

ATARÁXICOS

Estudo Clínico e Farmacológico (*)

DR. JORGE G. BRAUNIGER (**)

AP 3053

Não é de data recente, porém, desde a mais remota antiguidade, se tem referências, algumas vezes vagas, outras mais incisivas, a respeito de indicações e emprêgo de substâncias capazes de acalmar a mente. Já os antigos Egípcios conheciam certas bebidas capazes de trazer a serenidade àqueles que julgavam possuídos por "espíritos maléficos".

Certos medicamentos, ora integrados definitivamente em nosso arsenal terapêutico, já eram conhecidos há vários séculos, tal como acontece com a Rauwolfia, por exemplo.

Data, porém, de época recente, estudo sistematizado de substâncias capazes de atuar na mente. A partir da 2.^a metade do século passado tornou-se realidade, quando clínicos, farmacologistas e bioquímicos, resolveram fazer trabalho de equipe (1). O primeiro passo coube a von Mehring e Emil Fischer cuja síntese da malonil-uréia deu partida à elaboração de um número espantoso de derivados na série barbitúrica. Ao fenobarbital e ao barbital devemos (principalmente ao primeiro) a possibilidade da reintegração social, de um grande número de epiléticos, antes condenado a uma segregação injusta e ignóbil. Estava dado o primeiro passo.

Procurava-se encontrar meios, quer nos laboratórios de fisiologia, quer nos de bioquímica, capazes de desvendar os segredos da mente: os mecanismos de integração que regem os mínimos fenômenos de associação oriundos dos mais profundos recessos do sistema nervoso central e tão ciosamente escondidos, inteiramente fora do alcance de qualquer meio

(*) Trabalho apresentado na Sociedade de Anestesiologia do Estado da Guanabara.

(**) Anestesista do Hosp. Miguel Couto, Rio de Janeiro — Assistente da Cadeira de Farmacologia da Faculdade de Medicina, Universidade do Brasil.

ou método explorador, num verdadeiro desafio à argúcia dos pesquisadores mais tenazes (2, 3, 4).

Estudos ulteriores vieram revelar descobertas importantes. Assim, em 1943, A. Hoffmann (5) descobriu as propriedades alucinogênicas da dietilamida do ácido lisérgico quando ingeriu, acidentalmente, essa droga sintetizada por Stoll e Hoffmann, em 1938. Pouco tempo após ingerida, notou profunda modificação em seu comportamento, "sentindo-se inquieto, incapaz de se concentrar no trabalho, sobrevivendo estado de sonolência associado a uma estranha excitação psíquica. Essa sonolência se acompanhava de percepção de imagens fantásticas e coloridas, ora amarelas, ora vermelhas ou azuis, como se estivesse olhando através de um caleidoscópio. Duas horas depois os efeitos desapareceram e êle se sentiu como se nada houvera acontecido".

Esse achado teve repercussão muito grande, principalmente nos meios psiquiátricos, pelo alcance do mesmo. Foi esta a primeira vez que se conseguiu, por meio de uma substância química, induzir um ser humano a apresentar um quadro semelhante ao da esquizofrenia. Isto veio levar alguns especialistas à conclusão de que, certamente, a esquizofrenia e o quadro alucinatório apresentado pela dietilamida do ácido lisérgico (LSD) deveriam ter um denominador comum.

Nessa época Irvine Page e cols., lograram isolar uma amina, comum no plasma separado do sangue coagulado e, também, encontrada em maior concentração no tecido nervoso. A análise química veio mostrar sua constituição, algo aproximada da dietilamida no ácido lisérgico. Tratava-se da 5-hidroxitriptamina ou serotonina (6, 7). Estudos fundamentais foram procedidos por Brodie, Pletscher, Shore e Silver (8), quanto à mobilização da serotonina, após a aplicação de certas drogas. Assim, verificaram o aumento desse neuro-hormônio, quando da aplicação da reserpina.

Posteriormente, registrou-se o efeito hipnógeno e sedativo, secundário, de certos anti-histamínicos (9), mais acentuado com a difenidramina (Benadryl) e a prometazina (Fenergan) (10). Tal efeito secundário chamou a atenção de vários pesquisadores e não demorou muito o aparecimento de novos derivados, na série da fenotiazina. Essa a origem de um trabalho admirável de Daniel Bovet e cols., pelo qual recebeu, há pouco, o Prêmio Nobel (1959). Charpentier, em 1950, procurando obter outros derivados, com atividade depressora do sistema nervoso central, mais pronunciada do que a prometazina, logrou obter a síntese da cloropromazina (Ampectil). Esta, dada sua grande importância, foi, em 1952, introduzida na psiquiatria por Delay e Deniker.

Cada vez mais sistetizaram-se novas substâncias e, estas, eram introduzidas na terapêutica pela mais empírica forma. Muitas delas, verificou-se posteriormente, eram apenas hipnóticas ou sedativas, porém não tranqüilizantes. Foi quando Burbridge (11) organizou um quadro comparativo entre tranqüilizantes e hipno-sedativos:

| AÇÃO | TRANQUILIZANTES | HIPNO-SEDATIVOS |
|---------------------|-----------------|-----------------------------|
| Despertar | fácil | demorado |
| Ataxia | ausente | presente |
| Anestesia | não verdadeira | verdadeira |
| Tonus muscular | aumentado | diminuído ou não modificado |
| Limiar de convulsão | abaixado | aumentado |
| Hábito | negligenciável | presente |
| Excitação | ausente | presente |

Tentou-se, de várias maneiras, proceder à classificação racional, dessas substâncias, mas essa tarefa veio apresentando-se sempre pouco exequível devido à diversidade da composição química e, também, pelas características intrínsecas.

Podemos enquadrá-las em dois grandes grupos, a saber: 1.º) Tranqüilizantes e 2.º) antidepressivos. No 1.º temos: cloropromazina e similares: fenotizina; reserpina e outros alcalóides da rauwolfia; mefenezina (Myanezina) e meprobamato (Miltown); hydroxine (Atarax) e todos os hipnóticos, álcool e tabaco. No 2.º grupo: os antidepressivos ou estimulantes psicomotores: a) aminas simpaticomiméticas e derivados das beta-alcoilaminas: anfetamina (Benzedrina), dexanfetamina (Dexedrina), metil-fenidrato (Ritalina), pipradol (Meratran); b) inibidores da monoaminoxidase: iproniazida (Marsilid); feniprazine (Cavodil); fenelzine (Nardil); imipramine (Tofranil); cafeína.

Essas substâncias tomaram um lugar definitivo em várias especialidades, não apenas na pediatria (12) e na psiquiatria (13) como, também, na cardiologia (14), entre outras.

Hoje se define um tranqüilizador, ou atarácico (15), como sendo uma substância capaz de trazer a serenidade, a paz de espírito, a pacientes que se encontrem em estado de an-

gústia, de temor, etc. É palavra derivada do grego, significando "sem confusão" ou, então, "com paz da mente, do espírito". (Ataráktos, em grego).

Vejamos a farmacologia e o emprêgo dessas substâncias:

Grupo da rauwolfia. A reserpina tem a característica de remover a 5-hidroxitriptamina dos tecidos metabolizando-a em ácido 5-hidroxi-indol-acético excretado pela urina. É interessante relatar um fato observado em experiências feitas no cão: quando se aplica dose de 5 mg/kg, esta faz aumentar sensivelmente a excreção do ácido 5-hidroxi-indol-acético. Mas, se repetirmos, 24 horas depois nova injeção, esta não vai acarretar outro aumento de excreção desse ácido, como seria de esperar, parecendo, assim, terem-se esgotado as reservas de serotonina nos tecidos. Parece, também, intervir um fenômeno de inibição do sistema de carreamento da serotonina pelo trifosfato da adenosina (ATP) ⁽¹⁶⁾. Muita coisa há, ainda, a apurar. Algumas já se vislumbram, sem que haja certeza nas mesmas. Entre estas está o mecanismo da depleção da noradrenalina da parede dos vasos. Este é um fato de cujo mecanismo pouco ainda se conhece.

Absorção: É absorvida prontamente, mas tem um grande intervalo de latência, quando aplicada por via oral. Dura horas para se notar o início da atuação, podendo levar alguns dias para aparecer o efeito máximo; isto quando aplicada em doses pequenas. Em contraposição, porém, seu efeito leva vários dias depois da interrupção de sua administração.

Efeitos: Seu principal efeito consiste em propiciar um estado de calma e de tranquilidade ao paciente. Este deixa de responder aos estímulos oriundos de situações a seu redor. Há aumento dos movimentos peristálticos intestinais, bem como cresce a taxa de ácido clorídrico do conteúdo gástrico. É importante ter-se em mente os efeitos secundários desse medicamento, não raro de grande toxicidade. Não é preciso administrar inicialmente quantidade que exceda 0,1 mg diariamente, até 0,25 mg, não havendo necessidade de atingir 1 mg. Quando a administração excede 0,5 mg por dia, existe o perigo do aumento da secreção clorídrica do suco gástrico, o que deverá ser evitado em indivíduos com úlceras gástricas ou duodenais e, em geral, em portadores de lesões do tubo gastro-enterico. Com essas doses já pode ocorrer o aparecimento de espasmos intestinais, seguidos de diarréia. É de bom aviso evitar-se sua administração nos pacientes em cujo passado haja qualquer episódio de depressão mental. Com essas doses é possível o aparecimento de movimentos voluntários incoordenados.

A Reserpina aumenta o apetite e, dessa forma, acarreta um acréscimo, no pêso corporal (17). Pode aparecer obstrução nasal, sinusite e epistaxe severa, às vêzes. Em raros casos observou-se o aparecimento de ginecomastia em homens e lactação em mulheres não grávidas. Finalmente, deve suspender-se o tratamento da reserpina uma semana, pelo menos, antes de qualquer intervenção cirúrgica, para evitar-se o aparecimento de distúrbios circulatórios graves. Êsses pacientes são muito sensíveis às substâncias vasopressoras. Além dêsses cuidados faz-se mister uma atenção especial quando administrada a pacientes jovens, pois ela interfere de maneira negativa no libido e no desempenho das funções sexuais.

Pela redução que provoca nas cifras tensionais, em pacientes hipertensos, ao lado da tranqüilidade que propicia, torna-se um medicamento de grande valia em cardiopatas.

Derivados da fenotiazina. Há um número bem expressivo de medicamentos, neste grupo. Raro é o laboratório sem um ou mais derivados dêste grupo já comercializado. Citaremos os principais: clorpromazina (Amplictil); metoxipromazina (Tentone); proclorperazine (Compazine); tiopropazato (Dartal); perfenazina (Trilafon) triflupromazine (Vesprin); dietazine (Diparkol); mepazine (Pacatal); acepromazine (Plegicil).

Todos êstes derivados da fenotiazina têm ação semelhante variando, apenas, sua intensidade. Não obstante quase todos possuïrem um certo grau de efeito anti-histamínico, êste poderá ser negligenciado, para fins práticos, com exceção da prometazina (Fenergan), pois esta atividade é mais potente. Êles têm uma certa ação sôbre as catecolaminas, pois fazem baixar a pressão sanguínea. Embora agindo de maneira parecida com a reserpina, elas não afetam o teor da 5-hidroxitriptamina do cérebro.

Ação e efeito: As fenotiazinas têm tal quantidade de efeitos no organismo que não é possível emitir um conceito básico sôbre as mesmas. Elas potenciam e prolongam a ação dos sedativos, narcóticos, em geral. Exercem poderosa ação anti-êmetica por atuação eletiva sôbre o químio-receptor e mesmo sôbre todo o centro emético. Interferem sôbre o centro termo-regulador, alterando a termogênese e a termólise. Têm ação anti-arrítmica sôbre o coração, como, também, certa hipotensão ortostática.

A clorpromazina e as fenotiazinas, em geral, quando de emprêgo prolongado, podem acarretar, em cêrca de dois por cento dos pacientes, o aparecimento de icterícia (18). Mas esta cede, em geral, prontamente, quando se suspende a medicação. Existem relatados, casos esporádicos, de agranu-

locitose (um por dez mil). Doses mais elevadas de clorpromazina (19) podem causar alterações no sistema nervoso central, características do parkinsonismo, por apresentarem acentuado grau de atividade extrapiramidal. Podem provocar fotofobia como, também, aumento do apetite e conseqüente aumento do peso corporal. São excelentes medicamentos no combate da excitação, ansiedade psiconeurótica, tensão e temor. As fenotiazinas, em geral, reduzem a agitação, as sensações emocionais e os distúrbios gastro-entéricos oriundos, principalmente, da supressão de bebidas alcoólicas. Nesses casos, essas substâncias são bem superiores à reserpina, pois suprimem, com maior eficiência, os vômitos e as náuseas tão freqüentes nesse tipo de doentes. A ação tranquilizante apresentada nas fenotiazinas mais potentes, é de grande valia nas lesões pruriginosas das dermatites e, nesses casos, a mais indicada é a trimepazine (Tenaril). Essas drogas têm, também, indicação precisa, no tratamento dos soluços rebeldes. Tem cabimento, seu emprêgo, no alívio da agitação senil e nos pacientes idosos em geral, quando se devem indicar os derivados de menor potência. Tem-se encontrado emprêgo em pediatria para os casos de crianças com distúrbios da conduta, onde já se colheram resultados (20). Vários compostos estão sob experimentação.

Há grande interêsse nas fenotiazinas que contêm um anel, uma substituição tio-alkil, na posição 2. Há outras fenotiazinas tio-substituídas, em fase de experimentação. Os laboratórios porfiam por conseguir substâncias cada vez mais potentes apresentando, ao mesmo tempo, menor grau de toxicidade.

Meprobamato e fenaglicodol. Neste grupo (21), situamos o meprobamato (Equanil, Miltown) e fenaglicodol (Ultran) sendo o meprobamato o mais empregado. Essas substâncias foram sintetizadas no afã de encontrar-se uma droga de características superiores à mefenezina. Apresentam, como esta, a mesma característica depressora sôbre as sinapses polifásicas intramedulares e, às vêzes, de maior intensidade. Apresentam características similares, pois não bloqueiam os reflexos condicionados do rato, mas potenciam a estricnica e aumentam o limiar de excitabilidade, quer elétrico, quer químico, da ação convulsivante. A sedação resultante da aplicação do meprobamato, vai se acentuando à medida que a dose é acrescida; porém, nesse caso, o paciente vai ficando mais sonolento e mais atáxico.

Sua absorção se dá rapidamente, apresentando o efeito máximo após 30 minutos. É metabolizado pelo fígado, grande parte conjugado com o ácido glicurônico e cerca de 20 por cento eliminado, em natureza, pela urina. Não se conhecem

casos de púrpura, nem de anemia aplástica, com seu emprego. Há, porém, possibilidade de eclosão de hábito, quando o seu emprego é continuado. Na supressão, podem surgir fenômenos de abstinência, facilmente confundíveis com agitação, excitação, etc...

O meprobamata e, em menor proporção, o fenaglicodol, têm perfeita indicação nos pacientes ansiosos, com tensão, mesmo nos psiconeuróticos, e nas psicoses. Alívio, em espasmos musculares, são obtidos com resultados seguros. É bom, contudo, ressaltar que esse alívio pode muito bem correr a conta da baixa de ansiedade e da tensão emocional, que quase sempre acompanham ou são o agente verdadeiro, causador desse mal-estar.

Recentemente, nos Estados Unidos, começou-se a experimentar um derivado do meprobamato, denominado Carisoprodol (soma) que é o isopropil-meprobamato.

Derivados do difenilmetano. Neste grupo encontramos o azaciclonoil (Frenquel); benactizine (Probex, Suavital); captodiamine (Suvren) e hidroxizine (Atarax). Estes agentes são fracos, de atuação irregular. Por isso, não têm um lugar assegurado no arsenal terapêutico. Eles têm semelhança química com os anti-histamínicos e produzem sedação. Eles potenciam a ação dos barbitúricos, bloqueiam a atividade reflexa condicionada e podem acalmar o animal excitado. Parece que elevam o limiar de sensibilidade para as influências exteriores como, também, reduzem as reações excessivas ao "stress". Tem-se empregado o azaciclonoil no controle de estados psicóticos, principalmente, esquizofrênicos. Não se emprega nos casos em que há necessidade de um efeito seguro por causa de sua atuação irregular.

Captodiamine (Suvren) é um derivado anti-histamínico. Foi sintetizado a partir da série da difenidramina. Indicado, preferentemente, nos pacientes ansiosos ou com tensão emocional de sintomatologia gastro-entérica (cólon irritável, por exemplo).

Benactizine e hidroxizine: A primeira é a menos fraca. Indica-se nos casos dos pacientes com ansiedade ou medo, porém sem necessitarem de medicação muito potente.

Diversos: Ectylurea (Nestyn); Oxanamide (Quiactin); e Phenyltoloxamine (Histonex).

São medicamentos de aquisição recente, destinados ao tipo de paciente não necessitado de terapêutica potente. Não têm indicação nos casos graves, pois, então, serão de efeito nulo. São absorvidos rapidamente e quase totalmente eliminados pela urina, 12 horas após, sob a forma de uréia. Há relatado um caso de hepatite colangiográfica, quando foi administrado dose de 300 mg, três vezes ao dia. Oxanamide

(Quiactin), outro nôvo agente, difere consideravelmente dos outros, na composição química. Pouco se sabe a respeito de sua metabolização. Atua de forma semelhante à de um barbitúrico de curta duração.

Phenyltoloxamine (Histonex), um derivado anti-histamínico, produz sonolência e diminuição da atividade mental. Segue-se uma sensação de relaxamento, após a sedação como, também, há redução na tensão muscular. Estudos comparativos indicam-no, preferentemente ao fenobarbital, para a sedação diurna. Não foram mencionados distúrbios neurovegetativos, nem efeitos colaterais dignos de menção.

Apresentamos, em breve relato, o que há de mais importante, em matéria de atarácicos, até o momento. Há outro grupo, quase tão importante como êste: diz respeito às substâncias euforizantes, também denominadas, estimulantes da atividade mental e física. São substâncias empregadas nas psicoses funcionais, nas neuroses, nos problemas geriátricos, desordens neurológicas, enxaquecas de origem psicógena, tensão pré-menstrual e síndrome da menopausa.

Não podemos mencionar muita coisa a respeito dêste grupo; por um lado, devido à multipiicidade de aplicações e, por outro, às variações, não raro, distinguíveis apenas pela experiência atilada do especialista: no caso, um psiquiatra. Nas neuroses, naquelas em que há média ou pequena depressão, empregam-se várias substâncias, a maior parte das quais para alívio temporário e também para tratamento sintomático. Entre essas, citaremos as principais: 2-metilaminoetanol, na forma de tartrato (Deaner); captodiamina (Suvren); orfenadrina (Disipol); mepazine (Pacatal); cloridrato de imipramine (Tofranil); e também as substâncias que inibem a aminoxidase: iproniazida (Marsilid); isocarboxazid (Marplan); nialamide (Miamid); beta-fenil-isopropil-hidrazina (Catron) e o sulfato de diidrofenzilazina (Nardil).

Nenhuma dessas drogas tem efeito curativo, como ficou evidenciado em inúmeras clínicas especializadas, de diversos países; mas, em mãos experientes têm dado resultados bem animadores.

Um fármaco que vem sendo experimentado, com resultados bem animadores, é a clorpromazina, principalmente em pediatria, nos casos chamados de "crianças difíceis", "crianças rebeldes", aquelas que apresentam instabilidade psíquica, traduzida pela passagem rápida de um estado de euforia para outro de raiva, fúria, no mais completo descontrôle

de atitude. Conseguiram-se por meio de doses adequadas, curas de crianças tidas, antes, como irrecuperáveis. É também interessante relatar que êsse medicamento não tem indicação unicamente nesses casos, mas em casos opostos, também; isto é, em crianças apáticas, indiferentes ao meio. Nesse tipo de enfermidade, êsse medicamento veio operar curas muito animadoras.

O mesmo pode-se referir de certos casos de alucinações, às vêzes encontrados em geriatria. Nesses pacientes empregamos com bons resultados a dexedrina, em doses baixas. Nos pacientes com tremores, é de boa norma a indicação do pipradol e da dietazina.

Essas substâncias têm sua indicação nos casos em que há desordens espásticas, como torcicolos, blefarospasmos, tiques nervosos, etc. Também podemos empregá-las, com bons resultados, nas dores de cabeça, denominadas "neurogênicas", nas enxaquecas e nas tensões menstruais.

Grande emprêgo, às vêzes de modo obrigatório, encontra o anestesista. Êste tem contato diário, com pacientes com tremendos dramas morais, sociais ou econômico-financeiros, revolvendo-os e perturbando, quiçá, destruindo sua afetividade e sensibilidade afetiva, transformando-os ora em apáticos, ora em verdadeiros revoltados, exigindo grande habilidade, senão acrobacia, para anesthesiá-los satisfatoriamente.

CONCLUSÃO E RESUMO

Como vimos, emprega-se com a finalidade de "tranqüilizar", um número enorme de substâncias das mais diferentes formas e procedências químicas. São elas responsáveis por alterações profundas, não apenas na área físico-química dos doentes mas — o que é de extrema gravidade — nos mais profundos recessos da mente humana. Elas podem transformar "trapos humanos" em indivíduos válidos⁽²²⁾. Mas, aí está o grande perigo, manuseadas por pessoas inexperientes ou, intencionalmente, desvirtuada sua ação, podem transformar homens válidos em "trapos humanos".

Cumpramos aqui, dar a nossa palavra de cautela ante o perigo do emprêgo imoderado desses medicamentos, tão danosos quando desvirtuados. Se na América do Norte, onde somente com receita médica são adquiridos os medicamentos, mesmo os mais simples, foi observada a cifra de 34 milhões de receitas de atarácicos aviadas, em 1956; que dizer, então, de nosso país, onde apenas os entorpecentes não são de livre aquisição?

Associamos o nosso grito de alarma àquele já feito, em 1932, por Aldoux Huxley em seu livro "Brave New World"⁽²³⁾, onde um ditador por meio da substância hipotética "Soma", domina multidões de seres humanos, sem ter dado um tiro sequer! Usou um meio mais simples e muito menos dispendioso; transformou essas multidões em "coisas amorfas", abolindo todo senso de autocritica e de rebelião, misturando a substância aos refrigerantes de consumo público, fazendo um autêntico "brain washing", conseguido por métodos farmacológicos! Lembremos-nos bem disso!

S U M M A R Y

ATARAXICS — CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL REVIEW

The Author reviews the history, discovery, pharmacology, clinical use and toxicity of the so-called ataraxic drugs.

A short discussion on the classification of these drugs is presented. It leads to their grouping into two main headings: tranquilizers and hypno-sedatives.

The pharmacology and clinical use of the Rauwolfia group, phenothiazine derivatives, diphenylmethane derivatives, meprobramate, phenoglycodol, and others are reviewed and discussed with some detail. The psycho-energetic group of drugs is mentioned.

A word of caution against the abuse of such drugs is inserted as conclusion. They may cause profound disturbances of behaviour, affectivity, and character. Their potential danger is emphasized, principally in Brazil where they may be purchased freely and without medical prescription.

B I B L I O G R A F I A

1. ANSELL, G. B. — Present state of neuro chemistry in Neuro-Psychopharmacology, edited by Bradley, Deniker and Radouco-Thomas. Elsevier-London, 1959, p. 257.
2. DIXON, K. C. — Cytochemistry of cerebral gray matter. Quart. J. Exper. Physiol. 39:129, 1954.
3. BARTLEY, W.; R. E. DAVIES — Secretory activity of mitochondria. Biochem. J. 52: XX, 1952.
4. PALAY, SANFORD, L. — Structure and function in the neuron, in Neurochemistry — Edited by S. Korey and J. Nurnberger. Cassell and Co. Ltd. London. 1956.
5. GUTH, P. S. and M. A. SPIRITES — An interaction in the central nervous system between Serotonin and Lysergie acid derivatives, in Neuro-psychopharmacology, editors Bradley, Deniker and Radouco-Thomas. Op. cit., pag. 319.
6. BACQ, Z. M. et COLS. — Pharmacodynamie chimique. Masson & Cie. Paris, 1956, pag. 103 e 696.
7. BRODIE, BERNARD B. — Serotonin and Nor-epinephrine as antagonistic chemical mediators regulating the central nervous system, in Neuropharmacology transactions, edited by Harold Abramson. The Josiah Macy J., Foundation N. Y. 1956.

8. BEIN, H. J. — Effects of Reserpine on the functional strata of the nervous system, *in* Psycho-pharmacology frontiers, edited by Nathan S. Kline. Little, Brown & Co. Toronto. 1959. Pag. 317.
9. ROCHA E SILVA, M. — Histamine, its role, *in* Anaphilaxis and allergy. Charles C. Thomas, Ill. USA. 1955, pag. 162.
10. BACQ, Z. M. E COLS. — Op. cit., pag. 224.
11. BURBRIDGE, THOMAS N. — The pharmacology of tranquilizers, *in* A Pharmacological approach to the study of the mind. Edited by R. M. Featherstone and A. Simon. Charles C. Thomas. Springfield, Ill. 1959. pag. 186.
12. BRODIE, BERNARD B. and PARKHURST A. SHORE — Mechanism of action of psychotropic drugs, *in* Psycho-pharmacology frontiers, edited by Nathan S. Kline, Little, Brown and C. Toronto, 1959, pag. 413.
13. KENNEDY, CHARLES — The metabolic rate, *in* Neuro-chemistry, edited by Saul Korey and John Nurnberger. Cassell and Co. Ltd. London. 1956, pag. 230.
14. WIKLER, ABRAHAM — The relation of psychiatry to pharmacology. Published for the Am. Soc. for pharm and exp. therap. by Williams and Wilkins Co. 1957, pag. 188.
15. WINKELMAN JR.; N. WILLIAM — A survey of psychiatric opinion on ataractic drugs, *in* A pharmacologic approach to the study of the mind. Charles C. Thomas, Ill. 1959, pag. 206.
16. ELKES, J. — Drugs influencing affect and behavior: possible neural correlates, *in* relation to mode of action, *in* The physiology of emotions. Edited by Alexander Simon and Charles C. Herbert. Charles C. Thomas Ill. USA, 1961, pag. 96.
17. PENNINGTON, VERONICA M. — Modes of action, *in* Psycho-pharmacology frontiers, edited by Nathan S. Kline. Little, Brown and Co. Toronto. 1959; pag. 341.
18. KEUP, WOLFRAM — Influence of phenothiazines on liver function, *in* op. cit., pag. 365.
19. Chlorpromazine and mental health. Symposium held under the auspices of Smith, Kline and French Laboratories. Lea and Febiger, Philadelphia. 1955.
20. SCHNEIDER, JUNG and E. B. SIGG — Pharmacologic analysis of tranquilizing and central stimulating effect, *in* Psychopharmacology. Edited by Harry H. Pennes. Hoebert-Harper Book. N. Y., 1958, pag. 75.
21. LAURENCE, D. R. and R. MOULTON — Clinical Pharmacology. J. & A. Churchill, London, 1960, pag. 200.
22. BRADLEY, PHILIP B. — The central action of certain drugs, *in* Reticular formation of the brain. Henry Ford Hospital international symposium. Edited by Herbert H. asper et al. Little, Brown and Co. Toronto. 1953. pag. 123.
23. HUXLEY, ALDOUS — The final revolution, *in* A pharmacological approach to the study of the mind. Edited by Robert M. Featherstone and Alexander Simon. Charles C. Thomas, Ill. USA., pag. 216.

DR. JORGE G. BRAUNIGER
R. Oliveira Rocha, 34, apt.º 201
Rio de Janeiro, GB.

COMPLEXO B "ROCHE"

(vitaminas B₁, B₂, B₅, B₆, PP)

evita e cura

OS EFEITOS SECUNDARIOS DOS
ANTIBIÓTICOS

previne ou diminui

AS SEQÜELAS INDESEJAVEIS DA NARCOSE

acelera

OS PROCESSOS DE CURA PÓS-INTERVENÇÕES
CIRÚRGICAS

elimina

OS DISTÚRBIOS OBJETIVOS E SUBJETIVOS
PÓS-COMOCIONAIS

drágeas simples e concentradas
xarope — ampolas

Produtos Roche, Químicos e Farmacêuticos S. A.

Rua Morais e Silva, 30 — Rio de Janeiro