. DOI: 10.1002/jbt.22554.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, [s. l.], v. 323, ed. 11, p. 1061-1069, 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>>. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

WANG, R.; SHENG, M.; SHI, F.; ZHAO, Y.; WU, J.; *et al.* Dysfunctional phagocytosis capacity, granulocyte recruitment and inflammatory factor secretion of Kupffer cells in diabetes mellitus reversed by Lidocaine. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, [s. l.], v. 11, p. 827-834, 2018. Disponível em:<<https://doi.org/10.2147 / DMSO.S186695>>. DOI: 10.2147 / DMSO.S186695.

WHOLLEBER, D.; KNOLLE, P. A. The role of liver sinusoidal cells in local hepatic immune surveillance. **Clinical & Translational Immunology**, [s. l.], v. 5, ed. 12, p. 1-7, 2016. Disponível em:<<https://doi.org/10.1038/cti.2016.74>>. DOI: 10.1038/cti.2016.74.