

GLICOPIRROLATO (*): NOVA OPÇÃO DE AGENTE ANTICOLINÉRGICO PARA USO EM ANESTESIA (**)

Estudo comparativo com a atropina pelo método duplamente "cego".

DR. NICOLAU D'ALESSANDRO FILHO (***)

DR. JOSÉ DO PATROCÍNIO CAMPOS, E.A. (****)

DR. ZAIRO EIRA GARCIA VIEIRA, E.A. (*****)

AP 1985

Num estudo duplamente cego, 0,004 mg/kg do agente anticolinérgico glicopirrolato (1-methyl-3-pyrrolidyl- α -ciclo-pentane-glycolate methobromide) foi comparado com 0,008 mg/kg de atropina em 100 pacientes que se submeteram à anestesia geral sob halotano e metoxifluorano.

Verificou-se que o glicopirrolato é pelo menos tão seguro quanto a atropina para uso em anestesia, com vantagens desejáveis tanto na pré-medicação como no transoperatório e na reversão do bloqueio neuromuscular produzido pela d-tubocurarina, por oferecer maior proteção contra secreções e, possivelmente, contra efeitos cardiovasculares indesejáveis.

Atropina e escopolamina tradicionalmente são empregados como agentes anticolinérgicos apesar de efeitos colaterais indesejáveis amplamente conhecidos: curta duração de ação (¹); taquicardia e outras arritmias potencialmente perigosas (^{2,3}); aberrações mentais e alterações dos mecanismos reguladores da temperatura.

Ademais têm sido relatados casos de morte súbita durante ou logo após a descurarização de pacientes com o uso

(*) Robinul injetável (AHR-0504) A. H. Robins Company.

(**) Trabalho realizado na Divisão de Anestesiologia da Unidade Integrada de Saúde de Sobradinho, Fac. Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, DF.

(***) Médico residente em Anestesiologia, trabalho final do Curso de Especialização. Atualmente médico anesthesiologista do Hosp. Forças Armadas, Brasília, DF.

(****) Médico Anesthesiologista do Hospital Servidores da União e do Hosp. Distrital do Gama, Brasília, DF.

(***** Professor titular (Anestesiologia) do Departamento de Medicina Complementar da Univ. de Brasília, DF.

associado ou separado de atropina-neostigmina, com prováveis implicações da relação "dose de atropina / neostigmina" (4).

Os derivados sintéticos dos alcalóides da beladona, sendo compostos do amônio quaternário, teoricamente eliminariam quase todos, senão todos, os efeitos colaterais indesejáveis. Como não atravessam a barreira hematoencefálica, inexistem os efeitos centrais e têm a duração de ação maior do que os alcalóides naturais, situando-se, em torno de quatro a seis horas. Infelizmente quando utilizados na medicação pré-anestésica produziram taquicardia excessiva e alta incidência de outros efeitos colaterais indesejáveis, como "secura na boca" e "visão turva" (5,6).

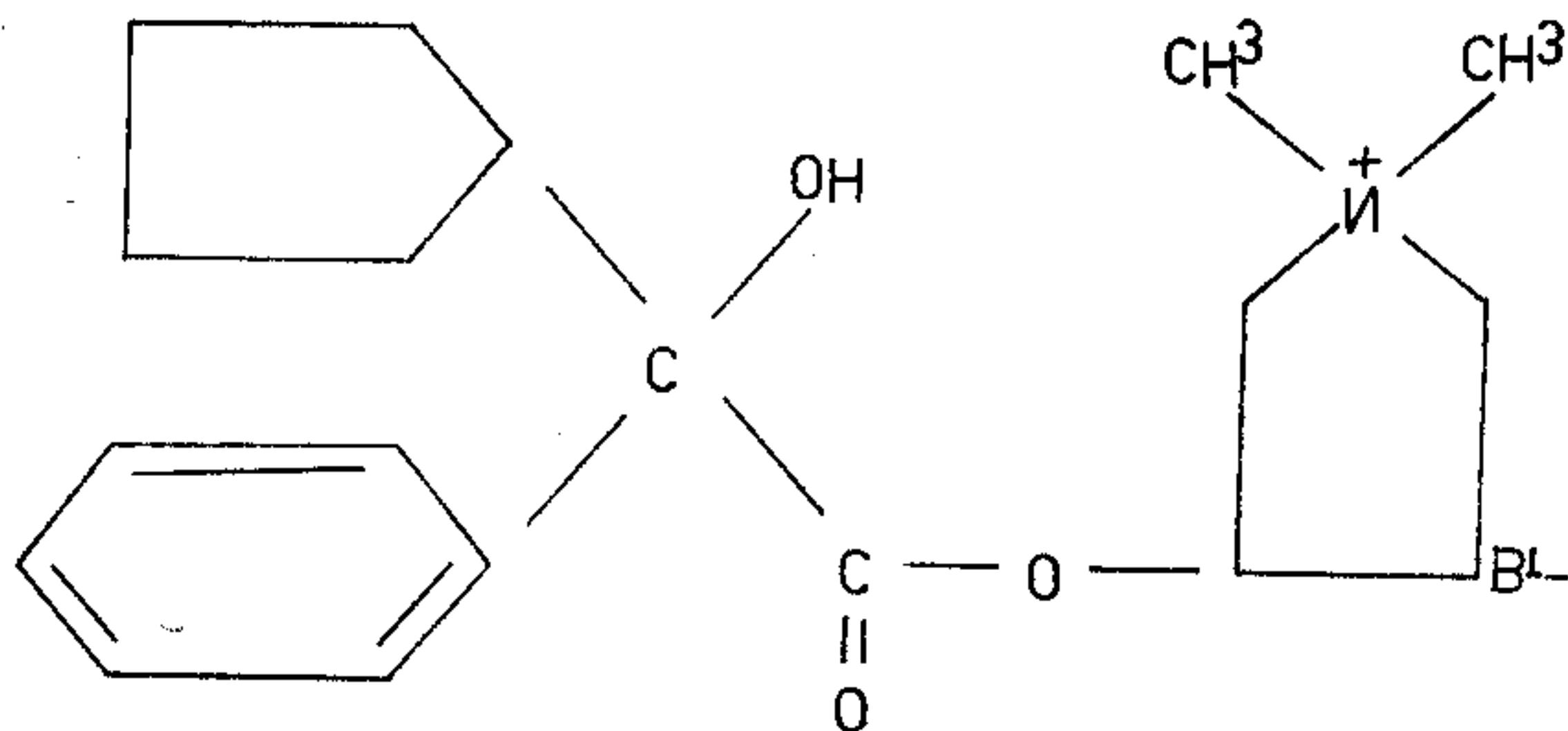


FIGURA 1

Fórmula estrutural do glicopirrolato

O glicopirrolato, novo composto amônio quaternário mostrou possuir uma potência ímpar com respeito à atividade anticolinérgica (no aparelho gastro-intestinal), sem efeitos colaterais cardiovasculares (7). O glicopirrolato (1-methyl-3-pyrrolidyl- α cyclo-pentane-glycolate methobromide) consiste de uma molécula em anel rígido, na qual o nitrogênio catiônico está a uma distância fixa do grupo carbonila de alta densidade eletrônica (Figura 1). É postulado que esta rigidez da estrutura molecular facilita a união do composto com a molécula dos receptores colinérgicos (8). A presença do amônio quaternário no meio da molécula previne a travessia da barreira hematoencefálica (9). A duração da sua atividade pode ser considerada igual ou maior que a da neostigmina.

Os objetivos do trabalho são: (a) determinar clinicamente a utilidade do glicopirrolato e compará-lo com a atropina na medicação pré-anestésica em adultos; (b) determinar a efetividade relativa do glicopirrolato e atropina para antagonizar os efeitos muscarínicos da neostigmina utilizada na reversão do bloqueio neuromuscular produzido pela d-tubocurarina.

MÉTODO

Uma lista de 100 amostras numeradas de 101 a 200 foi dividida em dois grupos de 50, de acordo com o anestésico principal (halotano ou metoxifluorano). As amostras de cada grupo foram sorteadas para constituírem dois sub-grupos de 25 que receberiam glicopirrolato ou atropina (amostragem paralela, não repetida no mesmo paciente, para os dois anticolinérgicos). Para evitar observações ou conclusões tendenciosas (bias) todos os frascos-ampolas com os anticolinérgicos a serem comparados eram idênticos em forma, tamanho, cor e volume (5 ml) do seu conteúdo. Um ml de ambas as soluções continha doses equipotentes de atropina (0,4 mg/ml) ou glicopirrolato (0,2 mg/ml). O rótulo de cada frasco-ampola exibia o número do estudo clínico (protocolo 09), o número do paciente na série (101 a 200) e as letras H (halotano) ou M (metoxifluorano). Estes dados eram transcritos na ficha de anestesia e no protocolo especial para a investigação. Desta maneira tanto o investigador como os pacientes desconheciam qual dos dois agentes havia sido administrado (duplamente cego). Uma lista dos frascos-ampolas contendo a identificação do agente, de acordo com o número de série do paciente, devidamente lacrada, ficou em poder de terceiros durante o estudo, para utilização no caso de acidentes ou complicações mais graves.

MATERIAL

Cem pacientes com idade superior a 15 anos, estado físico I ou II (ASA) submetidos à cirurgia eletiva, sob anestesia geral (halotano ou metoxifluorano), com duração mínima de uma hora. Foram excluídos pacientes com arritmias cardíacas, glaucoma, gestantes, ou com complicações que contraindicassem o uso de anticolinérgicos. Por razões clínicas a seriação planejada não pôde ser cumprida resultando que 49 pacientes receberam halotano e 51 receberam metoxifluorano. No grupo halotano 25 pacientes foram medicados com atropina e os demais 24 com glicopirrolato. No grupo metoxifluorano 25 foram medicados com atropina e 26 com glicopirrolato. Quando houve necessidade de comple-

mentação foi empregada a metade da dose inicial de atropina ou de glicopirrolato, até obter-se o efeito desejado. A medicação pré-anestésica consistiu de: (a) pentobarbital, 1 a 2 mg/kg IM, duas horas antes da indução anestésica ou (b) morfina 0,1 a 0,2 mg/kg IM, uma hora antes da indução associados com atropina (0,008 mg/kg) ou glicopirrolato (0,004 mg/kg) IM, uma hora antes da indução, ou seja 0,2 ml por 10 kg de peso para ambos os anticolinérgicos.

A indução da anestesia consistiu de tiopental a 2,5% 3 a 5 mg/kg IV, succinilcolina a 1,25% até 1 mg/kg IV para a entubação orotraqueal em todos os pacientes.

Após a entubação o agente anestésico foi administrado para conseguir o nível desejado de anestesia, quando d-tubocurarina, 0,3 mg/kg IV, era injetada para prover relaxamento muscular.

Para descurarização, quando necessária, foram utilizados venosamente, 0,6 mg de atropina ou 0,3 mg de glicopirrolato, isto é, 1,5 ml de qualquer das soluções, seguidos de doses fracionadas de 0,5 mg de neostigmine até a reversão completa do bloqueio neuromuscular.

Foram medidos e observados os seguintes parâmetros:

Frequência cardíaca: pelo método palpatório ou por leitura num osciloscópio (ECG-BPM).

Cada paciente foi seu próprio controle. Consideramos a taquicardia "leve" quando houve um aumento da frequência de 30 a 40% do controle, "moderada" quando o aumento foi de 41 a 60% e "grave" quando maior do que 60%. A bradicardia foi considerada "leve" quando a frequência permaneceu entre 60 e 50 bpm, "moderada" entre 49 a 40 bpm e "grave" quando reduziu para menos de 40 bpm.

Pressão arterial: pelo método auscultatório de Riva-Rocci.

Temperatura: ambiente pela leitura direta em termômetro de parede e temperatura oral com termômetro clínico inserido no orofaringe.

E.C.G.: continuamente desde a indução até 5 min após extubação com osciloscópio e registro gráfico, quando notada alguma irregularidade.

Olho: tamanho da pupila, com atenção especial para midríase e miose, turvação da visão ou qualquer outro sinal subjetivo visual, quando exequível (período pré-indução).

Pele: coloração, umidade, calor, rubor da face.

Secreções: A boca foi examinada para determinar o grau de secura; faringe e traquéia foram aspirados e registrada a presença ou ausência de secreções. Como as secreções são difíceis de serem quantificadas classificamo-las subjetivamente em "excesiva", "presente" e "ausente", conforme observado durante as aspirações.

Além do preenchimento rotineiro da ficha de anestesia (pulso, P. A. respiração), dados obtidos em fases específicas, previamente escolhidas, do procedimento anestésico foram registrados num protocolo especial: 1. antes da medicação pré-anestésica; 2. após a medicação pré-anestésica / antes da indução; 3. após a indução / antes da intubação traqueal; 4. após a intubação traqueal; 5. antes, durante e após o uso eventual de anticolinérgico no decorrer da anestesia; 6. antes da descurarização; 7. após a descurarização; 8. antes da extubação e 9. após a extubação.

RESULTADOS

Para avaliação estatística usamos um teste de diferença de proporções entre os valores das amostras, o teste "t" de Student, que verifica a significância dos dados. A margem de certeza de afirmação é de 95% (10).

Frequência cardíaca: a) Na fase após a indução, a associação glicopirrolato — morfina apresentou proporcionalmente maior número de casos com taquicardia leve quando comparado com atropina — morfina ($p < 0,05$). Ainda nesta fase, a associação glicopirrolato-pentobarbital apresentou proporcionalmente menor número de casos com taquicardia leve do que atropina-pentobarbital ($p < 0,05$); b) Na fase após intubação a associação glicopirrolato-pentobarbital apresentou proporcionalmente menor número de casos com taquicardia leve do que atropina-pentobarbital ($p < 0,05$); c) Nas demais fases não houve diferença estatisticamente significativa (Tabelas I, II e III).

Arritmias: Dos pacientes que receberam atropina, 9 apresentam arritmias cardíacas, porém ao nosso ver só em 3 casos foram provavelmente decorrentes da ação da atropina; no grupo do glicopirrolato 13 pacientes apresentaram arritmias cardíacas, porém só em 4 casos foram provavelmente devidos à droga. A diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela IV).

Temperatura: No grupo do glicopirrolato o número de pacientes que apresentou declínio de temperatura foi proporcionalmente maior ($p < 0,05$), porém para o aumento de temperatura não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela V).

Boca seca: Não houve diferença estatisticamente significativa quando se analisou a "secura da boca" entre o grupo do glicopirrolato e da atropina (Tabela VI).

Secreções traqueobrônquicas: Na fase antes da extubação, o grupo do glicopirrolato apresentou proporcionalmente me-

TABELA I

	TAQUICARDIA na fase indução	Total casos	Leve 30 - 40%	Moderada 41 - 60%	Grave >61%	Total Taquicardia
Antes da ind.	GLICO-MORF	34	5	3	1	9
	ATROP-MORF	28	2	4	2	8
	GLICO-PENTO	16	1	2	—	3
	ATROP-PENTO	16	3	—	—	3
Após ind.	GLICO-MORF	34	7 *	8	3	18
	ATROP-MORF	28	1 *	4	4	9
	GLICO-PENTO	16	1 *	6	1	8
	ATROP-PENTO	16	6 *	2	1	9
Após ent.	GLICO-MORF	34	3	8	17	28
	ATROP-MORF	28	6	7	9	22
	GLICO-PENTO	16	1 *	7	5	13
	ATROP-PENTO	16	6 *	4	5	15

(*) Diferença estatisticamente significativa.

TABELA II

	TAQUICARDIA na fase descurarização	Total casos	Leve 30 - 40%	Moderada 41 - 60%	Grave >61%	Total Taquicardia
Antes desc.	GLICO-HALO	23	3	9	6	18
	GLICO-METOXI	21	6	3	2	11
	ATROP-HALO	22	5	6	2	13
	ATROP-METOXI	20	6	4	1	11
Após desc.	GLICO-HALO	23	3	3	3	9
	GLICO-METOXI	21	2	4	1	7
	ATROP-HALO	22	1	3	1	5
	ATROP-METOXI	20	2	—	1	3
Após extub.	GLICO-HALO	23	4	6	1	11
	GLICO-METOXI	21	3	5	—	8
	ATROP-HALO	22	3	2	1	6
	ATROP-METOXI	20	3	1	1	5

(*) Diferença estatisticamente significativa.

TABELA III

Após descurarização	BRADICARDIA	N.º total casos	Leve 60-50 bat/	Moderada 49-40 bat/	Grave < 40 bat	N.º total Bradicardia
	GLYCO-HALO	23	1	—	—	1
GLYCO-METOXI	21	1	1 *	—	2	
ATROP-HALO	22	1	1	—	2	
ATROP-METOXI	20	2	—	—	2	

(*) Bradicardia sinusal antes da indução ao ECG.

TABELA IV

ARRITMIAS

ATROPINA (9 casos)	GLICOPIRROLATO (13 casos)
<p>— Antes da Indução</p> <p>Extrassístoles ventriculares — 1 caso</p> <p>— Durante entubação</p> <p>Flutter auricular — 1 caso</p> <p>+ Extrassístoles ventriculares — 1 caso</p> <p>Inversão de onda T — 1 caso</p> <p>Trans operatório</p> <p>Marca passo migratório — 1 caso</p> <p>+ Extrassístoles ventriculares — 1 caso</p> <p>Hipertensão e taquicardia grave — 1 caso</p> <p>+ Infra desnivelamento ST — 1 caso</p> <p>— Pós descurarização</p> <p>Extrassístoles ventriculares — 1 caso</p> <p>+ Foram considerados como significantes e possivelmente correlacionados a droga (casos ns. 132, 169 e 195).</p>	<p>— Antes da Indução</p> <p>+ Extrassístoles ventriculares — 1 caso</p> <p>— Durante entubação</p> <p>Extrassístoles ventriculares — 6 casos</p> <p>— Trans operatório</p> <p>Extrassístoles ventriculares ocasionais — 1 caso</p> <p>Taquicardia grave — 1 caso</p> <p>+ Extrassístoles ventriculares — 2 casos</p> <p>— Pós Descurarização</p> <p>+ Extrassístoles ventriculares — 1 caso</p> <p>Bloqueio A-V — 1 caso</p> <p>+ Foram considerados como significantes e possivelmente correlacionados ao uso da droga, casos ns. (138, 158, 165, 196).</p>

nor número de pacientes com secreção presente ($p < 0,05$). (Tabela VII).

Secreções no orofaringe: a) Fase após entubação: para a “presença de secreções” o grupo do glicopirrolato apresentou proporcionalmente menor número de pacientes ($p < 0,05$),

TABELA V

TEMPERATURA	PRÉ MEDICAÇÃO PÓS ENTUBAÇÃO	
	Atrop	Glico
AUMENTO	28	19
INALTERADO	4	3
QUEDA	16 *	28 *
N/A + N/E	3	1

(*) Estatisticamente significante.

TABELA VI

BOCA SECA	ANTES DA INDUÇÃO	
	Atrop	Glico
SIM	19	15
NAO	31	34
ANTES DA PRÉ	2	2
N/A + N/E	1	0

TABELA VII

SECREÇÕES TRAQUEOBRON- QUICAS	PÓS-INDUÇÃO		ANTES EXTUBAÇÃO	
	Atrop	Glico	Atrop	Glico
EXCESSIVA	0	0	1	0
PRESENTE	2	2	13 *	5 *
AUSENTE	46	47	13	18
N/A + N/E	3	0	24	25

(*) Estatisticamente significante.

porém para “ausência de secreções” o grupo da atropina apresentou proporcionalmente menor número de pacientes ($p < 0,05$).

b) Fase antes da extubação: para “secreção excessiva” o grupo do glicopirrolato apresentou proporcionalmente menor número de pacientes ($p < 0,05$).

c) Fase após extubação: a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa. (Tabela VIII).

Pupilas e distúrbios visuais: Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tamanho da pupila (Tabela IX). Um paciente do grupo atropina relatou visão turva após o pré-anestésico.

Anestésicos: Houve compatibilidade de uso do glicopirrolato tanto com o metoxifluorano como com o halotano.

TABELA VIII

SECREÇÕES FARINGE	PRÉ-EN- TUBAÇÃO		PÓS-EN- TUBAÇÃO		PRÉ-EX- TUBAÇÃO		PÓS-EX- TUBAÇÃO	
	Atrop	Glico	Atrop	Glico	Atrop	Glico	Atrop	Glico
EXCESSIVA	1	0	4	4	9*	1*	6	0
PRESENTE	13	15	23*	12*	19	13	11	9
AUSENTE	34	33	20*	29*	0	10	11	15
N/A + N/E	3	1	4	4	23	25	23	25

(*) Estatisticamente significativa.

TABELA IX

PUPILA	APÓS PRÉ-ANES.		ANTES PRÉ-ANES.	
	Atrop.	Glico	Atrop.	Glico
DILATADA	10	12	4	3
CONTRAIDA	1	1	1	2
NORMAL	39	36	45	44
NAO OBSERVADO	1	0	1	0

DISCUSSÃO E COMENTARIOS

A partir de 1962 começaram a surgir trabalhos sobre um novo agente anticolinérgico, o glicopirrolato, demonstrando excelentes resultados sobre o trato gastro-intestinal (8,9,11,12,13). Em 1970 Boatright e Watson (14) usaram-no para aumentar o pH do suco gástrico e ficaram tão impressionados que propuseram-no para substituir a atropina na medicação pré-anestésica, antecipando que a dose clínica útil de glicopirrolato seria a metade da dose de atropina em mg.

Em 1972 Ramamurty and Winnie (7) usaram o glicopirrolato como substituto da atropina na reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmina e concluíram que oferecia proteção idêntica à atropina para as bradicardias surgidas após o uso da neostigmina e que produzia menos taquicardia e outras arritmias perigosas, além de ser melhor antisialogogo. Sugeriram, outrossim, o uso de 0,2 mg de glicopirrolato para cada 1 mg de neostigmina, injetados simultaneamente, como dose e técnica mais apropriadas. Klingenstein (9) teve uma incidência de arritmias de 4,1% quando a mistura glicopirrolato-neostigmina era rapidamente injetada. Apesar do método por nós utilizado diferir do empregado por Ramamurty (7) e Klingenstein (9), pois a incidência de arritmias no nosso estudo foi anotada considerando-se o procedimento anestésico como um todo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Só houve um caso de bradicardia moderada com glicopirrolato, o mesmo acontecendo com a atropina (Tabela III).

A ocorrência de arritmias é significativamente reduzida quando a atividade parassimpaticolítica da medicação pré-anestésica está ainda presente durante a anestesia e é necessária uma segunda dose (7). Parece que o glicopirrolato é mais efetivo do que a atropina para bloquear o efeito parassimpaticomimético da morfina sobre o sistema cardiovascular. Nos pacientes em que administramos a associação glicopirrolato-morfina como pré-anestésico, a taquicardia leve predominou sobre a taquicardia moderada e grave com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo atropina-morfina, na fase após indução ($p < 0,05$). A comparação entre glicopirrolato-pentobarbital e atropina-pentobarbital mostrou predominância de taquicardia leve no grupo atropina-pentobarbital, nas fases após indução e após intubação, com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Talvez a associação glicopirrolato-pentobarbital seja a que ofereça melhor proteção aos efeitos parassimpaticomiméticos da indução da anestesia.

Sendo um composto amônio quaternário o glicopirrolato não atravessa a barreira hematoencefálica e por isto não exerce efeitos sobre o centro vasomotor (⁹), nem produz aberrações mentais ou perda da regulação da temperatura.

Com relação à temperatura, o grupo glicopirrolato apresentou uma tendência ao declínio da mesma, qu çá numa tentativa de equilíbrio com o meio ambiente (20°C), mostrando que este anticolinérgico talvez seja melhor indicado que a atropina em pacientes que já apresentem aumento de temperatura (febre). As diferenças entre as drogas não foram estatisticamente significativas. Não houve casos de aberrações mentais.

O glicopirrolato tem potente efeito antisialagogo, durando mais de 6 horas. A este respeito Wyant e Kao (¹⁵) concluíram que atropina 0,4 mg e glicopirrolato 0,2 mg são virtualmente indistinguíveis, enquanto Boatright e Watson (¹) relatam que o efeito antisialagogo do glicopirrolato excede em 3:1 ao da atropina nas doses por eles empregadas e que a magnitude deste efeito está diretamente relacionado com a dose.

Para analisar o efeito anti-muscarínico no nosso estudo deparamos com dois problemas: 1) o método utilizado foi subjetivo, pois, realmente, não medimos a quantidade de secreção que determinado paciente apresentaria com o anticolinérgico padrão, a atropina; 2) é extremamente difícil quantificar secreções traqueobrônquicas ou orofaringéias. O resultado que obtivemos foi que o grupo glicopirrolato apresentou menor número de pacientes com secreções traqueobrônquicas "presentes" na fase antes da extubação do que o grupo atropina ($p < 0,05$). Para ausência de secreções traqueobrônquicas, na mesma fase, não houve diferença significativa. (Tabela VII). As secreções orofaringéias podem ser devidas ao estímulo do tubo traqueal e canula orofaringéia ou à estase, neste caso o "fator tempo" condiciona a observação. Na fase após entubação o grupo glicopirrolato apresentou menor número de pacientes com secreção "presente" ($p < 0,05$), porém o grupo atropina apresentou menor número de pacientes com secreção "ausente". Na fase antes da extubação o grupo glicopirrolato apresentou menor número de pacientes com secreção "excessiva" ($p < 0,05$) e maior número com "ausência" de secreção. Na fase após extubação nenhum paciente do grupo glicopirrolato teve secreção "excessiva". (Tabela VIII). Com base nestes dados pode-se adiantar que o glicopirrolato teve um efeito antisialagogo superior ao da atropina.

Com relação aos anestésicos, halotano e metoxifluorano, houve perfeita compatibilidade com o glicopirrolato não sen-

do notadas alterações que pudessem ser atribuídas ao anticolinérgico.

CONCLUSÕES

1. O glicopirrolato parece ter oferecido maior proteção do que a atropina quando associado à morfina na medicação pré-anestésica; porém a maior diferença protetora ocorreu com a associação glicopirrolato-pentobarbital.

2. O glicopirrolato apresentou tendência a diminuir ou manter a temperatura dos pacientes.

3. O glicopirrolato foi tão efetivo quanto a atropina na prevenção dos efeitos colinérgicos sobre o sistema cardiovascular produzidos pela anestesia.

4. O glicopirrolato foi tão efetivo quanto a atropina na prevenção dos efeitos muscarínicos da neostigmina.

5. O glicopirrolato ofereceu maior proteção contra secreções do que a atropina.

6. Houve perfeita compatibilidade de uso do glicopirrolato com os agentes anestésicos metoxifluorano e halotano.

Estes resultados ensejam afirmar que o glicopirrolato é pelo menos um agente tão seguro quanto a atropina para uso em anestesia, particularmente desejável na medicação pré-anestésica, para uso eventual intra-operatório e na reversão do bloqueio neuromuscular produzido pela d-tubocurarina, por oferecer maior proteção contra secreções e, possivelmente, contra efeitos cardiovasculares indesejáveis.

AGRADECIMENTOS

Aos docentes e médicos da Divisão de Cirurgia da Unidade Integrada de Saúde de Sobradinho pela paciência e colaboração durante a realização do estudo. Um agradecimento especial ao Professor Maurício de Pinho Gama pela orientação na avaliação e conclusões estatísticas.

Nota: Este estudo não teria sido possível sem o apoio técnico e financeiro de A. H. Robins Company, Richmond, Virginia, USA.

SUMMARY

GLYCOPIRROLATE: A new option as an anti-cholinergic agent for the anesthesiologist

Glycopirrolate (1-methyl-3-pyrrolidyl- α -cyclopentane-glycolate methobromide) 0,004 mg/kg was compared to atropine sulphate 0,008 mg/kg in a double blind study involving 100 patients under general anesthesia, distributed into two groups receiving either halothane or methoxyflurane. The groups were comparable in age, weight, physical status, induction techniques and muscle relaxant used. For premedication glycopirrolate or atropine were used in association with either morphine or pentobarbital.

The results showed that glycopyrrolate was at least as safe as atropine for use in anesthesia practice, and that it was particularly desirable for pre-anesthetic medication, for intra-operative use and for reversal of non-depolarising neuromuscular blockade, because of its potent anti-secretory effect and possibly a slightly better protective cardiovascular effect.

REFERÊNCIAS

1. Wangerman C P, & Hawk M H — The effects of morphine, atropine and scopolamine on human subjects. *Anesthesiology* 23:24-36, 1942.
2. Eger E T — Atropine, scopolamine and related compounds. *Anesthesiology* 23:365-383, 1962.
3. Jone R E, Deustsch S, & Turndorf H — Effects of atropine on cardiac rhythm in conscious and anesthetized man. *Anesthesiology* 22:67-73, 1961.
4. Rossner V, Kepes E R & Foldes F F — The effects of atropine and neostigmine on heart rate and rhythm. *Brit J Anaesth* 43:1066-1074, 1971.
5. Orkin R L, Bergman P S & Nathanson M — Effect of atropine, scopolamine and meperidine on man. *Anesthesiology* 17:30-37, 1956.
6. Trotti W & Adriani J — A comparison of the belladonna alkaloids and certain synthetic parasympatholytic drugs. *Surgery* 44:515-519, 1958.
7. Ramamurty S, Shaker M H & Winnie A P — Glycopyrrolate as a substitute for atropine in neostigmine reversal of muscle relaxant drugs, *Canad Anaesth Soc J* 19:339-411, 1972.
8. Franko B V & Lunsford C D — Derivates of 3-pyrrolidinols — III. The chemistry, pharmacology and toxicology of some N-substituted-3-pyrrolidyl substituted phenylacetates. *J Med Pharmacol Chem* 2:523, 1960.
9. Franko B V, Alphin R S, Ward J W, et al — Pharmacodynamic evaluation of glycopyrrolate in animals. *Ann N Y Acad Sci* 99:131-149, 1962.
10. Hays W L — *Statistics*. Holt, Rinehart and Winston. Ed 1963.
11. Weingarten B, Simon M, Zimetbaum M, et al — A preliminary study of glycopyrrolate, a new anticholinergic agent. *J New Drugs* 2:109-114, 1962.
12. Fleshler B — The effect of glycopyrrolate on normal human small bowel activity. *J New Drugs* 2:211, 1962.
13. Slanger A — A clinical evaluation of glycopyrrolate, a new anticholinergic agent. *J New Drugs* 2:215, 1962.
14. Boatright C F, Newell R C, Watson R L & Barnhart R A — Sudden cardiac arrest in adenotonsillectomy. *Tr Am Acad Ophth & Otol* 74:1139-1145, 1970.
15. Wyant G M & Kao E — Glycopyrrolate methobromide 1. Effect on salivary secretion. *Canad Anaesth Soc J* 2:230-241, 1974.