
ÉTER GLICERIL GUAIACOL - REVISÃO

FERNANDO AUGUSTO FERREIRA VIEIRA¹
FLÁVIO MASSONE²
STÉLIO PACCA LOUREIRO LUNA³
GLADYS BASTOS CASTRO⁴

VIEIRA, F. A. F., MASSONE, F., LUNA, S. P. L. et al. Éter gliceril guaiacol - revisão. **Semina: Ci. Agr., Londrina**, v.17, n.1, p.112-123, mar. 1996.

RESUMO: *Revisa-se neste trabalho o histórico, propriedades físico-químicas, farmacodinâmica, farmacocinética, efeitos colaterais e toxicidade, uso clínico nas diversas espécies domésticas e silvestres e interações medicamentosas relacionadas ao éter gliceril guaiacol, -gliceril éter que produz paralisia flácida de musculatura estriada esquelética sem afetar a função diafragmática. A droga possui aplicações outras que não a de miorelaxante como adjuvante da anestesia geral, apresentando efeitos muitas vezes esquecidos por aqueles que a utilizam para seu fim precípua, como por exemplo efeito hipocolesterolinêmico, hipouricêmico, antitussígeno e expectorante, entre outros. Apesar de ser considerada uma droga bastante segura, pode ocasionar tromboflebitas, hemólise intravascular, necrose tissular, lacrimejamento, vômitos, salivação e lesões hepáticas e renais. Em anestesia, onde seu uso se reveste de importância maior, é utilizada isoladamente ou em associação a outros agentes, podendo ser administrada tanto em bolus quanto por infusão intravenosa contínua, como parte de uma anestesia balanceada.*

PALAVRAS-CHAVE: *Éter gliceril guaiacol, guaifenesin, farmacodinâmica, farmacocinética, efeitos clínicos, efeitos colaterais, interações medicamentosas.*

1 HISTÓRICO

O guaiacol tem seu nome derivado da resina do guaiaco, de onde foi primeiramente isolado em 1826 por Unverdorben (STEVENS et al., 1943). Presente em pequenas quantidades na mesma, foi utilizado na Europa no século XVI até o final do século XIX como estimulante, diaforético e emético (GARROD & BAXTER, 1880 citados por STEVENS et al., 1943).

A história subsequente do guaiacol está ligada ao do creosoto, de quem é o constituinte principal (STEVENS et al., 1943). O creosoto foi isolado em 1830 por Reichenbach, e rapidamente encontrou seu lugar na farmacopéia britânica, sendo utilizado como irritante, anti-séptico, sedativo, diurético e, entre outras aplicações, na terapia de úlceras, queimaduras, cefaléia, psoríase, conjuntivite, blenorragia, lepra, hemoptise, cólera e bronquite (CHRISTISON, 1842

citado por STEVENS et al., 1943). Pouco a pouco o creosoto passou a ser utilizado apenas como expectorante e antitussígeno (STEVENS, 1909 citado por STEVENS et al., 1943), até que, no início do século XX, passou-se a buscar derivados do mesmo, como por exemplo o carbonato de creosoto, carbonato de guaiacol, benzoato de guaiacol e éter gliceril guaiacol, cuja maior vantagem sobre a droga original era a de possuir menor ação irritante sobre a mucosa intestinal (STEVENS et al., 1943).

O éter gliceril guaiacol (EGG), também conhecido como guaifenesin, gliceril guaiacolato ou guaiacolato de glicerila, é um a-gliceril éter que vem sendo usado desde 1949 como relaxante muscular e analgésico em associação com vários anestésicos em diversas espécies, inclusive a humana (GYCHA, 1953; PEDERSOLI & COFFMAN, 1971; BISHOP, 1978; BENSON et al., 1985a; BROWN et al., 1991).

¹ Residente da Disciplina de Anestesiologia Veterinária.

² Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia Veterinária.

³ Professor Assistente Doutor da Disciplina de Anestesiologia Veterinária.

⁴ Professora Assistente Doutora da Disciplina de Anestesiologia Veterinária. Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ-UNESP-Botucatu.

2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A oxidação progressiva do grupo metil do mefenesin (O-cresoxipropanodiol 1-2) dá origem aos a-gliceril-éteres (BONHOMME & SOULAIRAC, 1985). Como toda substância anestésica, sua ação está subordinada a propriedades físicas que condicionam sua entrada nas células do sistema nervoso central, como por exemplo lipossolubilidade e tensoatividade (BONHOMME & SOULAIRAC, 1985). A oxidação citada exerce ação desfavorável sobre os efeitos neurofisiológicos dos a-gliceril-éteres, diminuindo tanto sua lipossolubilidade quanto sua tensoatividade, em relação ao mefenesin (BONHOMME & SOULAIRAC, 1985).

O nome químico do EGG é 3-O-metoxi-1,2-propanodiol (PEDERSOLI & COFFMAN, 1971). Trata-se de pó branco, com sabor amargo, não imediatamente solúvel em água e solúvel em propilenoglicol, que se precipita em solução a menos de 22° C, sendo que o calor e a agitação eliminam o precipitado (GRANDY & McDONELL, 1980). É citado seu armazenamento à temperatura ambiente por uma semana, sendo que a droga parece possuir propriedades bactericidas e bacteriostáticas (GRANDY & McDONELL, 1980). No exterior há no comércio solução estabilizada de guaifenesin contendo metabissulfito de sódio (KALHORO & REX, 1984).

3 MECANISMO DE AÇÃO

Não há praticamente qualquer informação sobre a bioquímica da ação dos a-gliceril éteres (ANDERSON, 1965). Sabe-se que há bloqueio tanto de vias facilitadoras quanto inibitórias, a nível de interneurônios da medula espinhal, tronco cerebral e regiões subcorticais do cérebro (WESTHUES & FRITSCH, 1961 citados por BISHOP, 1978; SCHEBITZ & TRONICKE, 1964).

Os a-gliceril éteres e o mefenesin atuam bloqueando reflexos polissinápticos (ANDERSON, 1965). Reflexos monossinápticos podem ser bloqueados, mas somente com doses mais altas (ANDERSON, 1965). Existem duas explicações para o fenômeno: na primeira delas, haveria diferenças bioquímicas entre as cadeias mono e polissinápticas (ANDERSON, 1965). Na segunda hipótese, as sinapses nas vias mono e polissinápticas seriam idênticas bioquimicamente, mas as vias polissinápticas seriam mais sensíveis aos propanodíóis pela adição de ações simultâneas em diferentes sítios suscetíveis, o que é reformado pelo fato de que quanto maior o número de sinapses numa via neuronal maior sua suscetibilidade aos propanodíóis (ANDERSON, 1965), devido provavelmente ao aumento no período de refratariedade de algum componente da via neuronal envolvida (BOWMAN & RAND, 1980). Estas drogas podem ainda ter ação direta sobre a musculatura

estriada esquelética (SINK, 1965; CRANKSHAW & RAPER, 1968), sobre a junção neuromuscular (ROSEMBERG & COOKE, 1967) e mesmo algum efeito anestésico local (FEINSTEIN & LIBET, 1953; CRANKSHAW & RAPER, 1968; ONO et al., 1984).

4 FARMACOCINÉTICA

O EGG pode ser utilizado por via oral, intraperitoneal, retal e intravenosa, e, muito embora seja citado o uso da droga pela via intramuscular (STEVENS et al., 1943), a intravenosa é eletiva (ANDERSON, 1965; PEDERSOLI & COFFMAN, 1971; BISPO, 1978). Outras vias parenterais que não a intravenosa devem ser evitadas, pelas propriedades irritantes da droga para os tecidos (ESPLIN, 1967). Adicionalmente os a-gliceril éteres devem ser administrados em grandes volumes pelas vias oral, retal e intraperitoneal, para a produção de efeitos perceptíveis (ANDERSON, 1965).

Aparentemente o fígado é o principal sítio de degradação do EGG (DAVIS & WOLFF, 1970). Provavelmente, a droga sofre O-dealquilação para formar catecol, que é então conjugado a compostos mais polares, como o glucuronídeo ou sulfatos etéreos (DAVIS & WOLFF, 1970). Podem ainda existir outros metabólitos não perceptíveis na cromatografia (DAVIS & WOLFF, 1970). Reporta-se ainda a presença de catecol livre na urina de equinos tratados com EGG, fato sugestivo da quebra da ligação éter entre o núcleo guaiacólico e a cadeia de glicerol (DAVIS & WOLFF, 1970).

Na urina do coelho, após ingestão de guaifenesin, são isolados os seguintes metabólitos: o ácido b-(4-hidroxi-2-metoxifenoxi)-lático, ácido b-(2-metoxifenoxi)-lático, ácido (2-metoxifenoxi)-acético e a droga inalterada, sendo detectados traços do ácido (4-hidroxi-2-metoxifenoxi)-acético, cuja presença entretanto é questionável (NAITO et al., 1969). Ainda nesta espécie, é relatado que, de 30 a 60 minutos após ingestão de EGG, são observados picos séricos máximos, com grau de ligação às proteínas plasmáticas entre 25.3 a 25.7%, respectivamente 1 e 2 horas após a administração da droga, sendo a mesma absorvida por transporte passivo, visto que o nível sérico é quase proporcional à dose utilizada (MIZUTANI & NAITO, 1967).

O EGG se distribui rapidamente por todos os fluidos e tecidos corpóreos (ANDERSON, 1965; ESPLIN, 1967). Em equinos, os níveis plasmáticos da droga podem ser descritos utilizando-se o modelo de dois compartimentos, sendo que a fase de distribuição tem meia-vida de 3-5 minutos, seguida por fase de eliminação de 63-85 minutos (KETELAARS et al., 1979).

Concentrações plasmáticas de 313 + 108 mg/ml são necessárias para induzir decúbito no equino, enquanto que em animais nos quais se administrou previamente xilazina, os valores citados caem para 277 + 83 mg/ml (HUBBELL et al., 1980).

Um dado interessante é que a duração da ação do EGG em garanhões é 1.53 vezes maior que a observada em éguas, e naqueles sua meia-vida é 1.42 vezes maior que nestas (DAVIS & WOLFF, 1970). Isto provavelmente ocorre por diferenças no grau de metabolização da droga (DAVIS & WOLFF, 1970). Os valores para a taxa de desaparecimento da droga em garanhões são semelhantes àqueles encontrados em cães (MORGAN et al., 1957). Em contrapartida, a duração da paralisia é três vezes menor em ratos machos que em fêmeas, por diferenças no grau de biotransformação da droga, por prováveis alterações enzimáticas quantitativas entre os sexos, em relação à O-dimetilase, principal responsável pela metabolização do EGG, já que ao final da paralisia os níveis séricos da droga eram praticamente idênticos (GIRI, 1973). Os resultados observados na espécie equina (DAVIS & WOLFF, 1970), podem ser devidos a diferenças inter-espécies na habilidade em demetilizar o guaifenesin (GIRI, 1973).

5 EFEITOS CLÍNICOS

5.1 Miorrelaxamento

O EGG produz relaxamento de toda a musculatura esquelética, muito embora a função diafragmática permaneça inalterada (ROBERTS, 1968), aparentemente por particularidades da inervação diafragmática (WESTHUES & FRITSCH, 1965 citados por PEDERSOLI & COFFMAN, 1971). O relaxamento da musculatura faríngea e laríngea facilita a intubação endotraqueal (ROBERTS, 1968). Apesar do relaxamento muscular obtido com o EGG não ser comparável àquele conseguido com o uso de bloqueadores neuromusculares, ele é equivalente àquele observado com o uso de xilazina em bovinos, visto que os pacientes reagem frente a estímulos dolorosos mais fortes (SCHATZMANN, 1981).

Em suínos tratados com mepesin observa-se paralisia muscular do tipo ascendente, com os membros posteriores sendo afetados em primeiro lugar (SINK, 1965).

Animais jovens com menor atividade enzimática hepática são mais sensíveis aos efeitos miorrelaxantes do EGG que animais adultos (GIRI & PEOPLES, 1972).

Em humanos o EGG aplicado pela via intravenosa promove excelente miorrelaxamento abdominal e de membros, quando associado a outros agentes anestésicos (GYCHA, 1953).

5.2 Efeitos no Sistema Cardio-Respiratório

Em equinos nota-se discreta redução na pressão arterial média, acompanhada de taquicardia, com retorno gradual aos valores de controle (TAVERNOR, 1970). Outros autores apontam uma diminuição significativa da pressão arterial sanguínea em equinos tratados com

EGG (134 + 34 mg/kg IV), sem alterações significativas nas pressões do átrio direito e arterial pulmonar (HUBBELL et al., 1980). A taquicardia também é um achado constante em cães (TAVERNOR & JONES, 1970), não sendo observadas arritmias cardíacas, exceto arritmia sinusal, nesta espécie ou em equinos (TAVERNOR, 1970; TAVERNOR & JONES, 1970). Não são observadas alterações significativas no débito cardíaco em equinos (HUBBELL et al., 1980).

Observa-se em equinos diminuição nos valores de volume corrente, devida à ação da droga na musculatura respiratória (WESTHUES & FRITSCH, 1961 citados por BISPO, 1978), sem alterações no volume minuto, por aumento significativo da frequência respiratória (WESTHUES & FRITSCH, 1961 citados por BISPO, 1978; TAVERNOR, 1970), muito embora outros autores não tenham observado alterações significativas na frequência respiratória (HUBBELL et al., 1980). Observa-se alterações nos valores de PaO₂ apenas quando os equinos assumem decúbito lateral, permanecendo a PaCO₂ inalterada (TAVERNOR, 1970; SCHATZMANN et al., 1978; SCHATZMANN et al., 1982; SCHATZMANN et al., 1984).

5.3 Efeito Sedativo, Analgésico, Anti-Histamínico e Anti-Inflamatório

Alguns autores citam certo grau de sedação e mesmo de analgesia associados ao uso do EGG (GERTSEN & TILLOTSON, 1968; ROBERTS, 1968), embora outros assinalem que a droga possua mínima ou nenhuma ação sedativa e analgésica (FUNK, 1973; DAVIDOFF, 1978). Em um estudo conduzido em ratos observa-se fraca atividade anti-inflamatória e analgésica após o uso do guaifenesin por via oral (SOFIA, 1980). Neste trabalho, concluiu-se que o EGG possui efeito analgésico dose-dependente, sendo cerca de 9 vezes menos potente que o ácido acetil-salicílico, e que a droga possui também fraca atividade anti-inflamatória. Outro estudo estabelece que a droga não possui atividade anti-histamínica ou anti-inflamatória em ratos, em contraposição ao exposto anteriormente, demonstrando entretanto fraca ação analgésica (NAITO et al., 1972).

5.4 Efeito Antitussígeno e Expectorante

A base farmacológica da ação expectorante e antitussígena do EGG, bem como sua eficácia neste particular permanece controversa. Em um estudo conduzido em coelhos anestesiados por uretano, o guaifenesin em diferentes doses não mostrou efeito consistente sobre o fluido do trato respiratório, exceto por ligeira redução na sua gravidade específica e no volume de muco insolúvel em relação ao controle (BOYD et al., 1967), concluindo os autores que não

há evidência farmacológica da ação expectorante do EGG em doses equipotentes às utilizadas para este fim em seres humanos (BOYD et al., 1967). O achado corresponde a outros resultados obtidos em seres humanos e cães (HIRSCH et al., 1973; MISAWA & YANAURA, 1980; KUHN et al., 1982), mas é questionado por estudos conduzidos por outros autores (CHODOSH, 1973; COHEN, 1975; COHEN, 1984, WAWROSE et al., 1992). Se realmente o EGG aumenta a produção de fluidos do trato respiratório, isto é provavelmente devido, pelo menos em parte, à ação reflexa da droga sobre a mucosa gástrica e mesmo diretamente sobre tronco cerebral ou nas glândulas secretoras do trato respiratório (STEVENS et al., 1943).

5.5 Efeito sobre a Motilidade Intestinal

Muito embora nenhum estudo específico sobre o tema tenha sido desenvolvido, observa-se desde nenhuma alteração (FUNK, 1973), até ligeiro aumento da motilidade intestinal (ROBERTS, 1968).

5.6 Efeito sobre útero e Feto

O EGG atravessa a barreira hematoplacentária, sendo que as concentrações séricas de EGG no neonato equivalem a cerca de 30% das observadas na mãe imediatamente antes do parto (HUBBELL et al., 1980), notando-se inclusive depressão dos movimentos fetais (JACKSON & LUNDEVALL, 1971).

Em humanos há evidência de que o guaifenesin melhora a qualidade do muco cervical, o que levaria a uma maior taxa de sobrevivência de espermatozoides e maior fertilidade (CHECK et al., 1982).

5.7 Efeito Hipocolesterolinêmico

O EGG possui atividade hipocolesterolinêmica quando se apresenta sob a forma de mononicotinato (NAITO et al., 1972). Tal achado é provavelmente devido à formação de ácido nicotínico por hidrólise e consequente degradação da droga original em ácido b-(2-metoxi-fenoxi) láctico (já que o ácido nicotínico acelera a transformação do EGG no seu metabólito), que junto com o ácido (hidroxi-2-metoxifenoxi)acético demonstra atividade hipocolesterolinêmica *in vitro* (NAITO et al., 1969; NAITO et al., 1972). Em ratos, outro estudo estabeleceu que o EGG *in vivo* não aumenta a excreção de colesterol na bile ao contrário do ácido nicotínico e do ácido (4-hidroxi-2-metoxifenoxi)acético, metabólitos do EGG-mononicotinato (NAITO et al., 1970), permanecendo a questão se é a droga original ou seus metabólitos que aumentam a excreção biliar de colesterol (NAITO et al., 1970).

5.8 Efeito Inibidor da Agregação Plaquetária

Ao EGG é reputada a propriedade de inibir a agregação plaquetária *in vitro*, através de ação tensoativa, onde o guaiacol é o elemento lipofílico e o glicerol a porção hidrofílica da molécula de gliceril guaiacolato, sendo que a porção lipofílica da molécula se ligaria à membrana plaquetária, enquanto que a hidrofílica poderia formar pontes de hidrogênio secundárias com o solvente aquoso circundante (SILVERMAN & WURZEL, 1967; DUVAL et al., 1970). Em pacientes humanos foi reportado decréscimo no grau de agregação plaquetária ADP-induzida, uma hora após administração de guaifenesin por via oral (SILVERMAN & WURZEL, 1969), citando-se também aumento do tempo de coagulação (EASTHAM & GRIFFITHS, 1966) Outro estudo, conduzido em humanos sadios, assinala que uma hora após a ingestão de guaifenesin observou-se anormalidades transitórias na agregação plaquetária, sem que disso resultasse aumento no tempo de sangramento (BUCHANAN et al., 1977). Ainda em pacientes humanos, portadores de hemofilia, a administração de EGG não produz qualquer alteração no tempo de sangramento (BUCHANAN & HANDIN, 1978). Não se observa qualquer efeito anti-trombogênico associado à droga, em ratos (DUVAL et al., 1970).

5.9 Efeito Hipouricêmico

Em pacientes humanos sofrendo de gota, aos quais se administrou gliceril guaiacolato, observou-se modesto aumento na excreção renal de ácido úrico, por mecanismo desconhecido (RAMSDELL et al., 1974), semelhante ao produzido por altas doses de salicilato (YU & GUTMAN, 1959).

6. EFEITOS COLATERAIS E TOXICIDADE

6.1 Tromboflebitis e Necrose Tecidual

O EGG é um agente irritante para os tecidos, muito embora soluções a 5% sejam usualmente bem toleradas em equinos onde a droga é administrada de forma extravascular (ROBERTS, 1968; TAVERNOR, 1970). É relatado ainda o surgimento de tromboflebitis e ocasionalmente trombose venosa, quando são usadas soluções em concentração igual ou superior a 10%, ocorrendo lesões endoteliais intensas dois dias após a administração intravenosa de EGG a 10% associado ao tiopental sódico, em equinos (FUNK, 1973), sendo que tais lesões raramente são observadas com o uso de soluções a 5% (HERSCHL et al., 1992). Soluções de EGG a 10% ocasionam a formação de camada de fibrina, eritrócitos e leucócitos aderente ao endotélio vascular, associada a extensa perda de

endotélio, sendo que os trombos formados jamais ocluem totalmente a luz vascular (HERSCHL et al., 1992).

Soluções de EGG a 5% em glicose a 5% em cães levam a formação de trombos que ocluem totalmente a luz venosa, sem evidências de flebite (VIEIRA et al., dados não publicados).

Alguns autores acreditam que infusões da droga sob pressão aumentam o risco de trombose por lesão da íntima venosa, favorecendo a formação de placas que aumentam progressivamente de tamanho até que, muitas vezes meses após a aplicação, a veia é ocluída (SCHATZMANN, 1988).

6.2 Hemólise Intravascular

A hemólise intravascular é ocasionada com o uso de EGG em soluções mais concentradas que 5% em equinos (WESTHUES & FRITSCH, 1965 citados por PEDERSOLI & COFFMAN, 1971), sendo que o uso de soluções da droga a 33% causa hemólise de natureza transitória e pouco significativa, com a hemoglobina plasmática nunca excedendo 1% da hemoglobina sérica total (GARNER et al., 1972). Outros autores apontam o limiar hemolítico do EGG, em termos de concentração utilizada, como sendo de 16 a 20 %, para o equino, permanecendo a causa da emolisse ainda obscura, muito embora haja suspeita da ocorrência de eritocito-toxicidade, já que soluções com glicose, levulose e outras substâncias afins parecem estabilizar a membrana eritrocitária contra os efeitos hemolíticos da droga (SCHATZMANN et al., 1978). Em contrapartida, outros autores apontam como ideal a solução de EGG a 10% em água destilada, no tocante a estocagem e potencial hemolítico (GRANDY & McDONELL, 1980).

A hemácia bovina parece ser mais sensível aos efeitos hemolíticos do EGG que a equina (TANIGUCHI et al., 1982). Na primeira espécie, a hemólise intravascular causada pelo EGG parece estar relacionada a concentração da solução, diluente utilizado e concentração plasmática da droga (WALL & MUIR, 1990), ao contrário do observado em equinos, onde só a concentração da solução de EGG parece estar relacionada ao grau de hemólise observado (GRANDY & McDONELL, 1980). Tanto *in vitro* quanto *in vivo*, soluções de EGG a 10 e 15% produzem hemólise clinicamente importante, sendo que NaCl a 0.9% é o diluente menos aceitável (WALL & MUIR, 1990). O EGG a 5% em dextrose a 5% parece ser a solução mais indicada para uso em bovinos, em relação à hemólise intravascular produzida (WALL & MUIR, 1990).

Em cães, é citada a ocorrência de hemoglobinúria quando do uso de soluções de EGG a 33% (BAILEY & SZABUNIEWICZ, 1975).

Em ratos, a administração de EGG a 5% em solução salina isotônica pela via intraperitoneal aumenta a

fragilidade osmótica eritrocitária *in vitro* aos 5 e 60, mas não aos 120 minutos após a injeção da droga (GIRI, 1971). O estudo sugere que o EGG ou seu metabólito, o glicerol, interage com a membrana eritrocitária alterando a sua estabilidade de tal forma que a pressão osmótica plasmática normal leva à hemólise, sendo este efeito provavelmente concentração-dependente (GIRI, 1971).

Na espécie humana aponta-se o limiar hemolítico do EGG em levulose a 5% como sendo de 12,5%, recomendando o uso de concentrações não maiores que 10% na espécie, sendo que a hemólise não é relacionada a velocidade de administração (MOSTERT & METZ, 1963).

6.3 Lacrimejamento, Vômitos e Salivação

Em suínos, cabras e cães são observados lacrimejamento, vômitos e salivação abundante associados ao uso de EGG, isoladamente ou em associação com o tiopental sódico e de mefenesin (GEHRING & LUKANC, 1962; SINK, 1965; KINGE et al., 1985b; VIEIRA et al., dados não publicados).

6.4 Hepatotxicidade e Nefrototoxicidade

Em cabras, é citado que o EGG em dextrose a 5% causa lesões histopatológicas hepáticas e renais (BALAGOPALAN et al., 1991). Observa-se ainda neste estudo aumento dos níveis séricos de transaminases, retornando os mesmos aos níveis de controle 4 dias após a administração da droga, sendo que mesmo aumentados, os níveis enzimáticos citados se mantêm dentro dos limites da normalidade (BALAGOPALAN et al., 1991). Dez dias após a aplicação, sinais de regeneração são evidentes tanto no fígado quanto no rim, sendo que em nenhum momento há sintomatologia clínica associável as lesões citadas acima (BALAGOPALAN et al., 1991). Ainda em caprinos, após medicação pré-anestésica a base de diazepam, o uso de EGG, isoladamente ou associado ao tiopental sódico ou ao pentobarbital sódico, não causa alterações significativas na concentração sérica de fosfatase alcalina, aspartato alaninotransferase albumina ou proteína sérica total, sendo que após o terceiro tratamento (EGG e pentobarbital) observa-se aumento do índice icterico e hemoglobinúria, que persiste por 12 horas (KINGE et al., 1985a).

Em vacas, o EGG associado à triflupromazina e tiopental sódico ou hidrato de cloral não produz alterações significativas na função renal por até 72 horas após a administração das drogas, observando-se entretanto declínio no índice icterico (PANDEY et al., 1982; HONALIKAR et al., 1982), não se observando alterações na função hepática após administração de EGG e triflupromazina (HONALIKAR et al., 1982).

6.5 Hipersensibilidade Cutânea

Observa-se urticária em equinos aos quais é administrado EGG a 10%, por provável reação alérgica induzida pela droga (MATTHEWS et al., 1994). Observa-se em seres humanos reação eritematosa após o uso tópico de mefenesin (FISHER, 1986; SCHULZE & FROSCH, 1993).

6.6 Sobredose

Em equinos, midríase e espasmos violentos de extensores são observados com o emprego de doses de 182 mg/kg IV de EGG, espasmos estes que desaparecem com a continuação da infusão, sendo que a capacidade de ultrapassar esta fase é dependente da velocidade da infusão (FUNK, 1973). O reflexo palpebral tende a desaparecer com doses de 200 mg/kg IV de EGG, até a oclusão ocular, aumentando também o lacrimejamento (FUNK, 1973). A morte ocorre por parada cardíaca, com doses de 462 mg/kg IV, sendo que a parada respiratória pode anteceder a parada cardíaca, ou ambas podem ocorrer simultaneamente (FUNK, 1973). O único achado de necrópsia é a congestão esplênica (FUNK, 1973). Estes sinais tóxicos podem ser atribuídos pelo menos em parte ao catecol formado a partir da biotransformação do EGG (DAVIS & WOLFF, 1970).

7 USO CLÍNICO

O guaifenesin é usado em diversas espécies como bovinos, pequenos ruminantes, equinos, cães, gatos, coelhos, animais silvestres e suínos (GEHRING & LUKANC, 1962; ROBERTS, 1968; TAVERNOR & JONES, 1970; BUSH & DEVOS, 1987; BROWN et al., 1988).

8.1 Em Equinos

O EGG vem sendo usado extensamente na espécie equina isoladamente, em doses reduzidas para realização de procedimentos diagnósticos e manobras obstétricas, mantendo-se o animal em estação (FUNK, 1970), e mesmo após anestésias por halotano, tornando a recuperação mais suave (BISHOP, 1978).

O EGG pode ainda ser usado isoladamente ou associado a outros agentes, tais sejam fenotiazinas, benzodiazepinas, barbitúricos de ação ultra-curta, α_2 -agonistas e derivados da fenciclidina, na pré-medicação e indução anestésica, seja para procedimentos a campo, seja para posterior manutenção por anestésicos voláteis (ROBERTS, 1968; HEATH & GABEL, 1970; JACKSON & LUNDVALL, 1970; TAVERNOR, 1970; JACKSON & LUNDVALL, 1972; FUNK, 1973; SCHATZMANN, 1974; MUIR et al., 1978; WRIGHT et al., 1979; KARIMI, 1983;

KALHORO & REX, 1984; BROWER, 1985a; BROWER, 1985b; MASSONE et al., 1990; TAYLOR et al., 1992; LUNA et al., 1992).

Ainda em equinos descreve-se o uso de EGG associado a quetamina e detomidina ou xilazina, tanto na indução quanto na manutenção anestésica por infusão contínua intravenosa, promovendo excelentes condições cirúrgicas (GREENE et al., 1986; TAYLOR et al., 1992; LUNA, 1993; LIN et al., 1994; TAYLOR et al., 1995). Comparando-se com a manutenção anestésica por halotano há menor depressão cardiovascular, muito embora tenha sido registrada queda na pressão arterial média e hipercapnia, condições suprimidas em animais sob ventilação mecânica e com o uso de glicopirrolato (TAYLOR, 1992; TAYLOR et al., 1995).

Após a administração de acepromazina e etorfina pela via intramuscular o EGG foi instilado pela via intravenosa em equinos, observando-se taquicardia, hipoxemia, hipercapnia, acidose metabólica e aumento dos valores de hematócrito, concluindo os autores que o protocolo não é seguro para o uso na espécie (GASTHUYS et al., 1989).

8.2 Em Cães

Em cães, emprega-se o EGG na intoxicação pela estricnina, sendo que o único efeito colateral observado foi hemoglobinúria em animais que receberam solução a 33% (BAILEY & SZABUNIEWICZ, 1975). Outros autores citam que o uso da droga no caso da referida intoxicação é pouco efetivo, obtendo-se melhores resultados com diazepam (GODFRAIN et al., 1979).

Em cães, é citado ainda o uso de EGG, quetamina e xilazina na indução e manutenção anestésica por infusão contínua intravenosa, observando-se comumente acidose respiratória e hipercapnia, bradicardia e diminuição do débito cardíaco, sendo que as alterações cardiovasculares podem ser minimizadas com o uso de anticolinérgicos (BENSON et al., 1985a; BENSON et al., 1985b; MEZEROVA et al., 1992).

Cita-se o uso do mefenesin associado ao secobarbital sódico em cães, observando-se potencialização dos efeitos do barbitúrico, com indução e recuperação anestésicas suaves (HARRIS & HYDER, 1953).

Após a administração de EGG isoladamente em cães, observa-se taquicardia e fugaz hipertensão arterial, bem como taquipnéia de curta duração, produzindo-se relaxamento muscular que persiste por 5 minutos, quando então todos os animais se mostram capazes de movimentar a cabeça (TAVERNOR & JONES, 1970). Quando se administra a droga a cães anestesiados por tiamilal observa-se hipotensão e pequena queda na frequência cardíaca com aumento da frequência respiratória (TAVERNOR & JONES, 1970). Já no caso de animais anestesiados por halotano em oxigênio também há hipotensão, com bradicardia mais severa, bem como breve período de apnéia, sem

que seja notado maior grau de relaxamento muscular em relação aos animais que não recebem EGG, fato também observado no grupo anestesiado por tiamilal sódico (TAVERNOR & JONES, 1970).

Ainda em cães, a anestesia é induzida com a injeção intravenosa rápida de solução contendo EGG a 5% em glicose a 5%, xilazina, quetamina e fentanil e mantida com a infusão contínua intravenosa da mesma solução, causando apenas bradicardia transitória e acidose respiratória (RATAJCZAK & SKRZYPCZAK, 1993).

O uso de EGG associado ao fentanil e quetamina, tanto na indução quanto na manutenção por infusão contínua intravenosa causa acidose respiratória, sem qualquer outra alteração cardiovascular, eletrolítica ou hematológica (VIEIRA et al., dados não publicados).

8.3 Em Gatos

Em gatos, a mesma associação é utilizada, por meio de infusão contínua intravenosa, sem alterações paramétricas dignas de nota, podendo-se acelerar a recuperação anestésica com o uso de tolazolina (BROWN et al., 1988; BROWN et al., 1991).

8.4 Em Pequenos Ruminantes

Em cabras, o uso de EGG diminui a quantidade de tiopental requerida para produção de anestesia, causando entretanto salivação, lacrimejamento e hematuria (KINGE et al., 1985b).

Em cabritos, o EGG isoladamente ou associado ao tiopental sódico, após medicação pré-anestésica a base de triflupromazina causa hipotensão arterial e venosa central, com decréscimo na contagem eritrocitária total, hematócrito e hemoglobina, bem como neutrofilia, hipoproteinemia, hiponatremia e hipocalcemia (BALAGOPALAN et al., 1992; BALAGOPALAN et al., 1993).

Em ovelhas, a anestesia induzida e mantida com o uso de solução contendo EGG a 5%, quetamina e xilazina em dextrose a 5%, sendo utilizada na indução e na manutenção anestésicas, observando-se analgesia cirúrgica, miorre relaxamento, acidose respiratória e concomitante aumento da frequência respiratória (LIN et al., 1993^b). Ainda em ovinos utiliza-se o EGG a 5% associado à quetamina e/ou fentanil pela via intravenosa, para posterior manutenção anestésica com halotano em oxigênio/óxido nitroso e EGG, por gotejamento contínuo, sem efeitos adversos significantes no sistema cardiovascular e promovendo rápida recuperação anestésica (SCHINDELE et al., 1990).

8.5 Em Suínos

Em suínos, 160 mg/kg de EGG promovem decúbito por 20 minutos, podendo estes efeitos ser prolongados

com injeções de metade do volume inicial (GEHRING & LUKANC, 1962).

Uma solução contendo EGG a 5%, quetamina e xilazina em dextrose a 5% quando utilizada em suínos na indução e manutenção anestésica produz hipercapnia, bradicardia, hipertensão arterial, aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição inicial do índice cardíaco, com retorno aos níveis de controle 30 minutos após o início da infusão (THURMON et al., 1986).

8.6 Em Bovinos

Em bovinos, o EGG a 5% é usado associado à quetamina e xilazina na indução e manutenção anestésicas (BOOTH, 1992). É citado ainda seu uso em associação com barbitúricos na indução anestésica de touros (GARNER et al., 1975). Quando se usa o EGG associado ao tiopental sódico, para posterior manutenção por halotano em oxigênio/óxido nitroso, observa-se alterações mínimas nas frequências cardíaca e respiratória (GARNER et al., 1975), sendo que outros autores citam o uso do referido protocolo em bovinos, sem maiores complicações, após medicação pré-anestésica à base de fenotiazinas ou xilazina (BLAIS-DIFRUSCIA et al., 1980; RUGH et al., 1985; MAGANA & FERNANDEZ, 1986). Outro estudo cita entretanto taquicardia com hipertensão arterial, diminuição do débito cardíaco, hiperglicemia e diminuição dos níveis séricos de epinefrina quando do uso do referido protocolo (SEMRAD et al., 1986).

8.7 Em Búfalos

Em búfalos, o EGG em dextrose a 5% pode ser administrado isoladamente ou associado ao hidrato de cloral ou ao hidrato de cloral e quetamina, e ainda associado ao tiopental sódico ou após medicação pré-anestésica a base de xilazina. Observa-se comumente taquicardia, diminuição no volume-minuto com hipoxemia e leve acidose respiratória, hipotensão arterial e hipotermia, e ainda pequeno aumento dos níveis séricos de aspartato aminotransferase e creatinina (SAMY & TANTAWY, 1981; SINGH et al., 1981; AGRAWAL et al., 1983a; AGRAWAL et al., 1983b; SHARMA et al., 1991).

8.8 Em Coelho

O guaifenesin a 5% em dextrose a 5% pode ser utilizado em coelhos isoladamente ou associado ao pentobarbital sódico ou à quetamina (OLSON et al., 1987). Neste estudo o EGG em uso isolado não afetou a frequência respiratória, causando entretanto bradicardia e hipotensão, sem evidência de hemólise (OLSON et al., 1987). Quando associado à quetamina produz diminuição na frequência respiratória, enquanto que a

freqüência cardíaca e pressão arterial não sofrem alterações (OLSON et al., 1987). No caso da associação de EGG e pentobarbital observa-se diminuição significativa na freqüência respiratória e pressão arterial com aumento da freqüência cardíaca (OLSON et al., 1987).

8.9 Em Animais Silvestres

Na girafa, o EGG pode ser utilizado associado ao carfentanil, xilazina e atropina, sendo a anestesia revertida com o uso de diprenorfina, doxapram, ioimbina e 4-aminopiridina, observando-se dois óbitos em 15 procedimentos distintos, um por regurgitação de conteúdo ruminal e asfixia em um animal, e outro de um animal particularmente debilitado (BUSH e DE VOS, 1987).

Em lhamas, o EGG a 10% pode ser administrado pela via intravenosa permitindo a intubação orotraqueal, para posterior manutenção anestésica por halotano (HOPKINS et al., 1991).

Em zebras, é citado o uso de guaifenesin associado ao tiamilal sódico na indução anestésica, após medicação pré-anestésica à base de xilazina ou detomidina, realizando-se a manutenção com halotano, observando-se como inconveniente a dificuldade de administração da associação em animais indóceis, como no presente caso (LIN et al., 1993a).

9 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em ratos, o uso prévio de esteróides catatóxicos como etiloestrenol, espirolactona ou norbotelona, por 4 dias antes da administração de mefenesin preveniu a paralisia muscular induzida pela droga (SELYE, 1970). No grupo controle observou-se 30% de mortalidade, enquanto que nos animais tratados com os esteróides não houve óbitos. Esta ação protetora independe de outras atividades farmacológicas atribuíveis aos esteróides, sendo talvez relacionada, pelo menos em relação a espirolactona e a norbotelona, ao estímulo a proliferação de retículo endoplasmático liso em hepatócitos, achado característico do uso de drogas que induzem enzimas microsossomais hepáticas (REMMER & MERKER, 1963).

O pré-tratamento com fenobarbital diminui o tempo de paralisia e prolonga o período de latência do EGG em ratos, sendo que a administração prévia de difenidramina também faz o mesmo em relação ao tempo de paralisia, não alterando todavia o período de latência (SHILASKAR, 1976). Todos estes efeitos são provavelmente causados por indução enzimática microsossomal hepática, não sendo observados em animais pré-tratados com niquetamida ou metaqualona (SHILASKAR, 1976).

Ainda em ratos, não se observa efeito do EGG sobre a concentração plasmática de hexobarbital sódico, ou na duração do sono induzido pelo barbitúrico, concluindo-se que não há potencialização dos seus efeitos pelo EGG (NAITO et al., 1972). Aparentemente, em cães anestesiados por halotano, há potencialização do efeito depressor respiratório do EGG, podendo ocorrer apnéia logo após a administração da droga (TAVERNOR & JONES, 1970).

O EGG acelera a transferência do paracetamol do estômago para o intestino, aumentando significativamente seu grau de absorção, muito embora não seja notada diferença no grau de biodisponibilidade da droga em relação a preparações onde ela seja usada isoladamente (PERLIK et al., 1988).

Em ratos machos e fêmeas pré-tratados com hidrocortisona, o efeito miorrelaxante do mefenesin é aumentado, ao contrário do observado quando se utiliza diazepam, em fêmeas, ou succinilcolina, em animais de ambos os sexos (WAKAYAMA, 1987).

Em ratos é citado o uso de mefenesin no tratamento da intoxicação pelos piretróides deltametrina e cismetrina (BRADBURY et al., 1981), considerando-se que os piretróides produzem seus efeitos tóxicos por interferir na permeabilidade de membrana ao sódio, e que os interneurônios espinhais podem ser particularmente sensíveis a estes efeitos, que se traduzirão em descargas neuronais repetidas levando a manifestações motoras e comportamentais (WOUTERS & Van Den BERCKEN, 1978, VIJNERBERG & Van Den BERCKEN, 1979). Todos os animais tratados com mefenesin sobrevivem, ao contrário do grupo controle, onde se registra 100% de óbitos (BRADBURY et al., 1981).

Em ratos, a clorpromazina prolonga o período de paralisia pelo EGG, bem como diminui sua dose letal tóxica (GIRI & PEOPLES, 1972).

ABSTRACT: *The history, physical and chemical properties, pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse effects, toxicity, clinical use in wild and domestic species and drug interactions with glyceryl guaiacol ether, an a-glyceril ether, is presented. Guaiphenesin produces muscle relaxation without affecting diaphragmatic function. Besides muscle relaxation, the drug produces hypocholesterolemia, hypouricemia and has antitussive and expectorant actions, among others. It is a safe agent, but can produce thrombophlebitis, intravascular hemolysis, soft tissue necrosis, tearing, vomiting, salivation and liver and kidney lesions. In veterinary anaesthesia it is widely used alone or combined with other agents, administered by bolus or continuous intravenous infusion, as a component of a balanced anaesthetic technique.*

KEY-WORDS: *Guaiacol glyceryl ether, guaiphenesin, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinic effects, adverse effects, medicinal interactions.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, E. G. Skeletal-Muscle Relaxants. In: DI PALMA, J. R. (Ed). *Drugs Pharmacology in Medicine*. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1965. Cap.35, p.559-566.
- AGRAWAL, K. B. P., PRASAD, B., SOBTI, V. K. Evaluation of glyceryl guaiacolate in combination with chloral hydrate in buffalo calves (*Bubalus bubalis*). *Acta Veterinaria Yugoslavia*. v.33, p.307-314, 1983a.
- AGRAWAL, K. B. P., PRASAD, B., SOBTI, V. K. Physiological and biochemical effects of glyceryl guaiacolate-thiopentone sodium anaesthesia in buffalo calves. *ResVet Sci*. v.35, p.53-57, 1983b.
- BAILEY, E. M., SZABUNIEWICZ, M. Use of glyceril guaiacolate ether in treating strychnine poisoning in the dog. *Vet Med Small Anim Clin.*, v.70, p.170, 173-174, 1975.
- BALAGOPALAN, T. P., NAIR, K. N. M., RAJANKUTTY, K. Histopathological changes in the liver and kidney of goats. *J. Vet. Anim. Sci.*, v.22, p.139-141, 1991.
- BALAGOPALAN, T. P. et al. Certain physiological and biochemical effects of glyceryl guaiacolate ether along with triflupromazine in kids. *Indian J. Vet. Surg.*, v.13, p.56-60, 1992.
- BALAGOPALAN, T. P., NAYAR, K. N. M., GEORGE, P. Certain cardiovascular and biochemical effects of glyceryl guaiacolate ether along with triflupromazine hydrochloride and thiopentone sodium in goats. *Indian J Anim Sci*. v.63, p.511-514, 1993.
- BENSON, G. J. et al. Cardiopulmonary effects of an intravenous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in dogs. *Am J Vet Res*. v.46, p.1896-1898, 1985a.
- BENSON, G. J., THURMON, J. C., TRANQUILLI, W. J. Intravenous infusion of glyceryl guaiacolate, ketamine and xylazine in dogs: cardiopulmonary responses. *Vet. Surg*. v.14, p.71 (Abstract), 1985b.
- BISHOP, W. J. Glyceril guaiacolate in equine anesthesia. *N Z Vet. J.* v.26, p.284-285, 1978.
- BLAIS-DIFRUSCIA, D., SHORT, C. E., GLEED, R. General anesthesia in calves. *Vet. Anesth.* v.7, p.31-34, 1980.
- BONHOMME, F., SOULAIRAC, A. Effets neurophysiologiques comparés des éthers a-glycéril-salicyliques et de la mephénésine. *Ann. Pharm. Fr.* v.43, p.73-76, 1985.
- BOOTH, N. H. Anestésicos Intravenosos e Outros Parenterais. In: BOOTH, N. H., MCDONALD, L. E. (Ed). *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap.13, p.168-218.
- BOWMAN, W. C., RAND, M. J. Textbook of Pharmacology. 2.ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1980. Pag. irreg.
- BOYD, E. M., SHEPPARD, E. P., BOYD, C. E. The pharmacological basis of the expectorant action of glyceryl guaiacolate. *Appl. Ther.*, v.9, p.55-59, 1967.
- BRADBURY, J. E., GRAY, A. J., FORSHAW, P. Protection against pyrethroid toxicity in rats with mephensin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v.60, p.382-384, 1981.
- BROWER, G. J. The use of guaiaicol glycerine ether in combination with methoexitone sodium in equine anaesthetic practice. *J. Assoc. Vet. Anaesth.*, v.13, p.30-41, 1985a.
- BROWER, G. J. Use of guaiaicol glycerine ether in clinical anaesthesia in the horse. *Equine Vet. J.*, v.17, p.133-136, 1985b.
- BROWN, M. J., MCCARTHY, T. J., BENNETT, T. Guaifenesin-ketamine-xylazine anesthesia and its reversal with tolazoline in the cat. *Lab Anim Sci*. v.38, p.495, 1988. (Abstract).
- BROWN, M. J., MCCARTHY, T. J., BENNETT, T. Long term anesthesia using a continuous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in cats. *Lab Anim Sci*. v.41, p.46-50, 1991.
- BUCHANAN, G. R., et al. Effects of "anti-platelet" drugs on bleeding time and platelet aggregation in normal human subjects. *Am. J. Clin. Pathol.*, v.68, p.355-359, 1977.
- BUCHANAN, G. R., HANDIN, R. I. Impairment of hemostasis in patients with severe hemophilia-failure of diphenidramine, chlorpromazine and guaifenesin. *J. Am. Med. Assoc.*, v.240, p.2173-2174, 1978.
- BUSH, M., DE VOS, V. Observations on field immobilization of free-ranging giraffe (*Giraffa camelopardalis*) using carfentanil and xylazina. *J. Zool. Anim. Med.*, v.18, p.135-140, 1987.
- CHECK, J. H., ADELSON, H. G., WU, C. H. Improvement of cervical factor with guaifenesin. *Fertil. Steril.*, v.37, p.707-708, 1982.
- CHODOSH, S. Expectorant effect of glyceryl guaiacolate. *Chest*. v.64, p.543-544, 1973. (letter).
- COHEN, B. M. Antitussive effect of guaifenesin. *Chest*. v.84, p.119, 1984. (letter).

- COHEN, B. M. Respiratory and cough mechanics in antitussive trials. Responsivity of objective indices to the treatment of acute respiratory tract infections. *Respiration*, v.32, p.32-45, 1975.
- CRANKSHAW, D. P., RAPER, C. Some studies on peripheral actions of mephenesin, methocarbamol and diazepam. *Br. J. Pharmacol.* v.34, p.579-590, 1968.
- DAVIDOFF, R. A. Pharmacology of spasticity. *Neurology*, v.48, p.46-51, 1978.
- DAVIS, L. E., WOLFF, W. A. Pharmacokinetics and metabolism of glyceryl guaiacolate in ponies. *Am. J. Vet. Res.*, v.31, p.469-473, 1970.
- DUVAL, D. L. et al. Effects of monoamine oxidase inhibitors, glyceryl guaiacolate and ethanol on experimental arterial thrombosis. *Mayo Clin. Proc.*, v.45, p.579-585, 1970.
- EASTHAM, R. D., GRIFFITHS, E. P. Reduction of platelet adhesiveness and prolongation of coagulation time of activated plasma by glyceryl guaiacolate. *Lancet*, v.1, p.795-796, 1966.
- ESPLIN, D. W. Relaxantes Musculares de Ação Central; Tratamento da Doença de Parkinson. In: GOODMAN, L. S., GILMAN, A. (Ed.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1967. Cap.14, p.216-224.
- FEINSTEIN, B., LIBET, B. Nerve block by mephenesin. *Anaesthesiology*, v.14, p.333-336, 1953.
- FISHER, A. A. Erythema multiforme-like eruptions due to topical medications: part II. *Cutis*, v.37, p.158, 160-161, 1986.
- FUNK, K. A. Glyceryl guaiacolate: a centrally acting muscle relaxant. *Equine Vet. J.*, v.2, p.173-177, 1970.
- FUNK, K. A. Glyceryl guaiacolate: some effects and indications in horses. *Equine Vet. J.*, v.5, p.15-19, 1973.
- GARNER, H. E., ROSBOROUGH, J. P., AMEND, J. F. Effects of glyceryl guaiacolate on certain serum, plasma and cellular parameters in ponies. *Vet Med Small Anim Clin.* v.35, p.408-412, 1972.
- GARNER, H. E. et al. Anesthesia of bulls undergoing surgical manipulation of the *vas deferentia*. *Can J Comp Med.*, v.39, p.250-255, 1975.
- GASTHUYS, F. et al. Haemodynamic, metabolic and physical responses to a neuroleptanalgesic-glyceryl guaiacolate combination in the horse. *Vet Res Commun.*, v.13, p.113-126, 1989.
- GEHRING, W., LUKANC, A. Guajakolglyzerin-Äther als Muskelrelaxans beim Schwein. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.*, v.69, p.280-282, 1962.
- GERTSEN, K. E., TILLOTSON, P. J. Clinical use of glyceryl guaiacolate in the horse. *Vet Med Small Anim Clin.*, v.63, p.1062-1063, 1968.
- GIRI, S. N. The influence of glyceryl guaiacolate ether on the osmotic fragility of erythrocytes in rats. *Life Sci.*, v.10, p.1059-1063, 1971.
- GIRI, S. N., PEOPLES, S. A. Potentiating effects of chlorpromazine on the paralysis and toxicity induced by guaiacal glyceryl ether in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.*, v.23, p.713-719, 1972.
- GIRI, S. N. The pharmacological action and O-demethylation of glyceryl guaiacolate ether in male and female rats. *Pharmacol. Appl. Ther.*, v.24, p.513-518, 1973.
- GODFRAIN, J. C. et al. Treatment of strychnine poisoning in the dog. *Rev. Med. Vet.*, v.130, p.185-193, 1979.
- GRANDY, J. L., MCDONELL, W. N. Evaluation of concentrated solutions of guaifenesin for equine anesthesia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.176, p.619-622, 1980.
- GREENE, S. A. et al. Cardiopulmonary effects of continuous intravenous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine in ponies. *Am. J. Res.*, v.47, p.2364-2367, 1986.
- GYCHA, F. P. Klinische Erfahrungen und spezielle Anwendungsmöglichkeiten des Muskelrelaxans "My 301". *Med. Monatsschr. Stuttgart*, v.7, p.42-47, 1953.
- HARRIS, J. R., HYDER, N. The use of secobarbital sodium and mephenesin as an anesthetic for dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.123, n.919, p.297-298, 1953.
- HATCH, R. C. Venenos Causadores de Estimulação ou Depressão Nervosa. In: BOOTH, N. H., MCDONALD, L. E. (Ed.). *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap.61, p.854-893.
- HEATH, R. B., GABEL, A. A. Evaluation of thiamylal sodium, succinylcholine and glyceryl guaiacolate prior to inhalation anaesthesia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.157, p.1486-1494, 1970.
- HERSCHL, M. A., TRIM, C. A., MAHAFFEY, E. A. Effects of 5% and 10% guaifenesin infusion on equine vascular endothelium. *Vet. Surg.*, v.21, p.494-497, 1992.
- HIRSCH, S. R., VIERNES, P. F., KORY, R. C. The expectorant effect of glyceryl guaiacolate in patients with chronic bronchitis. *Chest*, v.63, p.9-14, 1973.
- HONALIKAR, V. K., PANDEY, S. K., SHARMA, I. J. Effect of glyceryl guaiacolate combinations on certain liver functions in male cow calves. *Indian J. Anim. Sci.*, v.52, p.736, 1982.
- HOPKINS, S. M. et al. Surgical treatment of uterine torsion in a llama (*Lama glama*). *Cornell. Vet.*, v.81, p.425-428, 1991.
- HUBBELL, J. A. E., MUIR, W. W., SAMS, R. A. Guaifenesin: cardiopulmonary effects and plasma concentrations in horses. *Am. J. Vet. Res.*, v.41, p.1751-1755, 1980.
- JACKSON, L. L., LUNDVALL, R. L. Observations on the use of glyceryl guaiacolate in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.157, p.1903-1905, 1970.
- JACKSON, L. L., LUNDVALL, R. L. Effect of glyceryl guaiacolate-thiamylal sodium solution on respiratory function and various hematologic factors of the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.161, p.164-168, 1972.
- KALHORO, A. B., REX, M. A. E. Observations on the use of glyceryl guaiacolate as an adjunct to general anaesthesia in horses. *Aust. Vet. J.*, v.61, p.49-53, 1984.
- KARIMI, A. Comparison of the effects of 2 sets of anaesthetic agents and posture on heart rate, respiratory rate, pH, blood gas and acid base status in the horse. *Indian Vet. J.*, v.60, p.610-618, 1983.
- KETELAARS, H. C. L., VAN DIETEN, J. S. M. M., LAGERWEIJ, E. Untersuchung von Guajakol-glyzerin-Äther bei Pferden und Ponys. 1. Pharmakokinetik nach einmaliger i.v. Injektion. *Berl Muench Tierärztl Wochenschr.*, v.92, p.211-214, 1979.
- KINGE, A. E., PANDEY, S. K., BHARGAVA, M. K. Liver function studies on the use of glyceryl guaiacolate combinations in goats. *Indian J. Anim. Sci.*, v.55, p.944-947, 1985a.
- KINGE, A. E., PANDEY, S. K., BHARGAVA, M. K. Clinical and haematological observations on the use of diazepam, glyceryl

- guaiacolate and barbiturate combinations in goats. *Indian J. Vet. Surg.*, v.6, p.1-6, 1985b.
- KUHN, J. J. et al. Antitussive effects of guaifenesin in young adults with natural colds - objective and subjective assessment. *Chest.*, v.82, p.713-718, 1982.
- LIN, H. C. et al. Immobilization and anesthesia of two hand-reared zebras. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.202, p.988-990, 1993a.
- LIN, H. C. et al. Effects of anesthesia induced and maintained by continuous intravenous administration of guaifenesin, ketamine and xylazine in spontaneously breathing sheep. *Am. J. Vet. Res.*, v.54, p.1913-1916, 1993b.
- LIN, H. C. et al. A case report on the use of guaifenesin-ketamine-xylazine anesthesia for equine dystocia. *Cornell Vet.*, v.84, p.61-66, 1994.
- LUNA, S. P. L. et al. A combination of methotrimeprazine, midazolam and guaifenesin, with and without ketamine, in an anaesthetic procedure for horses. *Vet. Rec.*, v.131, p.33-35, 1992.
- LUNA, S. P. L. Equine opioid, endocrine and metabolic responses to anaesthesia, exercise, transport and acupuncture. Cambridge, 1993. 279p. Tesis (PhD) – University of Cambridge.
- MAGANA, S. F. C., HERNANDEZ, V. O. F. Use of glyceryl guaicolate as a muscle relaxant in cattle. *Vet. Mexico*, v.17, p.126-129, 1986.
- MASSONE, F. et al. Use of glyceryl guaicolate alone and associated with levomepromazine and benzodiazepines in gelding of horses. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v.27, p.221-232, 1990.
- MATTHEWS, N. S. et al. Urticarial response during anesthesia in a horse. *Equine Vet. J.*, v.25, p.555-556, 1994.
- MEZEROVA, J., NEMECEK, L., SNASIL, M. Continuous intravenous anesthesia in dogs using a combination of xylazine, ketamine and guaifenesin. *Vet Med (Prague)*. v.37, p.341-347, 1992.
- MISAWA, M., YANAURA, S. Continuous determination of tracheobronchial secretory activity in dogs. *Jpn J. Pharmacol.*, v.30, p.221-229, 1980.
- MIZUTANI, M., NAITO, S. Studies on absorption and excretion of drugs XXIX. Biopharmaceutical studies on blood level of guaicol glycerol ether and related compounds. I. Blood level of guaicol glycerol ether in rabbit and its binding with serum proteins. *Chem. Pharm. Bull.*, v.15, p.1422-1426, 1967.
- MORGAN, A. M., TRUITT JR., E. B., LITTLE, J. M. Plasma levels of mephenesin, mephenesin carbamate, guaicol glyceryl ether and methocarbamol (AHR-85) after oral and intravenous administration in the dog. *J Am Pharm Assoc.* v.46, p.374-377, 1957.
- MOSTERT, J. W., METZ, J. Observations on the hemolytic activity of guaicol glycerol ether. *Brit. J. Anaest.*, v.35, p.461-464, 1963.
- MUIR, W. W., SKARDA, R. T., SHEEHAN, W. Evaluation of xylazine, guaifenesin and ketamine hydrochloride for restraint in horses. *Am. J. Vet. Res.*, v.39, p.1274-1278, 1978.
- NAITO, S. et al. Biopharmaceutical studies on guaicol glycerol ether and related compounds. III. Metabolites of guaicol glycerol ether and its mononicotinate. *Chem Pharm Bull.* v.17, p.1794-1798, 1969.
- NAITO, S. et al. Biopharmaceutical studies on guaicol glycerol ether and related compounds IV: drug in blood and bile. *J. Pharm. Sci.*, v.59, p.1742-1745, 1970.
- NAITO, S., et al. Biopharmaceutical studies on guaicol glyceryl ether and related compounds V. *J. Pharm. Sci.*, v.61, p.1212-1215, 1972.
- OLSON, M. E., MCCABE, K., WALKER, R. L. Guaifenesin alone or in combination with ketamine or sodium pentobarbital as an anesthetic in rabbits. *Can. J. Vet. Res.*, v.51, p.383-386, 1987.
- ONO, H., FUKUDA, H., KUDO, Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J. Pharmacobio-Dyn.*, v.7, p.171-176, 1984.
- PANDEY, S. K., HONALIKAR, V. K., SHARMA, I. J. Effect of glyceryl guaicolate on kidney functions in calves. *Indian J. Vet. Surg.*, v.3, n.2, p.51-54, 1982.
- PEDERSOLI, W. M., COFFMAN, M. T. Glyceryl guaicolate as an adjunct to equine anesthesia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.158, p.1548-1553, 1971.
- PERLIK, F., JANKU, I., KORDAC, V. The effect of guaifenesin on absorption and bioavailability of paracetamol from composite analgesic preparations. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, v.26, p.413-416, 1988.
- RAMSDELL, C. M., POSTLETHWAITE, A. E., KELLEY, W. N. Uricosuric effect of glyceryl guaicolate. *J. Rheumatol.*, v.1, p.114-116, 1974.
- RATAJCZAK, K., SKRZYPCZAK, P. Anesthesia in dogs by a continuous infusion. *Med. Weter.*, v.49, p.248-250, 1993.
- REMMER, H., MERKER, H. J. Enzyminduktion und Vermehrung von endoplasmatischem Reticulum in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal). *Klin. Wochenschr.*, v. 41, p.276-283, 1963.
- ROBERTS, D. The role of glyceryl guaicolate in a balanced equine anesthetic. *Vet. Med. Small Clin.*, v.63, p.157-162, 1968.
- ROSEMBERG, F. J., COOKE, W. J. A peripheral component of centrally acting muscle relaxants: chlormezanone and mephenesin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v.155, p.145-151, 1967.
- RUGH, K. S., et al. Inhalation anesthesia in adult cattle. *Lab. Anim. Sci.*, v.35, p.178-181, 1985.
- SAMY, M. T., TANTAWY, M. The clinical application of combined Rompun (xylazine) and My 301 (guaifenesin) in buffaloes. *Vet. Med. Rev.*, n.2, p.177-182, 1981.
- SCHATZMANN, U. The induction of general anaesthesia in the horse with glyceryl guaicolate. *Equine Vet. J.*, v.6, p.164-168, 1974.
- SCHATZMANN, U., et al. An investigation of the action and haemolytic effect of glyceryl guaicolate in the horse. *Equine Vet. J.*, v.10, p.224-228, 1978.
- SCHATZMANN, U. Advantages and disadvantages of glycerol guaicolate (guaifenesin) in the equine species. *Proc. Ass. Vet. Anaesth. Gr Br & Ir.*, v.9, p.153-159, 1981.
- SCHATZMANN, U., KOEHLI, M., DUDAN, F., ROHR, W., JONES, R. S. Effect of postural changes on certain circulatory and respiratory values in the horse. *Am. J. Vet. Res.*, v.43, p.1003-1005, 1982.
- SCHATZMANN, U., KOEHLI, M., DUDAN, F., JONES, R. S. Some cardiopulmonary effects of glyceryl guaicolate in combinations with preanesthetics in the standing horse. *Equine Pract.*, v.6, p.17-21, 1984.
- SCHATZMANN, U. Association of Veterinary Anaesthetists Discussion on the Use of G.G.E. *J. Assoc. Vet. Anaesth.*, v.15, p.14-16, 1988.
- SCHEBITZ, H., TRONICKE, R. Zur Sedierung und Narkose beim Pferd. *Berl Muench Tieraerztl Wochenschr.*, v.77, p.93-97, 1964.

- SCHINDELE, M. et al. Die Kombinationsanästhesie beim Schaf mit Ketamin-(Fentanyl-) guaifenesin (My 301)-Lachgas-Halotan. *Tierarztl Prax*, v.18, p.585-589, 1990.
- SCHULZE, D. A., FROSCHE, P. J. Kontaktallergie auf Mephesisin. *Hautartz.*, v.44, p.403-406, 1993.
- SELYE, H. Prevention of mephesisin intoxication by catatoxic steroids. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, v.28, p.145-148, 1970.
- SEMRAD, S. D., TRIM, C. M., HARDEE, G. E. Hypertension in bulls and steers anesthetized with guaifenesin-thiobarbiturate-halotane combination. *Am. J. Vet. Res.*, v.47, p.1577-1582, 1986.
- SHARMA, B. N., KUMAR, A., SINGH, B. Effects of glyceryl guaiacolate with and without chloral hydrate and ketamine in buffalo calves. *Indian J Anim Sci.*, v.61, p.972-974, 1991.
- SHILASKAR, D. V. Glyceryl guaiacolate paralysis time in rats pre-treated with some microsomal drug metabolizing enzyme inducers. *Indian Vet. J.*, v.53, p.616-619, 1976.
- SILVERMAN, J. L., WURZEL, H. A. The comparative effects of glyceryl guaiacolate and adenosine on the inhibition of ADP-induced platelet aggregation. *Am. J. Med. Sci.*, v.254, p.491-498, 1967.
- SILVERMAN, J. L., WURZEL, H. A. The effect of glyceryl guaiacolate on platelet function and other coagulation factors *in vivo*. *Am. J. Clin. Pathol.*, v.51, p.35-40, 1969.
- SINGH, J. et al. Evaluation of glyceryl guaiacolate as a muscle relaxant in buffalo calves. *Zentralbl Veterinarmed.*, v.28A, p.60-69, 1981.
- SINK, J. D. Effects of mephesisin on skeletal muscle miofibrils. *Experientia.*, v.21, p.654-655, 1965.
- SOFIA, R. D. Effect of glycerol guaiacolate in animal models of inflammation and pain. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, v.28, p.285-294, 1980.
- STEVENS, M. E. et al. On the expectorant action of creosote and the guaiacols. *Can. Med. Assoc. J.*, v.48, p.124-127, 1943.
- TANIGUCHI, M., AIKAWA, M., SAKAGAMI, T. Comparative studies on hemolysis in the erythrocytes from various animals: inhibitory effect of prostaglandins and phospholipid content. *Comp. Biochem. Physiol.*, v.73A, p.445-448, 1982.
- TAVERNOR, W. D. The influence of guaiacol glycerol ether on cardiovascular and respiratory function in the horse. *Res. Vet. Sci.*, v.11, p.91-93, 1970.
- TAVERNOR, W. D., JONES, E. W. Observations of the cardiovascular and respiratory effects of guaiacol glycerol ether in conscious and anaesthetized dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v.11, p.177-184, 1970.
- TAYLOR, P. M. et al. Physiological effects of total intravenous surgical anaesthesia using detomidine-guaiphenesin-ketamine in horses. *J. Vet. Anaesth.*, v.19, p.24-31, 1992.
- TAYLOR, P. M. et al. Total intravenous anaesthesia in ponies using detomidine, ketamine and guaiphenesin: pharmacokinetics, cardiopulmonary and endocrine effects. *Res Vet Sci.*, 1995. (no prelo)
- THURMON, J. C., TRANQUILLI, W. J., BENSON, J. G. Cardiopulmonary responses of swine to intravenous infusion of guaifenesin, ketamine and xylazine. *Am. J. Vet. Res.*, v.47, p.2138-2140, 1986.
- VIJVERBERG, H. P. M., VAN DEN BERCKEN, J. Frequency-dependent effects of the pyrethroid insecticide decamethrin in frog myelinated nerve fibres. *Eur. J. Pharmacol.*, v.58, p.501-504, 1979.
- WALL, R., MUIR, W. W. Hemolytic potential of guaifenesin in cattle. *Cornell Vet.*, v.80, p.209-216, 1990.
- WAKAYAMA, K. Enhancement of the muscle relaxant action of baclofen by glucocorticoids. *Nippon Yakurigaku Zasshi.*, v.89, p.81-90, 1987.
- WAWROSE, S. F., TAMI, T. A., AMOILS, P. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Laryngoscope*, v.102, p.1225-1228, 1992.
- WOUTERS, W., VAN DEN BERCKEN, J. Action of pyrethroids. *Gen. Pharmacol.*, v.9, p.387-398, 1987.
- WRIGHT, M., MCGRATH, C. J., RAFFE, M. Indirect blood pressure readings in horses before and after induction of general anaesthesia with acetylpromazine, glyceryl guaiacolate and sodium thiamylal. *Vet. Anesth.*, v.6, p.41-44, 1979.
- YU, T. F., GUTMAN, A. B. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanism for excretion of urate in man. *J. Clin. Invest.*, v.38, p.1298-1315, 1959.