

Acta Cirurgica Brasileira

On-line version ISSN 1678-2674

Acta Cir. Bras. vol.13 n.2 São Paulo Apr./May/June 1998

<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86501998000200005>

EFEITOS ANALGÉSICO E HIPNÓTICO DAS ASSOCIAÇÕES DO SUFENTANIL COM O TIOPENTAL E COM O PROPOFOL, EM RATOS¹.

Antonio Mauro Vieira²
Djalma José Fagundes³
Félix Carlos Ocáriz Bazano⁴
Eduardo Chibeni Fernandes Ramos⁵

VIEIRA, A.M.; FAGUNDES, D.J.; BAZANO, F.C.O.; RAMOS, E.C.F. – Efeitos analgésico e hipnótico das associações do sufentanil com o tiopental e com o propofol, em ratos. *Acta Cir. Bras.*, , 1997.

RESUMO: O objetivo deste estudo foi avaliar a ação analgésica do sufentanil com a ação hipnótica do tiopental e do propofol, os quais foram ministrados por via intraperitoneal, em 60 ratos Wistar. Os animais foram distribuídos em dois grupos de 30 e submetidos a diferentes doses de sufentanil, tiopental e propofol para determinação das doses, analgésica e hipnóticas, médias. A dose do sufentanil foi determinada com estímulos padronizados pelo pinçamento da cauda do animal. Enquanto que com o tiopental e o propofol objetivou-se a dose hipnótica média, onde a resposta foi a perda de postura. Da interação do tiopental com o sufentanil obteve-se uma ação hipnótica aumentada e prolongada. Enquanto, o propofol associado ao sufentanil mostrou um início mais lento, porém com maior duração da ação hipnótica. Com relação à ação analgésica da associação do tiopental e sufentanil, obteve-se um aumento significante. Enquanto, na associação do propofol com sufentanil não se detectou diferença significante. A associação do tiopental com sufentanil apresentou maior potência hipnótica e analgésica quando comparada à associação do propofol com sufentanil. Da mesma forma, quando se observou a presença concomitante de hipnose e analgesia, a associação do tiopental com sufentanil apresentou uma ação mais longa do que o propofol com sufentanil.

DESCRITORES: Interação de drogas. Propofol. Ratos. Sufentanil. Tiopental

INTRODUÇÃO

Existem poucas citações na literatura sobre os estudos das associações do tiopental com sufentanil e do propofol com sufentanil, principalmente sob o aspecto de observação clínica da hipnose e da analgesia causadas pelas drogas em separado e associadas.

A escolha das drogas deveu-se à constatação da ocorrência natural com que estas associações acontecem na prática da Anestesiologia, à escassa literatura existente e às características farmacológicas do sufentanil e do propofol que apresentam efeitos de curta duração.

A maior potência analgésica, o início de ação mais rápida dentre os opióides e a diminuição dos efeitos indesejados fazem do sufentanil uma droga promissora na utilização clínica²⁹.

Services on Demand

Article

-  Article in xml format
-  Article references
-  How to cite this article
-  Curriculum ScienTI
-  Automatic translation
-  Send this article by e-mail

Indicators

-  Cited by SciELO
-  Access statistics

Related links

Share

More 

More

 Permalink

O propofol é um hipnótico que apresenta alta lipossolubilidade, conferindo-lhe um rápido início de ação, com potência hipnótica 1,75 vezes maior que o tiopental e não se tem observado sedação pós-operatória como ocorre com os barbitúricos^{11,27}.

O tiopental apresenta propriedades hipnóticas sem ação analgésica concomitante.¹⁻³ Vários autores descreveram sobre a ação anti-analgésica do tiopental, que se evidenciou nas associações com opioides^{5,6,13,21,25}.

A associação do propofol com o sufentanil tem se mostrado promissora por produzir anestesias de curta duração, o que é desejável nos procedimentos ambulatoriais²⁴.

Sendo o tiopental um hipnótico barbitúrico utilizado na clínica há meio século e apresentando controvérsias a respeito da ação anti-analgésica, pareceu oportuno estudar comparativamente as ações hipnóticas e analgésicas do propofol, tiopental, sufentanil e as associações do propofol e do tiopental com sufentanil.

MÉTODO

Foram utilizados 60 ratos da linhagem Wistar, com peso corporal variando entre 250 e 350 g.

Os animais foram submetidos a ação do sufentanil, do tiopental e do propofol administrados na cavidade intraperitoneal (IP), e observando-se as presenças de analgesia e/ou hipnose.

A determinação da ação analgésica foi avaliada pela resposta ao estímulo doloroso, provocado pela pressão na cauda do animal e para isto se utilizou uma pinça longa, tipo hemostática, conforme [figura 1](#). O pinçamento foi mantido até obter-se uma resposta à dor ou por 30 segundos (s) quando a resposta foi negativa, caracterizando analgesia³¹.

A perda da postura foi considerada como ação hipnótica da droga em estudo e caracterizou-se como resposta positiva quando o animal foi colocado em decúbito lateral e assim permaneceu por pelo menos 60 s.

Na determinação da dose analgésica média (DAM) do sufentanil, dose em que 50% dos animais estudados apresentaram analgesia, foram utilizadas as doses de 7,5; 10; 12,5; 15 e 17,5 µg.kg⁻¹.

As doses de 16; 17; 18; 19 e 20 mg. kg⁻¹ de peso de tiopental foram utilizadas com o propósito de determinar a dose hipnótica média (DHM). Da mesma forma procedeu-se com as doses de propofol, 40; 50; 60; 70 e 80 mg.kg⁻¹, para determinar-se qual a DHM.

Os valores das doses médias foram obtidos efetuando-se cálculos de regressão linear³⁰. Os resultados não paramétricos foram analisados com os testes de Cochran, McNemar, Qui-quadrado e Exato de Fisher; fixando-se em 0,05 o nível para a rejeição da hipótese de nulidade.

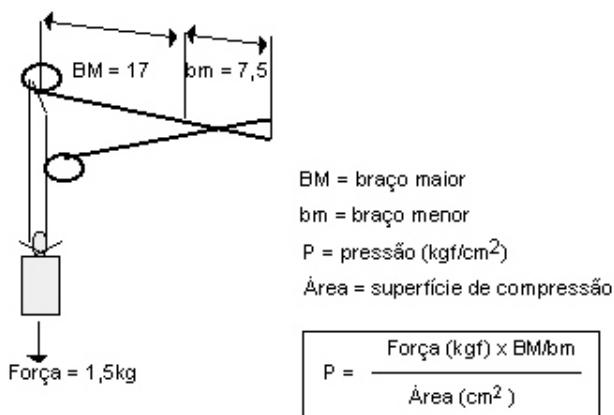


FIGURA 1 - Esquema da pinça hemostática com as denominações dos termos para o cálculo da fórmula da pressão exercida na cauda do animal³¹.

RESULTADOS

Os resultados mostraram que a DAM do sufentanil correspondeu a dose de 11,36 µg.kg⁻¹ e que as DHM do tiopental e do propofol corresponderam a 18,62 mg.kg⁻¹ e 64,65 mg.kg⁻¹, respectivamente.

Os animais que foram submetidos à ação das DHM do tiopental e do propofol não apresentaram analgesia e os animais que foram submetidos à ação da DAM do sufentanil não apresentaram hipnose durante os momentos de observação.

Com relação à associação do sufentanil com o tiopental observou-se diferenças significantes com analgesia e hipnose mais intensas do que as observadas com as drogas utilizadas em separado, como pode-se constatar nos gráficos 2 e 3.

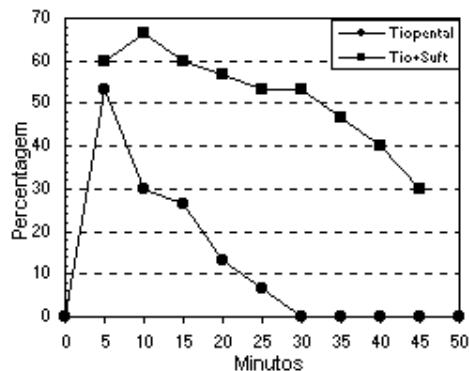


Figura 2 – Gráfico da ação hipnótica do tiopental como droga única e associada ao sufentanil (Tio = tiopental, Suft = sufentanil).

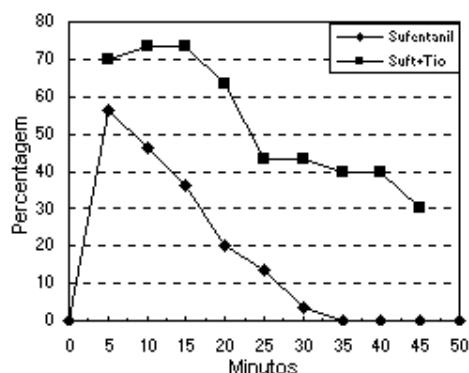


Figura 3 – Gráfico da ação analgésica do sufentanil como droga única e associada ao tiopental.

Na analgesia obtida com a associação do propofol com sufentanil e com o sufentanil como droga única não houve diferença significante ([figura 4](#)). Enquanto, as hipnoses mostraram diferenças significantes do 10º ao 40º min ([figura 5](#)).

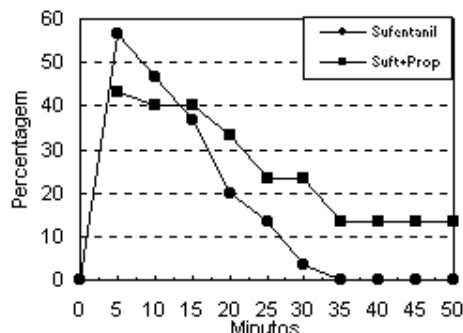


Figura 4 – Gráfico da ação analgésica do sufentanil como droga única e associada ao propofol (Prop).

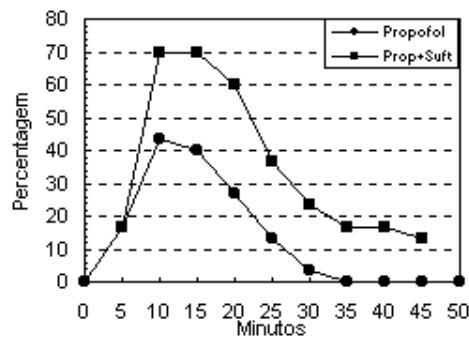


Figura 5 – Gráfico da ação hipnótica do propofol como droga única e associada ao sufentanil.

Quando se comparou a analgesia obtida com o propofol e o tiopental associados ao sufentanil, o teste do qui-quadrado mostrou diferenças significantes.

Comparando-se a hipnose obtida com o propofol e o tiopental associados ao sufentanil, obteve-se diferenças significantes nas hipnoses no 10º min e no intervalo do 35º ao 45º min ([figura 6](#)).

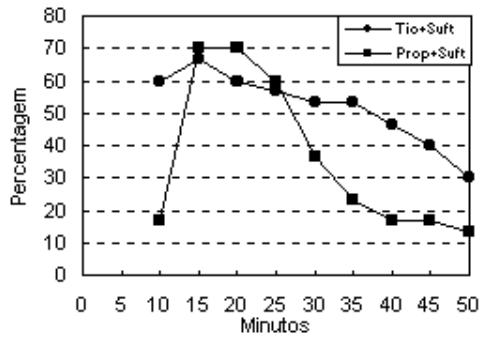


Figura 6 – Gráfico da ação hipnótica do tiopental ou propofol associados ao sufentanil.

A analgesia e hipnose obtidas com a DHM do propofol e do tiopental associadas à DAM do sufentanil, observou-se efeitos mais intensos com a associação sufentanil-tiopental ([figura 7](#)).

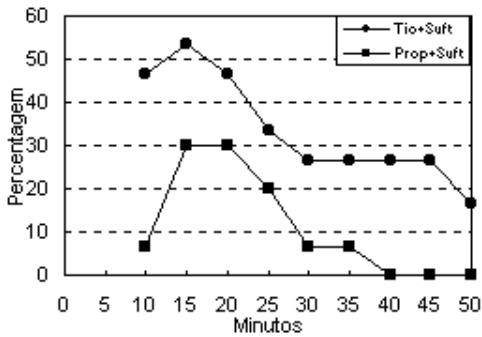


Figura 7 – Gráfico da ação hipnótica e analgésica do tiopental e do propofol associados ao sufentanil.

DISCUSSÃO

Na literatura consultada não se encontraram estudos das associações destas drogas, sob o aspecto de análise da hipnose e da analgesia, embora seja prática comum a utilização do tiopental e atualmente o propofol para indução de anestesia.

O critério de avaliação da analgesia efetuado em trabalhos experimentais foram executados com pressão exercida na cauda do animal, com pinça "tipo hemostática" ou com prato que provoca pressão numa área maior da cauda^{12,18,31}. Outro critério de avaliação da analgesia foi efetuado com estímulos térmicos^{23,28}.

A padronização do estímulo doloroso preconizado neste estudo foi efetuado com pressão na cauda do animal, exercida com pinça³¹. E foi o escolhido por ser de fácil reprodução, confiável e de baixo custo.

A analgesia produzida pelo sufentanil observada nos tempos determinados, mostrou diferença significante, mostrando início rápido e ação fugaz.

A perda da postura foi escolhida para se avaliar a presença de hipnose, por ser um critério confiável, reproduzível, de fácil avaliação e tem sido utilizada em muitos trabalhos^{12,15-18,22}. MILLER e col (1972) consideraram a perda da postura do animal como um índice clássico de ação hipnótica.

Os resultados mostraram que o tiopental apresentou ação hipnótica com início rápido e ação mais longa quando associado ao sufentanil.

A presença de hipnose observada nos ratos sob ação do tiopental utilizado como droga única e associada ao sufentanil apresentou diferença significante, demonstrando que na associação das duas drogas a presença de hipnose foi maior e mais longa.

A DHM do tiopental não mostrou propriedades analgésicas, concordando com alguns resultados encontrados na literatura^{29,31}.

Desta forma, afastou-se a possibilidade de uma ação analgésica que teria de ser acrescentada à DAM do sufentanil quando da associação das duas drogas.

A DHM do propofol apresentou ação hipnótica de início mais lento do que o tiopental e curta duração de ação.

A presença de hipnose observada nos ratos sob ação do propofol utilizado como droga única foi menor do que na associação do sufentanil e propofol.

A DHM do tiopental e do propofol não mostraram efeito analgésico, enquanto ANKER-MÜLLER e col (1991) utilizaram doses sub-hipnóticas de propofol ou tiopental e BRIGGS e col (1982) mostraram a presença de analgesia de curta duração quando utilizaram doses sub-hipnóticas de propofol.

Durante os tempos de observação em que os animais foram submetidos à associação da DAM do sufentanil e da DHM do tiopental obteve-se diferença significante da presença de animais com analgesia. Enquanto a literatura apresenta vários autores que obtiveram ação anti-analgésica quando utilizaram o tiopental interagindo com drogas que isoladamente apresentam ação analgésica^{3,7,13, 14,25}.

JANICKI, JAMES e ERSKINE (1992) mostraram em seus estudos que o propofol causou inibição enzimática de metabolização do sufentanil. Mas, os ratos deste estudo que foram submetidos a ação da DAM do sufentanil associada a ação da DHM do propofol não apresentaram diferenças significantes nas analgesias ([figuras 4](#)).

A associação da ação analgésica da DAM do sufentanil associada ao DHM do tiopental comparada à associação da DAM do sufentanil com a DHM do propofol, apresentou percentagens显著mente maiores. Enquanto, a ação hipnótica destas duas associações mostrou um início mais rápido e efeito mais longo na associação sufentanil e tiopental ([figura 6](#)).

Quando se analisou as presenças concomitantes de analgesia e hipnose destas associações, observou-se que a associação sufentanil e tiopental apresentou percentagens maiores que a sufentanil e propofol, e com duração de efeitos mais prolongados ([figura 7](#)).

Resultados semelhantes foram encontrados por FLACKE e col (1985), FURNESS, DUNDEE e MILLIGAN (1987) e, BOWDLE e col (1989) segundo a presença de hipnose obtida na associação tiopental e sufentanil que foi significantemente maior do que a hipnose observada com tiopental utilizado isoladamente ou em comparação com outros hipnóticos.

A ação analgésica do sufentanil com a ação hipnótica do tiopental apresentaram respostas que merecem considerações quando da observação dos efeitos da associação destas duas drogas obteve-se uma analgesia dose dependente, concordando com KITAHATA e col (1975), já que após a administração das drogas, normalmente se obtém um pico na biodisponibilidade (concentração máxima), para depois declinar em função do tempo. Outro aspecto a ser mencionado é que o tiopental pode apresentar somação de efeitos em relação à ação analgésica do sufentanil, dependendo da intensidade de efeito hipnótico apresentado pelo tiopental como ocorreu neste estudo.

A associação do propofol com o sufentanil mostrou ser uma associação previsível, sob o aspecto de hipnose e analgesia, sem interferências significantes nas suas principais ações farmacológicas.

A hipnose observada na associação do tiopental com sufentanil foi mais intensa e prolongada e alguns animais permaneceram em hipnose além dos momentos de observação propostos pelo método, fato que não ocorreu

com a associação do propofol com sufentanil, portanto, sugerindo a utilização de doses menores de sufentanil quando se objetivar a hipnose com esta associação de drogas.

Constatou-se que o tiopental a despeito de ser uma droga em uso há muitos anos ainda merece a atenção para estudos a respeito sobre suas ações farmacológicas principais, uma vez que a literatura existente sobre o tema anti-analgesia do tiopental continua controversa e tem motivado vários pesquisadores a se dedicarem ao assunto.

CONCLUSÕES

A associação do tiopental com sufentanil apresentou maior potência hipnótica e analgésica quando comparada à associação do propofol com sufentanil. Da mesma forma, quando se observou a presença concomitante de hipnose e analgesia, a associação do tiopental com sufentanil apresentou ação mais longa do que o propofol com sufentanil.

REFERÊNCIAS

1. ANKER-MÜLLER, E.; SPANGSBERG, N.; ARENDT-NIELSEN, L.; SCHULTZ, P.; KRISTENSEN, M.S.; BJERRING, P. - Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced. *Br. J. Anaesth.*, 66:185-8, 1991. [[Links](#)]
2. BOWDLE, T.A., WARD, R.J. - Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose vs EEG response, speed of onset, and thiopental requirement. *Anesthesiology*, 70:26-30, 1989. [[Links](#)]
3. BRAZIER, M.A.B. - Some effects of anaesthesia on the brain. *Br. J. Anaesth.*, 33:194-6, 1961. [[Links](#)]
4. BRIGGS, L.P.; DUNDEE, J.W.; BAHAR, M. CLARKE, R.S.J. - Comparison of the effect of diisopropyl phenol (ICI 35868) and thiopentone on response to somatic pain. *Br. J. Anaesth.*, 54:307-11, 1982. [[Links](#)]
5. CLUTTON-BROCK, J. - Some pain threshold studies with particular reference to thiopentone. *Anesthesia*, 15:71-2, 1960. [[Links](#)]
6. CLUTTON-BROCK, J. - Pain and the barbiturates. *Anesthesia*, 16:80-8, 1961. [[Links](#)]
7. DAGHERO, A.M.; BRADLEY JR, E.L.; KISSIN, I - Midazolam antagonizes the analgesic effect of morphine in rats. *Anesth. Analg.*, 66:944-7, 1987. [[Links](#)]
8. FLACKE, J.W.; BLOOR, B.C.; KRIPKE, B.J.; FLACKE, W.E.; WARNECK, C.M.; VAN ETEN, A.P.; WONG, D.H.; KATZ, R.L.- Comparison of morphine, meperidine, fentanyl, and sufentanil in balanced anesthesia. A double-blind study. *Anesth. Analg.*, 64:897-910, 1985. [[Links](#)]
9. FURNESS, G.; DUNDEE, J.W.; MILLIGAN, K.R. - Low dose sufentanil pretreatment. Effect on the induction of anaesthesia with thiopentone, methohexitone or midazolam. *Anesthesia*, 42:1264-6, 1987. [[Links](#)]
10. JANICKI, P.K.; JAMES, M.F.; ERSKINE, W. A. - Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br. J. Anaesth.*, 68:311-2, 1992. [[Links](#)]
11. KING, S.Y.; WELLS, J.B.; MURCHISON, D.J.; PYOR, P.J. - Lidocaine for the prevention of pain due injection of propofol. *Anesth. Analg.*, 74:246-9, 1992. [[Links](#)]
12. KISSIN, I.; MCGEE, T.; SMITH, L.R. - The indices of potency for intravenous anaesthetics. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 28:585-90, 1981. [[Links](#)]
13. KISSIN, I.; BROWN, P.T.; GREEN, D. - Thiopental-fentanyl antinociceptive interaction in rats. *Anesthesiology*, 3:A201, 1985. [[Links](#)]
14. KISSIN, I.; MASON III, J.O.; BRADLEY JR, E.L. - Morphine and fentanyl interaction with thiopental in relation to movement response to noxious stimulation. *Anesth. Analg.*, 65:1149-54, 1986. [[Links](#)]
15. KISSIN, I.; MASON III, J.O.; BRADLEY JR, E.L. - Pentobarbital and thiopental anesthetic interactions with midazolam. *Anesthesiology*, 67:26-31, 1987a. [[Links](#)]
16. KISSIN, I.; MASON III, J.O.; BRADLEY JR, E.L. - Morphine and fentanyl hypnotic interactions with thiopental. *Anesthesiology*, 67:331-5, 1987b. [[Links](#)]
17. KISSIN, I.; BROWN, P.T.; BRADLEY JR., E.L.; ROBINSON, A.; CASSADY, J.L. - Diazepam-morphine hypnotic synergism in rats. *Anesthesiology*, 70:689-94, 1989. [[Links](#)]

18. KISSIN, I.; BROWN, P.T.; BRADLEY JR, E.L. - Sedative and hypnotic midazolam morphine interactions in rats. *Anesth. Analg.*, 71:137-43, 1990. [[Links](#)]
19. KITAHATA, L.M.; GHASI-SAIDI, K.; YAMASHITA, M.; KOSAKA, Y.; BONIKOS, C.; TAUB, A. - The depressant effect of halothane and sodium thiopental on the spontaneous and evoked activity of dorsal horn cells: lamina specificity, time course and dose dependence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 195:515-21, 1975. [[Links](#)]
20. MILLER, K.W.; PATON, W.D.M.; SMITH, E.B.; SMITH, R.A. - Physicochemical approaches to the mode of action of general anesthetics. *Anesthesiology*, 36:339-51, 1972. [[Links](#)]
21. NEAL, M.J. - The hyperalgesic action of barbiturates in mice. *Br. J. Pharmacol.*, 24:170-7, 1965. [[Links](#)]
22. NEWMAN, L.M.; CURRAN, M.A.; BECKER, G.L. - Effects of chronic alcohol intake on anesthetic responses to diazepam and thiopental in rats. *Anesthesiology*, 65:196-200, 1986. [[Links](#)]
23. PARSONS, C.G.; CZLONKOWSKI, A.; STEIN, C.; HERZ, A. - Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Activation by endogenous opioids and role of the pituitary-adrenal axis. *Pain*, 41:81-93, 1990. [[Links](#)]
24. RANDEL, G.I.; LEVY, L.; KOTHARY, S.P.; PANDIT, S.K. - Propofol versus thiamilal-enflurane anesthesia for outpatient laparoscopy. *J. Clin. Anesth.*, 4:185-9, 1992. [[Links](#)]
25. SCHOEPPFLE, G.M. - Pentotal block of single nerve fibers and subsequent revival by means of anodal polarization. *Fed. Proc.*, 16:114-7, 1957. [[Links](#)]
26. SEBEL, P.S.; BOVILL, J.G. - Opioid analgesics in cardiac analgesia. In: KAPLAN, J.A. – *Cardiac anesthesia*. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., p.67-123, 1987. [[Links](#)]
27. SHAFER, L.S.; STANSKY, D.R. - *New intravenous anesthetics. Refresher Courses in Anesthesiology. The ASA Inc. Philadelphia*, p.148-56, 1991. [[Links](#)]
28. SHAW, J.S.; ROURKE, J.D.; BURNS, K.M. - Differential sensitivity of anti-nociceptive tests to opioid agonists and partial agonists. *Br. J. Pharmacol.*, 95:578-84, 1988. [[Links](#)]
29. SHINGU, K.; EGER II, E.I.; JOHNSON, B.H.; LURZ, F.W.; HICKEY, R.F. - MAC values of thiopental and fentanyl in rats. *Anesth. Analg.*, 62:151-4, 1983. [[Links](#)]
30. TELFORD, W.H.; WARREN JR, D.E.; FLYNN, W.E. - Alteration of shock aversion thresholds during the menstrual cycle. *Percept. Psychophys.*, 21:193-6, 1977. [[Links](#)]
31. VIEIRA, A.M. & FAGUNDES, D.J. - Interaction of the analgesic action of buprenorphine with hypnotic action of the thiopental sodium: experimental study in rats. *Acta Cir. Bras.*, 10:17-21, 1995. [[Links](#)]

VIEIRA, A.M.; FAGUNDES, D.J.; BAZANO, F.C.O.; RAMOS, E.C.F. – Analgesic and hypnotic effects of sufentanil with thiopental and sufentanil with propofol, in rats. *Acta Cir. Bras.*, , 1997.

SUMMARY: The aim of this study was to evaluate the interactions of the analgesic action of sufentanil with the hypnotic action of thiopental and propofol, in 60 male rats distributed in two groups of 30 and submitted to different doses of sufentanil and propofol, to determine the analgesic (AMD) and hypnotic medium doses (HMD). The AMD of sufentanil was the analgesic dose and HMD of thiopental and propofol was the dose to obtain hypnosis, this is, the lost of righting reflex. There was a prolonged hypnotic action when thiopental with sufentanil and propofol with sufentanil were used together. The analgesic action of sufentanil-thiopental association has a significant increase, and sufentanil-propofol association showed no significant difference when compared to sufentanil alone. The sufentanil-thiopental association had more analgesic and hypnotic action when compared to sufentanil-propofol association. When was compared the concomitant presence of analgesy and hypnosis, the sufentanil-thiopental association had a longer lasting.

HEADINGS: Interaction drugs. Propofol. Rats. Sufentanil. Thiopental

Endereço para correspondência:

Dr. Antonio Mauro Vieira

R. Nicolau Laraia, 226 Bairro Santa Lúcia

Pouso Alegre, Minas Gerais CEP.: 37550-000

Fone/Fax: (035) 421.3280

Fone Cel.: (035) 984.1540

1 Resumo da tese de Doutorado defendida e aprovada na Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina e desenvolvida na Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre – MG.

2 Prof. Dr. Adjunto e Responsável pela Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre-MG

3 Prof. Dr. Adjunto da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP.

4 Prof. Assistente da Disciplina Base de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre.

5 Prof. Assistente Responsável pela Disciplina Base de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre.



**Al. Rio Claro, 179/141
01332-010 São Paulo SP Brazil
Tel./Fax: +55 11 3287-8814**

e-Mail

sgolden@terra.com.br