

ANALISES DE LIVROS

CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY. HAROLD L. KLAWANS, editor. Um volume (16x24) encadernado com 265 páginas, 14 figuras e 24 tabelas. Volume 4 da série Clinical Neuropharmacology. Raven Press, New York, 1980. Preço: US\$ 30,00.

O desenvolvimento surpreendente do estudo dos neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC) e suas implicações na elucidação etiopatogênica e abordagem terapêutica de várias afecções neurológicas até há bem pouco tempo impregnadas de razoável dose de empirismo tornou a neurofarmacologia assunto de vital importância em neurologia clínica. Neste volume, que é o 4º da série, são abordados diversos temas neurológicos com enfoque especial aos aspectos neurofarmacológicos e implicações terapêuticas.

Os 2 primeiros capítulos constituem-se em detalhada revisão dos princípios farmacológicos que regem a terapêutica da epilepsia. O estudo farmacocinético das drogas anticonvulsivantes mostrou que suas concentrações plasmáticas nem sempre são proporcionais às doses administradas. Essa variação torna-se progressivamente maior nos grupos etários mais jovens e é suficiente para justificar a determinação periódica das concentrações plasmáticas dessas drogas na conduta terapêutica frente ao doente epilético. O advento do valproato de sódio representou um importante passo no tratamento da epilepsia. Seu mecanismo de ação anticonvulsivante, ainda não totalmente esclarecido, parece estar relacionado a um aumento da concentração de GABA no tecido nervoso, provavelmente por inibição da enzima diretamente responsável pela sua degradação. Essa constatação abre novas perspectivas na elucidação de possível papel causal de alguns neurotransmissores na etiopatogenia da epilepsia.

No 3º capítulo são discutidos os aspectos farmacológicos da síndrome maníaca aguda. É reconhecido o papel dos bloqueadores dopaminérgicos como tendo ação anti-psicótica. A partir desses dados questiona-se uma possível relação entre a atividade dos sistemas que utilizam a dopamina e a gênese dos distúrbios afetivos. O estudo comparativo de vários fármacos com relação a seus prováveis mecanismos de ação e eficácia anti-psicótica complementa esse capítulo.

Os 3 capítulos seguintes são dedicados ao estudo das afecções neuromusculares, em especial ao controverso tema das síndromes miotônicas. As diversas entidades clínicas que apresentam em comum o fenômeno da miotonia são discutidas separadamente já que possuem mecanismos fisiopatogênicos diferentes. Investigações acerca do comportamento eletrofisiológico da membrana plasmática da fibra muscular sugerem que existe uma diminuição da condutância para íons Cl e que essa anormalidade é muito mais intensa na miotonia congênita do que na distrofia miotônica. Além disso, enquanto nessa o potencial de repouso da membrana (PRM) encontra-se reduzido, naquela o PRM apresenta valores próximos do normal. A "síndrome do homem rígido", rara entidade clínica caracterizada por um estado persistente de hipertonia

muscular na qual se superpõem espasmos musculares dolorosos intermitentes, é analisada com relação a diversas hipóteses etiopatogênicas, diagnóstico diferencial e tratamento.

A farmacologia dos movimentos involuntários é discutida a partir de seus diferentes mecanismos fisiopatológicos. A diferenciação semiológica dos vários tipos de tremores encontra suporte cada vez maior em bases bioquímicas e farmacológicas. A ação dos beta-bloqueadores — em especial o propranolol — na supressão dos diversos tipos de tremores é revista com detalhe.

Como tema obrigatório de uma revisão de neurofarmacologia, o assunto Neurologia Iatrogênica é abordado de maneira objetiva, onde é analisado o efeito de drogas comumente utilizadas na prática médica diária, sobre o sistema nervoso central e periférico. O 10º e último capítulo é dedicado ao estudo do envelhecimento normal do SNC, com base nas transformações bioquímicas sofridas pelo "neurônio envelhecido" e suas repercussões clínicas manifestadas pela decadência funcional da capacidade cognitiva do SNC.

JOAO CARLOS PAPATERRA LIMONGI

GENETICS OF EPILEPSY: A REVIEW. MICHAEL E. NEWMARK & J. KIFFIN PENRY. Um volume encadernado (16x24) com 132 páginas e 24 tabelas. Raven Press. New York, 1980.

Assunto controverso desde os primórdios da medicina, a hereditariedade na epilepsia continua até hoje a merecer a atenção dos pesquisadores no sentido de que sejam estabelecidas bases teóricas sólidas para sua aceitação. Na presente monografia os autores aprenam revisão atualizada dos estudos realizados sobre genética em epilepsia, frisando já de início os fatores que concorrem para tornar esses trabalhos inconclusivos. Evidências indiretas da hereditariedade na epilepsia são analisadas nesta monografia, como: (a) presença de um modelo eletrencefalográfico familiar não específico; (b) convulsões de natureza genética em muitas espécies animais; (c) doenças hereditárias nas quais a epilepsia é um dos sintomas. Entre as evidências diretas analisadas, salientam-se estudos estatísticos sobre a probabilidade de aparecimento de crises convulsivas em descendentes de pessoas afetadas, sendo os estudos realizados para diversos tipos de crises.

São também objeto de estudo na presente revisão dados eletrencefalográficos que sustentam o papel de importância dos fatores genéticos na epilepsia. Estudos com gêmeos não só vêm reforçar a teoria genética da epilepsia mas, também, sugerem um modelo para a herança. O alto índice de aparecimento de crises convulsivas entre gêmeos monozigóticos (cerca de 90%), quando comparados com os baixos índices entre gêmeos dizigóticos (cerca de 10% — 15%) sugere uma herança poligenética. Este modelo só não tem sido aceito porque fatores ambientais podem, por si só, contribuir para essa disparidade existente entre gêmeos mono e dizigóticos. É citado ainda o uso da determinação de antígenos de histocompatibilidade para identificação de pessoas de alto risco. Autores demonstram um aumento da frequência de aparecimento do antígeno HLA-7 em pacientes com síndrome de Lennox-Gastadt. Estudos semelhantes em outras condições convulsivas merecem ser realizados.

Finalmente, são analisados os possíveis mecanismos pelos quais a epilepsia possa ser transmitida. Neste sentido são revistas investigações cromossômicas, metabólicas e neuroendócrinas, além de estudos com o GABA e outros neurotransmissores. No entanto, a grande variedade de doenças neurológicas metabólicas e hereditárias associadas com epilepsia aumenta a dificuldade para estabelecer-se um mecanismo único que possa ser o responsável por ela.

ALBERTO BERGER

ANTIEPILEPTIC THERAPY: ADVANCES IN DRUG MONITORING. S.I. JOHANNESSEN, P. L. MORSELLI, C. E. PIPPENGER, A. RICHENS, D. SCHMIDT & H. MEINARDI, editores. Um volume encadernado (16x24) com 425 páginas, 73 figuras e 68 tabelas. Raven Press, New York, 1980. Preço: U.S.\$ 54,00.

Este volume é baseado no 4º Workshop on the Determination of Antiepileptic Drugs in Body Fluids, realizado em Oslo, junho de 1979, com a participação de farmacologistas, químicos e clínicos com experiência em drogas antiepilépticas. O material foi disposto em 7 capítulos (entre parêntesis o número de trabalhos contidos em cada capítulo): Problemas terapêuticos na criança (10); Metabolismo e farmacocinética de drogas antiepilépticas (9); Quantificação da sintomatologia e melhoras na tecnologia (6); Influência das drogas antiepilépticas sobre a história natural das epilepsias (11); Drogas antiepilépticas — sinergismo, potenciação e interação (3); Melhoras da tecnologia (8); Aspectos endócrinos e imunológicos (3). No entanto o leitor não encontrará no texto destaques entre esses capítulos, não havendo solução de continuidade entre os trabalhos apresentados e respectivas discussões, o que acarreta certa dificuldade na leitura. Deve-se também lamentar a falta de recursos conclusivos em boa parte das investigações.

Do primeiro capítulo, relativo a problemas terapêuticos na criança, devem ser destacados, do ponto de vista prático, dois trabalhos que versam sobre convulsões febris e um que compara os efeitos da monoterapia pela hidantoína e pela primidona no comportamento da criança. O estudo do dipropilacetato relativamente ao fenobarbital e ao não uso de drogas nas convulsões febris mostra que ambos são eficientes na prevenção das crises, tendo o primeiro a vantagem de provocar menos efeitos colaterais. Por outro lado, foi constatada a ineficácia da carbamazepina para prevenir tais crises quando comparada com o fenobarbital. Finalmente o estudo da monoterapia pela hidantoína e pela primidona no comportamento de crianças, levou à conclusão que a primidona parece ter efeito pronunciado e consistente sobre o desempenho motor.

No segundo capítulo, referente a metabolismo e farmacocinética, as pesquisas se concentram no ácido valpróico, o medicamento mais recente do arsenal terapêutico antiepiléptico. No terceiro capítulo, relativo à quantificação da sintomatologia e melhoras da técnica, é sugerida a associação do valproato de sódio com a ethosuximide em crianças com crises de ausência resistentes ao tratamento. Interessante foi a pesquisa de Benassi e col. que compararam a monoterapia à base de carbamazepina, difenilhidantoína ou fenobarbital com a multiterapia na epilepsia temporal; contrariando o conceito atualmente aceito de que o fenobarbital não é efetivo no tratamento da

epilepsia psicomoora, os autores concluíram ser a monoterapia mais eficiente, destacando, pela ordem, a carbamazepina e o fenobarbital, em detrimento da difenilidantoína. Outro trabalho mostra que a redução de drogas em epiléticos crônicos foi possível em 72% dos casos, com diminuição da frequência das crises em 55%.

No capítulo quarto, influência das drogas sobre a história natural das epilepsias, destaque especial deve ser dado ao primeiro trabalho, sobre a monoterapia nas epilepsias: o uso da difenilidantoína ou da carbamazepina com monitoração sérica desde o início do tratamento leva a melhores resultados que a multiterapia; por outro lado, em pacientes que cronicamente utilizam várias drogas, torna-se muito mais difícil o controle com a monoterapia. Tal fato é corroborado no trabalho seguinte por Schmidt que não obteve resultados favoráveis em pacientes com crises parciais de sintomatologia complexa, nos quais a multiterapia foi substituída pela monoterapia por hidantoína. A mesma linha de pesquisa adotada no trabalho seguinte mostra resultados satisfatórios em 70% de 62 pacientes submetidos à monoterapia pela carbamazepina; cumpre notar que a monitoração sérica dos níveis da droga não permitiu estabelecer correlação com a resposta terapêutica e com os efeitos tóxicos. Froescher e col. propõem-se a avaliar criticamente o significado da monitoração sérica das drogas na evolução das epilepsias. Para tanto fizeram o controle de níveis séricos em 114 pacientes; porém, na metade deles os resultados não eram fornecidos ao médico assistente, que adotou apenas critério clínico no acompanhamento. A evolução não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos. Na pesquisa seguinte, de Loiseau e col., a conclusão foi diferente: a monitoração sérica leva a melhores resultados finais; porém os autores não indicam a dosagem em pacientes controlados e sem efeitos colaterais, recomendando mais esse tipo de controle quando é utilizado o fenobarbital.

Após curto capítulo sobre sinergismo, potenciação e interação de drogas, aquele referente a melhoras da tecnologia versa sobre métodos de determinação sérica de drogas antiepilépticas, interessando especialmente aos laboratoristas. No capítulo final são destacados aspectos endócrinos e imunológicos relacionados com o uso de medicação anticomical, com interesse prático imediato relativo. Atualmente o tratamento antiepiléptico deve ser encarado nos seus aspectos dinâmicos, sendo importantes os conhecimentos que vêm sendo alcançados por novas técnicas de níveis séricos das drogas. Assim sendo, muito se pode esperar ainda no que se refere ao tratamento das epilepsias, especialmente no que tange às tendências atualmente expressas na literatura das vantagens da monoterapia. Por essa razão a leitura desta monografia se impõe a todos os que se interessam pelo problema.

LUIS MARQUES-ASSIS

FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY. LUCIANO MARTINI & WILLIAM F. GANNONG, editores. Um volume encadernado (16x24) com 418 páginas, 122 figuras e 32 tabelas. Volume 6 da série Frontiers in Neuroendocrinology. Raven Press, New York, 1980. Preço: US\$ 54,00.

O desenvolvimento de novas técnicas em neurofisiologia e em neurofarmacologia permitiu demonstrar que hormônios hipotalâmicos ocorrem não só em diversas regiões

do encéfalo como também no tecido nervoso periférico, retina e trato gastrointestinal. Estudos nesse sentido bem como outros pertinentes à regulação neuro-endócrina do eixo hipotálamo-hipofisário através do efeito modulador de determinadas substâncias são abordados nesse 6º volume da série. Os estudos sobre as relações entre neurônios catecolaminérgicos e neurônios que contêm hormônios hipotalâmicos indicam a existência de uma função moduladora dos primeiros sobre os últimos no complexo processo de liberação dos péptides hipotalâmicos.

A demonstração inicial da presença de hormônios da hipófise anterior em locais extra-hipofisários, particularmente cérebro e trato gastrointestinal, estimulou estudos ulteriores que permitiram a elucidação dos mecanismos de síntese, transporte e deposição dessas substâncias em regiões "ectópicas". As altas concentrações de alguns desses hormônios detectadas no líquido cefalorraqueano tornam improvável a existência de um simples mecanismo de difusão através da barreira hemato-liquórica. Além disso, a persistência desses hormônios em determinadas regiões cerebrais por longo tempo após hipofisectomia sugere um mecanismo de síntese local.

A recente demonstração de que a beta-lipotropina (beta-LPH) e a adrenocorticotropina (ACTH) são sintetizadas a partir de um mesmo precursor químico e a verificação de que os níveis plasmáticos da beta-endorfina oscilam paralelamente aos níveis de ACTH abriram novas perspectivas para a compreensão da resposta fisiológica ao stress e de outros padrões de comportamento mediados pelo ACTH.

A neurotensina, peptídeo biologicamente ativo identificado há cerca de 10 anos, foi detectado tanto no sistema nervoso central como em outros tecidos periféricos. Existem evidências que permitem atribuir à neurotensina não só um papel no mecanismo de neurotransmissão como também no processo digestivo, interferindo na regulação da secreção gástrica e na motilidade intestinal. Além disso, sua capacidade em modificar a secreção da porção endócrina do pâncreas sugerem uma contribuição desse peptídeo na regulação da glicemia.

O mecanismo de secreção da prolactina, classicamente considerada como um hormônio ligado à reprodução, apresenta aspectos interessantes porém não totalmente esclarecidos. No contexto do ciclo reprodutivo existem três importantes estímulos para a prolactina seja secretada: a) níveis plasmáticos de estrógenos; b) acasalamento; c) amamentação. Todavia a maneira pela qual as informações derivadas desses estímulos atingem o eixo hipotálamo-hipofisário influenciando a sua secreção não é conhecida. Sabe-se entretanto que o hipotálamo exerce um efeito inibidor tônico sobre a secreção da prolactina e que a dopamina, e talvez o ácido-gama-aminobutírico, estão implicados nesse mecanismo.

Os estudos sobre os efeitos dos hormônios hipofisários no comportamento animal tem sido extremamente úteis na aquisição de novos conhecimentos acerca das várias funções cerebrais. Os neuropeptídeos — fragmentos moleculares de hormônios hipofisário-influenciam a memória, o aprendizado e a motivação. Várias classes de neuropeptídeos foram identificadas segundo critérios baseados na natureza e na duração de seus efeitos, avaliados em condições experimentais sob monitorização eletrofisiológica e cardiovascular. Os peptídeos relacionados com o ACTH que apresentam efeito de curta duração estariam envolvidos em processos motivacionais e de atenção enquanto que os de longa duração exerceriam seus efeitos nos mecanismos de memória. A contribuição das endorfinas é de natureza menos específica interferindo em determinadas fases do comportamento adaptativo.

A manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico da economia requer perfeita integração de seus sistemas. A ativação de regiões cerebrais específicas a partir de estímulos periféricos influenciam a atividade de vários sistemas efetores relacionados com a ingestão, retenção e eliminação de água e eletrólitos. Recentes estudos chamaram a atenção para o papel da porção antero-ventral do 3º ventrículo (AV3V) não só na manutenção da homeostase hidroeletrólítica como também no desenvolvimento da hipertensão arterial. Os estímulos aferentes para o AV3V originam-se dos rins e de barorreceptores periféricos. As aferências de origem renal são particularmente importantes já que podem ser ativadas por estímulos tais como pressão de perfusão e concentração tubular de sódio. Desse modo o AV3V recebe informação sobre níveis de pressão arterial, volume sanguíneo e osmolaridade. Embora os mecanismos íntimos responsáveis pela integração dos estímulos humorais e neurais e a maneira pela qual esses estímulos são processado pelo AV3V não sejam conhecidos, já é possível delinear as projeções eferentes que participam dos ajustes necessários para que a homeostase se realize. De fato, o AV3V via sistema nervoso simpático e via fatores humorais influencia o sistema cardiovascular e renal desempenhando importante papel na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico da economia.

JOÃO CARLOS PAPATERRA LIMONGI

PROGRESS IN NEUROPATHOLOGY. HARRY ZIMMERMAN. Um volume encadernado (18x26) com 424 páginas, 215 figuras e 5 tabelas. Volume 4 da série Progress in Neuropathology. Raven Press, New York, 1980. Preço: US\$ 52,00.

Publicação tendo abundante documentação que inclui gráficos, tabelas e fotomicrografias ópticas e eletrônicas. Cada capítulo é escrito por um ou mais autores em seu campo específico de pesquisa, tendo sido escolhidos pelo editor segundo o critério de contribuição relevante ao avanço dos conhecimentos atuais.

O primeiro capítulo, escrito por Elias e Laura Manuelides, da Yale University Medical School, trata da transmissão experimental da doença de Creutzfeld-Jakob a roedores, e suas implicações na conceituação unicista das infecções do sistema nervoso central por virus não convencionais. Estes, caracterizados por resistência a agentes físicos e químicos e falta de antigenicidade, não foram ainda isolados, porém são responsáveis por quatro encefalopatias transmissíveis; o scrapie dos carneiros, a encefalopatia do mink, o kuru e a doença de Creutzfeld-Jakob. A primeira é transmissível experimentalmente para roedores, e as duas últimas para primatas. O relato desta primeira obtenção da transmissão da doença de Creutzfeld-Jakob para roedores é baseado na inoculação do material de biópsia cerebral obtida de três pacientes, um dos quais sobreviveu à doença. A inoculação dos pacientes que vieram a falecer foi obtida por via intracerebral em cobaias, e a do paciente sobrevivente foi obtida em hamster. O quadro clínico apresentado pelo animais experimentais foi de certa forma semelhante ao obtido quando da inoculação pelo scrapie. Os achados histológicos e em microscopia eletrônica são em tudo semelhantes aos da doença de Creutzfeldt-Jakob. O tempo de incubação foi variado, bem como a intensidade do quadro histológico, o que foi atribuído à possível existência de várias cepas do virus. Reforça

este argumento a presença de lesões da medula espinhal em hamsters inoculados, seja com o material humano, seja com material obtido de cobaios previamente inoculados. Inoculação positiva foi também obtida a partir de nata leucocitária do sangue de cobaios. Não foi observada transmissão transplacentária. As lesões experimentais observadas nos hamsters inoculados têm como peculiaridade o acúmulo de pigmento lipofuscínico, e na microscopia eletrônica há elementos que as aproximam das lesões da doença de Pick.

Apesar de não haver elementos definitivos relacionando o scrapie com a doença de Creutzfeldt-Jacob, a possibilidade de inoculação desta em roedores elimina a possibilidade de diferenciação pelo receptor do inóculo. Por outro lado, a positividade da inoculação a partir de doente que sobreviveu à moléstia, sugere que haja maior número de portadores de doença de Creutzfeldt-Jakob do que se pensa. Sugerem os autores que seja feita inoculação sistemática em cobaios, de material obtido de doentes possivelmente portadores dessa doença.

Os demais capítulos, com amplas contribuições à expansão dos conhecimentos atuais da neuropatologia, tratam de modelos experimentais de desmielinização, neuroquímica de receptores, microscopia eletrônica de células nervosas, isolamento de células nervosas para estudo da patologia cerebral, natureza dos neurofilamentos em mamíferos, distúrbios de lisosomas da retina, lesões xantomatosas no sistema nervoso central, carcinogênese de tumores cerebrais, migração de células gliais e combinação de técnica de Golgi com microscopia eletrônica.

L. C. MATTOSINHO-FRANÇA