



**UNIVERSIDADE
DO BRASIL**
UFRJ

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

Centro de Ciências da Saúde – CCS

Universidade Federal do Rio de Janeiro -UFRJ

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO *LEVETIRACETAM* NO
DESEMPENHO COGNITIVO ATRAVÉS DE MEDIDAS
COMPORTAMENTAIS E ELETROFISIOLÓGICAS**

Julio Cesar Magalhães

Orientador: Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva

**RIO DE JANEIRO
Dezembro / 2016**

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

Centro de Ciências da Saúde – CCS

Universidade Federal do Rio de Janeiro –UFRJ

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO *LEVETIRACETAM* NO
DESEMPENHO COGNITIVO ATRAVÉS DE MEDIDAS
COMPORTAMENTAIS E ELETROFISIOLÓGICAS**

JULIO CESAR MAGALHÃES

Dissertação de Mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva

**RIO DE JANEIRO
Dezembro / 2016**

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB

Centro de Ciências da Saúde – CCS

Universidade Federal do Rio de Janeiro –UFRJ

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO *LEVETIRACETAM* NO
DESEMPENHO COGNITIVO ATRAVÉS DE MEDIDAS
COMPORTAMENTAIS E ELETROFISIOLÓGICAS**

JULIO CESAR MAGALHÃES

Dissertação de Mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Saúde Mental.

Aprovada por:

Prof. Alair Pedro Ribeiro de Souza e Silva- Dr. em Controle Motor

Prof^a. Bruna Brandão Velasques– Dr^a. em Saúde Mental

Prof^a. Juliana Bittencourt – Dr^a. em Saúde Mental

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que me auxiliaram e apoiaram para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus que ilumina o meu caminho durante toda a minha caminhada.

Àqueles que considero minha família pelo apoio e amor durante os momentos difíceis, em especial a minha mãe.

À D.Joven e ao Paulo (in memoriam).

Aos poucos, mas sinceros amigos que me incentivaram ao longo da caminhada e acreditaram no meu crescimento.

Ao orientador Pedro Ribeiro pela amizade, consideração, ajuda e perseverança.

Aos colegas do laboratório que muitas vezes me ofereceram auxílio quando solicitei: Silmar Teixeira, Mariana Gongora, Renan Vicente, João Luis Junqueira de Moraes, Maurício Cagy, Olga dos Santos Lima, Juliana Bittencourt, Bruna Velasques, Cláudia Diniz.

Aos colegas do laboratório que participaram de forma efetiva no desenvolvimento do projeto: Mariana Branco Gongora, Joyce Dias Ferreira Ribeiro, Raquel da Costa Bessa, Frederic Mallrich Junior, Fernanda Manaia G. Chaves, Renato Santos Fonseca, Diana Silva de Carvalho, Dailson Paulucio da Silva, Tania Abreu de Almeida, Danielle Aprigio Alves e Farmy G. Ferreira da Silva.

EPÍGRAFE

"Antes de julgares a "minha vida" ou meu "caráter"...

Calça os MEUS sapatos e percorre o caminho que

EU percorri, vive as "minhas tristezas", as "minhas dúvidas", as "minhas alegrias" !!!

Percorre os "anos" que EU percorri, "tropeça" onde EU tropecei e "levanta-te" assim como EU o fiz !!!

Cada um tem a sua "própria história" !!!

E então, só aí poderás "julgar-me" !!! "

(Mário Quintana)

RESUMO

Objetivo: Essa dissertação visa apresentar dois artigos que examinaram supostas alterações comportamentais (tempo de reação), neuropsicológicas (atenção, memória de trabalho, planejamento e tomada de decisão) e alterações eletrofisiológicas (potência absoluta) na região frontal em uma população de indivíduos saudáveis usando Levetiracetam - LEV e seus efeitos como um amplificador cognitivo. **Método:** Doze pacientes saudáveis (5 homens e 7 mulheres, com idade média de 30,08 anos, com desvio padrão de 4,71) foram recrutados para este estudo. Os testes neuropsicológicos: Testes de Trilha (A e B); Teste de Dígitos (ordens numéricas diretas e indiretas / memória de trabalho); Teste de Stroop (controle inibitório da atenção); Torre de Londres (planejamento e tomada de decisão) e uma Eletroencefalografia quantitativa foram aplicados em 2 dias diferentes, antes e após os participantes terem ingerido uma cápsula de 500 mg de placebo ou de LEV. **Resultados:** Uma ‘ANOVA two-way’ foi implementada para observar a interação entre condições (placebo ou LEV 500 mg) e momentos (pré e pós-ingestão de LEV ou placebo). Os dados foram analisados pelo pacote estatístico SPSS ($p < 0,05$). Os resultados dos parâmetros neuropsicológicos, comportamentais e eletrofisiológicos, estão descritos em cada um dos estudos. **Conclusão:** Os resultados mostraram que o LEV promove uma melhoria cognitiva importante nas funções executivas.

PALAVRAS-CHAVE: Levetiracetam; Testes neuropsicológicos; Tempo de reação; Eletroencefalografia; Teta absoluta; Alfa absoluta.

ABSTRACT

Objective: This dissertation aims to present two articles that investigated alleged behavioral changes (reaction time), neuropsychological (attention, working memory, planning and decision making) and electrophysiological changes (Absolute Power) in the frontal region in a population of healthy individuals using LEV - Levetiracetam and its effects as a cognitive amplifier.

Methods: Twelve healthy subjects (5 men and 7 women; mean age, 30.08 years, standard deviation, 4.71) were recruited for this study. The neuropsychological tests: Trail Making Test (A and B), Digit Span (direct and indirect numerical orders/workingmemory); Stroop test (inhibitory control of attention); Tower of London (planning and decision-making) and a quantitative electroencephalography were applied in 2 different days after and before the participants ingested the capsule of placebo or LEV 500 mg. **Results:** A two-way-ANOVA was implemented to observe the interaction between conditions (placebo or LEV 500 mg) and moments (pre- and post-ingestion of LEV or placebo). The data were analyzed by the SPSS statistical package ($p < 0.05$). The results of the neuropsychological, behavioral and electrophysiological parameters are described in each of the studies. **Conclusion:** The findings showed that LEV promotes an important cognitive enhancement in the executive functions.

KEY WORDS: Levetiracetam; Neuropsychological tests; Reaction time; Electroencephalography; Absolute theta; Absolute alpha.

SUMÁRIO

Capítulo I

Histórico	11
Introdução	12
Justificativa	15
Objetivo	16
Hipótese	17

Capítulo II

Metodologia	18
--------------------------	-----------

Capítulo III

Estudos	27
----------------------	-----------

Artigo I :

Influência do Levetiracetam no Desempenho Cognitivo em Indivíduos

Saudáveis: Abordagem Neuropsicológica, Comportamental e

Eletrofisiológica	27
--------------------------------	-----------

Figuras	54
----------------------	-----------

Artigo II :

Potencial Evento-Relacionado (P300): Os efeitos do Levetiracetam no

desempenho cognitivo	57
-----------------------------------	-----------

Figuras 83

Referências 85

Capítulo I

HISTÓRICO

Num passado longínquo, onde as conquistas davam supremacia em virtude das vitórias nas batalhas travadas, tornaram com isso os seus guerreiros as peças principais neste tabuleiro de combate e, o foco principal não era somente a parte física, mas também o uso de crenças que lhes dava inspiração e o uso de substâncias através infusões que lhes proporcionavam além de força, coragem. Na realidade, estariam eles fazendo uso de substâncias psicoativas e, já naquela época, utilizando-se do neuroaprimoramento. O uso de psicofármacos para aumentar o desempenho cognitivo de indivíduos saudáveis, vem sendo discutido há muito tempo por vários segmentos da sociedade nos seus mais variados aspectos e outros questionamentos surgem em debates de diferentes correntes do conhecimento humano.

O debate em torno de aprimoradores cognitivos no momento atual onde o tempo, na sua inversa proporcionalidade à velocidade, diminui a cada instante em função das necessidades do cotidiano, que exige uma maior performance na aprendizagem em função de um aumento exponencial na competitividade de todo tipo, mormente a econômica; drogas que pudessem melhorar o desempenho, ou seja, ampliar a cognição, que fizessem dormir menos, aprender mais, trabalhar além de suas capacidades orgânicas, seria o ápice do ideal para o capitalismo global, atendendo cada vez mais a exigente evolução tecnológica.

INTRODUÇÃO

Os psicofármacos encontram-se em fase de pesquisa e desenvolvimento atualmente com pesquisadores no mundo inteiro em busca de uma segunda indicação para medicamentos cuja eficácia é sobejamente conhecida em sua indicação principal, tais como: metilfenidato (Ritalina - Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), a modafinila (Stavigile - no tratamento da sonolência excessiva diurna associada à narcolepsia com ou sem cataplexia, em pacientes adultos), a donepezila (Eranz - para o tratamento sintomático da demência de Alzheimer de intensidade leve, moderadamente grave e grave) e o piracetam (Nootropil - perda de memória, alterações da atenção e falta de direção). A indústria farmacêutica está investindo na pesquisa de outras classes de medicamentos com vista ao seu potencial de neuroaprimoramento.

Nas propriedades farmacológicas dos medicamentos supracitados, encontramos algumas características comuns que chamam a atenção, como aquelas relativas à interferência no neurotransmissor GABA, tanto como sua própria origem molecular ser a partir do mesmo. Acredita-se que seu mecanismo de ação sobre o SNC pode ser relacionado com a capacidade de aumentar a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório (Jedlicka, & Backus, 2006); o piracetam pertence aos chamados compostos nootrópicos; são um grupo de compostos farmacologicamente ativos derivados da *pirrolidona* que, em alguns aspectos, ocupam uma posição especial na farmacologia do sistema nervoso central (SNC).

A primeira pirrolidona a vir ao conhecimento médico foi o *piracetam*. Este composto foi desenvolvido no final dos anos 60's, após o pioneirismo da pesquisa de Giurgea que também cunhou o termo "nootrópico", significando aprimoramento da

aprendizagem e da memória. É um derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA) que atravessa a barreira hematoencefálica e se concentra seletivamente no córtex cerebral e especificamente na membrana celular a nível das extremidades polares dos fosfolipídeos, melhorando a fluidez da membrana.

Desde então, tem havido muito interesse por parte do segmento farmacêutico numa ampla gama de indicações e em novos compostos: Aniracetam, Oxiracetam, Pramiracetam, Nefiracetam, Nebracetam, Fasoracetam, Levetiracetam (LEV) entre outros. Uma vasta gama de modelos animais tem sido utilizada para mostrar melhorias na função cognitiva. Os membros desta classe mostram toxicidade muito baixa, não apresentam efeitos sedativos ou estimulantes e efeitos colaterais de psicoestimulantes (Heise, 1987).

Dentre as substâncias psicotrópicas derivadas do piracetam, podemos destacar o LEV, uma pirrolidona (2-oxo-1-pirrolidina-acetamida), um derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA) que apresenta efeitos neuronal e vascular; exerce sua atividade na membrana de vários modos em nível neuronal e, em animais, acentua a variedade de tipos de neurotransmissão, principalmente por meio de modulação pós-sináptica da densidade e atividade dos receptores. O LEV que é particularmente empregado no tratamento de epilepsia, vem demonstrando propriedade neuroaprimadora em alguns estudos realizados. Acredita-se que seu mecanismo de ação sobre o SNC, embora ainda não totalmente elucidado, vem sendo investigado por provocar alterações nas funções neuropsicológicas como memória, atenção, atividade psicomotora, tempo de reação e tomada de decisão.

Estudos anteriores mostram que a administração do LEV em sujeitos saudáveis que não foram privados de sono, pode melhorar significativamente o desempenho em

testes de funções executivas, como memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e planejamento. Sendo assim, substâncias estimuladoras e depressoras do SNC possivelmente podem provocar alterações em processos que envolvam a atenção, memória de trabalho e tomada de decisão em indivíduos saudáveis.

Neste contexto, o presente projeto visa apresentar três estudos usando como “pano de fundo” parâmetros extraídos da Electroencefalografia Quantitativa (EEGq) e Potencial Evento Relacionado Visual (PERV), além do Tempo de Reação e Testes Neuropsicológicos para examinar supostas modificações em indivíduos saudáveis que fizeram uso de uma dose única do LEV, com intuito, de observar a partir de uma linha de base um eventual neuroaprimoramento cognitivo.

JUSTIFICATIVA

O LEV que é particularmente empregado no tratamento de epilepsia, vem demonstrando propriedade neuroaprimadora em alguns estudos realizados. Acredita-se que seu mecanismo de ação sobre o SNC, embora ainda não totalmente elucidado, vem sendo investigado por provocar alterações nas funções neuropsicológicas tais como: memória, atenção, atividade psicomotora, tempo de reação e tomada de decisão. Estudos anteriores demonstraram que a administração do LEV em sujeitos saudáveis que não foram privados de sono, pode melhorar significativamente o desempenho em testes de funções executivas, como memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e planejamento. Sendo assim, este estudo se justifica para ratificar a hipótese de que substâncias estimuladoras e depressoras do SNC possivelmente podem provocar alterações em processos que envolvam a atenção, memória de trabalho e tomada de decisão em indivíduos saudáveis. Além do que preencher uma lacuna neurofisiológica fundamental na literatura, através dos escassos experimentos com EEGq e PERV.

OBJETIVO

O presente projeto tem como objetivo investigar as alterações eletrocorticais, comportamentais e neuropsicológicas produzidas pelo LEV. Em particular, o presente projeto busca: i) identificar as alterações produzidas pelo LEV no tempo de reação; ii) investigar os efeitos da ação moduladora do LEV na Potência Absoluta de Teta e Alfa na região Pré e Frontal; iii) examinar os através do (PERV); v) investigar o efeito do LEV na avaliação neuropsicológica da atenção e memória.

HIPÓTESE

Substâncias estimuladoras e/ou depressoras do SNC, possivelmente, podem provocar alterações em processos que envolvam a atenção, memória de trabalho e tomada de decisão em indivíduos saudáveis. Desta forma, o LEV em sujeitos saudáveis que não foram privados de sono, pode melhorar significativamente o desempenho cognitivo.

Capítulo II

METODOLOGIA

Amostra

A amostra será constituída de 12 sujeitos dextros (Oldfield, 1971), de ambos os sexos, com idade entre 20 e 35 anos. Os participantes serão recrutados através de divulgação própria, cartazes com os objetivos de forma elucidativa, distribuída e/ou afixada por toda a UFRJ, além de outras instituições de ensino. O protocolo respeitará qualquer relação de hierarquia dos indivíduos recrutados, ou seja, só participarão da pesquisa indivíduos sem vínculos com o laboratório. Os sujeitos não deverão apresentar qualquer tipo de comprometimento da saúde física e mental, deverão ser sadios e livres de qualquer déficit de atenção e não deverão fazer uso de substâncias psicotrópicas ou psicoativas. No intuito de se alcançar esse objetivo, serão administrados testes e inventários para uma avaliação neuropsicológica e um questionário detalhado para identificar e excluir do experimento qualquer sujeito que possa contaminar futuros resultados (conforme descrito no item Testes Neuropsicológicos). Os participantes assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido no qual serão descritos, em detalhes, os objetivos do experimento e a condição experimental. Os sujeitos serão avaliados previamente por um médico que os qualificará para a pesquisa em pauta e também serão acompanhados pelo mesmo médico (inscrito no CRM) durante todo o experimento realizado no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensório-Motora no Instituto de Psiquiatria da UFRJ/IPUB. No caso de eventual emergência, os participantes poderão ser encaminhados ao Hospital Rocha Maia, localizado em frente ao IPUB/UFRJ. Os testes serão realizados no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensório-Motora no Instituto de Psiquiatria da UFRJ/IPUB. O experimento

será submetido à Comissão de Ética do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ). Será comunicado à CONEP e a SVS/MS e ao CEP-IPUB, caso eventualmente surjam, a ocorrência de eventos adversos considerados graves (item VI-h, Resolução 251/97 do CNS).

Procedimento Experimental

Trata-se de um estudo, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, utilizando-se a dose usual recomendada que é de 500 mg de LEV por dia, em tomada única na forma farmacêutica de cápsulas. Após sua administração por via oral, o LEV é rapidamente absorvido no trato digestivo, alcançando seu pico plasmático 1 a 2 horas após a ingestão. O procedimento se dará em 2 dias diferentes com intervalo de no mínimo 1 semana. Todos os indivíduos deverão estar familiarizados com as tarefas experimentais. Os procedimentos serão padronizados na seguinte sequência: o termo de consentimento livre e esclarecido é lido para os participantes, e na sequência após concordância com o mesmo, assinam; logo após é aplicado uma bateria de testes neuropsicológicos, em seguida é realizado um teste de Tempo de Reação de Escolha (TRE), na sequência é feita a primeira aquisição em repouso do EEG. Após, esta primeira fase de medidas os participantes farão a ingestão da cápsula de placebo ou do Levetiracetam 500 mg dependendo da randomização. Somente após 02 horas depois da ingestão será repetido as mesmas medidas anteriores, ou seja, aplicação de testes neuropsicológicos, TRE e novamente o EEG repouso, caracterizando as fases ‘pré’ e ‘pós’ placebo ou medicamento.

Parâmetros Dependentes

Medida Comportamental: Tempo de Reação de Escolha;

Medidas Neuropsicológicas: Teste de Trilha A e B; Teste de Dígitos; “Stroop”; Torre de Londres.

Medidas Eletrofisiológicas: Potência Absoluta de Teta e Potencial Evento Relacionado Visual (PERV)

Tempo de Reação

A tarefa consistiu na apresentação de imagens visuais (círculo ou quadrado), os estímulos visuais serão apresentados em um monitor 22” tela plana Samsung pelo software Reaction (RT), desenvolvido em DELPHI 5.0, no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensório-Motora, para a realização do projeto. Os dois estímulos foram apresentados aleatoriamente, sendo que um deles aparecerá com pouca frequência (quadrado), na proporção de 1 para 4, ou seja, 1 quadrado para 04 bolas. Os sujeitos foram orientados a discriminar o alvo (quadrado) dos estímulos não-alvo ou padrão (círculo). Os dois estímulos foram desenhados na cor amarela. Os participantes foram instruídos a manterem a atenção constante na tela e a responderem o mais rápido possível no momento de aparição do alvo (quadrado). A resposta dos indivíduos foi dada a partir do pressionamento do botão anterior de um *joystick* (Modelo Quick Shot-Crystal CS4281) conectado à porta de jogos da placa de som e afixado em um suporte na extremidade do braço da cadeira a fim de evitar instabilidade da mão. O *joystick* será usado para mensurar o tempo de reação dos indivíduos em cada trilha.

Testes Neuropsicológicos

Forão aplicados aos indivíduos os seguintes testes neuropsicológicos e inventários para examinar os níveis de memória, atenção e função executiva: Teste de

Trilhas (A e B); Teste de Dígitos – ordens direta e indireta; Teste de Stroop (controle inibitório) e Torre de Londres, os quais descrevemos em seguida, abaixo:

Teste de Amplitude Atencional Digit Span(WAIS)

Avalia a atenção, memória imediata, memória verbal e memória operacional. Comando: vou ler uma série de números e você vai repetir assim que eu terminar de ler. A ordem direta primeiro (dando um exemplo) em seguida a ordem inversa (na qual você pode dar dois exemplos). Ponto de corte: adultos 7 séries diretas e 5 inversas. Os jovens têm melhor desempenho que idosos normais, e idosos com demência de Alzheimer apresentam déficits na ordem inversa (em relação a idosos normais Perry & Hodges, 1999).

Teste de Trilhas A E B

Teste aplicado nas formas A e B. Em ambas é apresentado um treino curto. Na forma A o treino consiste em 8 círculos com numeros cardinais. O teste em si possui 25 círculos, numerados de 1 a 25, distribuídos ao acaso, que devem ser unidos em uma linha contínua, ou seja, sem o examinado tirar o lápis do papel. Ou seja, deve-se pedir ao examinado que *ligue os números na ordem crescente sem tirar o lápis do papel*. Na forma B 13 números e 12 letras, devem ser unidos alternadamente (1-A; 2-B, etc). A forma B também possui um treino que tem início com 1-A e segue até 12-L, ou seja, é pedido ao examinado que faça os pares número e letra, seguindo a sequência. É relevante que ambos os testes tenham as indicações de início e fim nos círculos correspondentes. O teste é encerrado após 3 erros ou cinco minutos (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006).

TORRE DE LONDRES

O exame das funções executivas geralmente requer o uso de diferentes procedimentos de avaliação. A Torre de Londres (TOL) é um paradigma frequentemente utilizado na avaliação da habilidade de planejamento, um importante aspecto das funções executivas. O teste da TOL envolve o rearranjo de três esferas de forma a alcançar uma configuração específica, com o número mínimo de movimentos necessários para reproduzir o modelo. Para alcançar a solução correta é preciso visualizar mentalmente a sucessão de passos adequados para que se alcance a solução correta de forma eficiente, sendo que tal processo demanda a atividade dos circuitos pré-frontais (Levin et al., 1997). A versão da TOL utilizada no estudo foi a descrita por Krikorian et al., 1994. O teste consiste em três esferas coloridas (verde, vermelha e azul) arranjadas em três hastes verticais de comprimento descendente dispostas em uma base de madeira. A primeira haste pode sustentar três esferas, a segunda duas e a terceira apenas uma. Em cada um dos 12 problemas apresentados, um de cada vez, o participante é instruído a transpor as esferas de acordo com uma figura-alvo. Em todos os problemas, as esferas estão posicionadas da mesma forma (a esfera vermelha em cima da verde, na primeira haste, e a esfera azul, na segunda haste). O sujeito deverá realizar cada problema com a menor quantidade de movimentos das esferas entre as hastes. Apenas uma esfera deve ser transposta a cada vez. Na versão descrita por Krikorian (1994), o participante tem três tentativas para resolver cada um dos 12 problemas. Ele ganha 3 pontos sempre que resolve o problema com o mínimo de ações na primeira tentativa, dois pontos na segunda tentativa e apenas 1 ponto na terceira tentativa. O escore total é igual à soma dos pontos obtidos em cada problema, variando entre 0 e 36 pontos. Os dois problemas iniciais podem ser resolvidos com 2

movimentos, o terceiro e quarto com 3 movimentos. Do quinto ao oitavo problema a solução pode ser encontrada com o mínimo de 4 movimentos e os quatro últimos problemas são resolvidos com 5 movimentos. O sistema de correção descrito por Portella et al. (2003), mesmo utilizando os 12 problemas da versão descrita por Krikorian et al. (1994) não adota as três tentativas para cada problema. Nesse sistema, a solução deve ser alcançada com o número mínimo de movimentos em uma única tentativa. A pontuação de cada problema é equivalente ao mínimo de ações possíveis para sua solução (ex.: 2 pontos para a solução correta no primeiro problema, 3 pontos para a solução correta no segundo problema, 4 pontos para a solução correta no quinto problema e 5 pontos para a solução do nono problema). O escore total nesse sistema de correção pode variar de 0 a 46 pontos.

Teste de Stroop

Este teste é composto por duas tarefas, uma de leitura e outra de nomeação de cor. Em ambas, os estímulos são nomes de cor impressos em cor incongruente. A tarefa de leitura de palavras dá uma indicação da fluência de leitura, e serve para estabelecer um ponto de comparação para a eficácia da performance relativamente à tarefa de nomeação de cor. O fato de haver uma incongruência entre o nome da palavra e a cor da tinta provoca um efeito de interferência na nomeação de cor. Esta interferência é o efeito de Stroop-Cor. Testes inspirados pelo efeito de Stroop são muito usados em neuropsicologia para medir o controle executivo e a concentração, ou para fazer o rastreio da disfunção cognitiva. O SNP serve para examinar estes aspectos do funcionamento cognitivo e pode constituir um elemento útil para o rastreio de disfunção cognitiva associada a lesão cerebral. O formato do teste é análogo ao Stroop Neuropsychological Screening Test [Trenerry, M.R., Crosson, B., Deboe, J. Leber, W.

R. (1995). Tampa: Psychological Assessment Resources]. Para que os resultados do teste sejam válidos, deve assegurar-se de que a pessoa reconhece as cores e as nomeia sem hesitação. É também importante averiguar qual o seu grau de educação, pois este afeta a rapidez e fluência de leitura. A tarefa Nomeação de Cor pode conduzir a alguma frustração se as pessoas tomam consciência de que não conseguem evitar cometer erros, como dizer o nome da palavra em vez da respectiva cor. Por isso, é importante que no fim da sessão o psicólogo explique que um certo grau de interferência é inevitável.

Electroencefalografia Quantitativa (EEGq)

Aquisição de dados eletroencefalográficos

A sala utilizada para captação do sinal eletroencefalográfico será preparada para isolamento de som e, durante a aquisição dos dados, as luzes da sala serão reduzidas. Os sujeitos sentaram confortavelmente em uma cadeira com suporte para os braços, no intuito de minimizar artefatos musculares. Para a captação do sinal eletroencefalográfico será adquirido o aparelho Braintech 3000 (EMSA) de 20 canais que utiliza uma placa conversora analógica-digital (A/D) com resolução de 12 bits. O sinal eletrofisiológico sofreu filtragem analógica entre 0,01 Hz (passa-altas) e 100 Hz (passa-baixas), sendo amostrado a uma taxa de 200 Hz. Será desenvolvido um software de aquisição ERP Acquisition (na linguagem DELPHI 5.0), configurado com filtragem digital Notch de 60 Hz e ainda filtros passa-altas em 0,1 Hz e passa-baixas em 80 Hz (Butterworth de ordem 2). Serão distribuídos 19 eletrodos monopolares ao longo do escalpo nas áreas frontal, temporal, parietal e occipital, segundo o sistema 10/20 (Jasper, 1958), e um eletrodo em cada orelha (lóbulo). Os eletrodos serão montados em uma touca de nylon (ElectroCap Inc., Fairfax, VA) com o sistema 10-20 prefixado. O

sistema 10-20 refere-se a um padrão de colocação de eletrodos estabelecido internacionalmente, que utiliza marcas anatômicas para demarcar a colocação e a distância entre eletrodos. Três referências serão usadas: násion, ínion e as orelhas (pontos auriculares). Mede-se a distância entre o násion e o ínion com uma fita métrica (medida ântero-posterior). Em 10% da distância acima do násion coloca-se o eletrodo FPz ou Terra. A partir deste primeiro ponto, a 20% de distância entre si, determinam-se os pontos de colocação dos demais eletrodos centrais. Mede-se também a distância entre os pontos auriculares (medida longitudinal). A partir do ponto auricular A1, em 10% da medida total, encontra-se o primeiro eletrodo, e os demais em 20% da distância. A touca será colocada e ajustada individualmente em cada participante, obedecendo à circunferência da cabeça de cada indivíduo (toucas de tamanhos variados). Os lóbulos das orelhas serão usados como referência (biauricular). Serão verificados, a priori, os níveis de impedância de cada eletrodo. Tais valores deverão estar entre 5-10 Kohms (Ω) e ser mantidos nestes padrões. O sinal eletroencefalográfico apresentará amplitude pico a pico menor que 100 μ V. O amplificador foi de 22.000. A atividade elétrica ocular será estimada com a colocação de dois eletrodos de 9 mm de diâmetro montados de forma bipolar. Os eletrodos foram posicionados, respectivamente, acima e abaixo da órbita do olho direito para registrar movimentos oculares verticais e, no canto externo do mesmo, para registrar movimentos oculares horizontais. Artefatos visuais serão inspecionados, a priori, com um programa de visualização dos dados usando MATLAB 5.3.

Potencial Evento Relacionado Visual (PERV)

A tarefa consiste na apresentação de imagens visuais. Os estímulos visuais serão apresentados em um monitor 22'' tela plana Samsung pelo software de aquisição do

PERV, que foi desenvolvido em DELPHI 5.0, no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensório-Motora, para a realização do projeto. Para eliciar o P300, os sujeitos serão submetidos ao paradigma oddball. Neste, dois estímulos são apresentados aleatoriamente, sendo que um deles aparecerá com pouca frequência. Os sujeitos serão orientados a discriminar o alvo (pouco frequente) dos estímulos não-alvo ou padrão (frequente). O alvo será representado por um quadrado e o não-alvo por um círculo. Os participantes serão instruídos a manterem a atenção constante na tela e a responderem o mais rápido possível no momento de aparição do alvo. A resposta dos indivíduos se dará através do pressionamento do botão anterior de um joystick (Modelo Quick Shot-Crystal CS4281) conectado à porta de jogos da placa de som e afixado em um suporte na extremidade do braço da cadeira a fim de evitar instabilidade da mão. O joystick será usado para mensurar o tempo de reação dos indivíduos em cada trilha. Embora o tempo de reação seja independente do Potencial Evocado Endógeno, esta medida será necessária para verificar o nível de alerta dos sujeitos durante a tarefa.

Análise Estatística

Os resultados serão representados através da média e desvio-padrão. Conseqüentemente, uma Anova-2way será implementada para observar a interação entre momento (pré e pós uso do Levetiracetam ou do placebo) e condição (placebo ou Levetiracetam 500 mg). Os dados serão analisados no pacote estatístico SPSS v.16 ($p < 0,050$).

Capítulo III

ESTUDOS

Serão apresentados abaixo 02 artigos que foram desenvolvidos durante o programa de mestrado. Os artigos possuem sua forma tradicional: introdução, metodologia, resultados, discussão e conclusão.

Artigo I – Influência do Levetiracetam no Desempenho Cognitivo em Indivíduos

Saudáveis: Abordagem Neuropsicológica, Comportamental e Eletrofisiológica

Objetivo: O presente estudo procurou analisar a influência do Levetiracetam (LEV) no desempenho cognitivo, identificando as alterações produzidas pela LEV no tempo de reação, na avaliação neuropsicológica da atenção e memória e na potência absoluta de Teta na atividade frontal.

Métodos: Doze indivíduos saudáveis (5 homens e 7 mulheres, média de idade, 30,08 anos, desvio padrão, 4,71) foram recrutados para este estudo. Os testes neuropsicológicos: Trail Making Test (A e B), Digit Span (ordens numéricas diretas e indiretas/memória de trabalho); Stroop (controle inibitório da atenção); Torre de Londres (planejamento e tomada de decisão) e uma Eletroencefalografia quantitativa foram aplicados em 2 dias diferentes após e antes dos participantes ingerirem a cápsula de placebo ou 500 mg de LEV.

Resultados: Foi realizada uma ANOVA bidirecional para observar a interação entre as condições (placebo ou LEV 500 mg) e momentos (Pré e pós-ingestão de LEV ou placebo). Os dados foram analisados pelo pacote estatístico SPSS ($p < 0,05$). Para o parâmetro neuropsicológico, o teste Trail Making (A) foi o único teste que mostrou diferença significativa para a condição no tempo de execução da tarefa ($p = 0,026$). Quanto ao tempo de reação no parâmetro comportamental, uma interação significativa entre ambos os fatores ($P = 0,034$) foi identificada através de uma ANOVA de duas vias (condição versus momento). As medidas eletrofisiológicas mostraram interação para eletrodos: F7, F3 e FZ.

Conclusão: Os resultados mostraram que o LEV promove um importante aprimoramento cognitivo nas funções executivas.

Palavras-chave: Levetiracetam (LEV); Testes Neuropsicológicos; Tempo de reação; Eletroencefalografia Quatitativa (EEGq); Potência Absoluta de Teta.

INTRODUÇÃO

A melhoria das funções cognitivas e perceptivas é considerada uma das fronteiras do conhecimento. ¹⁾ A possibilidade de ampliar nossas capacidades de atenção, alerta, memória, percepção, integração da informação, decisão, planejamento e flexibilidade cognitiva é um objetivo de longo prazo para a neurociência. ²⁾ Os aprimoradores cognitivos nasceram de várias tentativas de auxiliar as funções cognitivas em pleno declínio devido a doenças específicas, tais como demência, transtorno de déficit de atenção e outros vários transtornos psiquiátricos. ^{3- 5)} Na tentativa de alcançar uma solução específica para certas doenças, a possibilidade de uma mudança significativa na eficiência cerebral foi vislumbrada através do uso de drogas que poderiam ajudar a restaurar ou melhorar funções cognitivas específicas. Desde então, vários medicamentos têm sido desenvolvidos para melhorar ou expandir os aspectos cognitivos. ⁶⁾

Entre os estimuladores cognitivos, podemos encontrar psicoestimulantes (Metilfenidato e Anfetaminas), promotores de vigília (Modafinil) e ativadores de glutamato (Ampakinas). Considerando isso, o Metilfenidato é um forte inibidor da reabsorção de dopamina e noradrenalina. Por sua vez, além de inibir as proteínas transportadoras de dopamina (reabsorção), as de anfetaminas também atuam sobre a norepinefrina existente nas células nervosas, bloqueando assim sua reabsorção e aumentando a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica. ⁷⁾ Portanto, o modafinil também parece estar envolvido na reabsorção de transportadores de dopamina, causando um aumento substancial no nível de dopamina extracelular e na concentração sináptica. ⁸⁾ E, finalmente, existem ativadores de glutamato, como a

ampakina, que é um modulador alostérico positivo de receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA).

Neste experimento, utilizamos Levetiracetam (LEV) (S-enantiômero da 5- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida) para testar a hipótese de seus efeitos associados à melhora da cognição.¹¹⁾ O LEV tem um resultado extremamente positivo em quadros epilépticos, atuando como um anticonvulsivo. Ao contrário dos estimuladores cognitivos apresentados anteriormente, o LEV liga-se a glicoproteína da vesícula sináptica (SV2A) e também inibe os canais de cálcio pré-sinápticos, reduzindo a liberação do neurotransmissor, atuando como neuromodulador, evitando assim a condução do impulso nervoso na fenda sináptica. Existem poucos estudos demonstrando a eficácia do LEV em pacientes epilépticos (crianças e adultos), e sabemos que um número ainda menor de experimentos envolvendo os efeitos do LEV em indivíduos saudáveis.^{12,13)} Dada a sensibilidade das medidas, os parâmetros neuropsicológicos podem ter grande dificuldade na identificação dos efeitos do LEV quando comparada à condição de placebo, especialmente em indivíduos saudáveis.

Portanto, a eletroencefalografia quantitativa (qEEG) tem sido empregada como uma ferramenta útil para examinar possíveis alterações eletrofisiológicas, em particular, o aspecto físico-químico das interações sujeito/medicamento em vários experimentos.^{14,15)} Além da grande sensibilidade da medida para detectar supostas alterações, é possível identificar aspectos da função e regulação cerebral através da presença ou ausência de uma determinada atividade (frequência) nas áreas pré-frontal e frontal do córtex cerebral usando a EEGq. Essas são regiões críticas para funções executivas e vários resultados demonstram que Teta está envolvida em uma ampla gama de funções executivas, tais como atenção sustentada, memória de trabalho, memória

episódica e semântica e aspectos espaciais relacionados à navegação e a capacidade de imaginar objetos ou ações.^{16,17)} É por isso que observamos o comportamento da potência teta absoluta (4 a 8 Hz). Na tentativa de elucidar os efeitos do LEV em uma população de indivíduos saudáveis como amplificador cognitivo, este estudo tem como objetivo analisar as supostas mudanças comportamentais (tempo de reação), neuropsicológicas (atenção, memória de trabalho, planejamento e tomada de decisão) e alterações eletrofisiológicas (potência de teta absoluta) na região frontal.

METODOLOGIA

Amostra

Foram recrutados 12 voluntários saudáveis (05 homens e 07 mulheres; com idade média = 30,08, DP = 4,71). Todos os indivíduos eram destros e tinham visão normal ou corrigida ao normal. Os critérios de inclusão foram a ausência de deficiência mental ou física e sem histórico de uso de substâncias psicoativas ou psicotrópicas (como confirmado pela anamnese e exame clínico). Foi aplicado um questionário para verificar se os participantes se encaixavam nos critérios de inclusão. Os indivíduos não foram incluídos se tivessem menos de 8 horas de sono antes do experimento e / ou tivessem usado cafeína nas 48 horas antes do experimento. Todos os indivíduos foram informados sobre todo o protocolo experimental e assinaram um termo de consentimento antes de participar do estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CAAE:16342213.4.0000.5263) de acordo com a Declaração de Helsinki (1964).

Aquisição dos dados Eletroencefalográficos

Para a captação do sinal eletroencefalográfico foi utilizado o aparelho Braintech 3000 (EMSA) de 20 canais que utiliza uma placa conversora analógica-digital (A/D) com resolução de 12 bits, configurado com filtragem digital Notch de 60 Hz e ainda filtros passa-altas em 0,3 Hz e passa-baixas em 25 Hz (Butterworth de ordem 2). Em uma touca de *laycra* foram montados 21 eletrodos (ElectroCap Inc., Fairfax, VA) pré-fixados de acordo com o sistema internacional 10-20 de colocação de eletrodos sob o escalpo nas reas frontal, temporal, parietal e occipital. Além disso, 2 eletrodos foram posicionados nos lóbulos das orelhas e utilizados como referência, produzindo 20 derivações mono-polares (usando Fpz como eletrodo de terra). A touca foi colocada e ajustada individualmente em cada participante, obedecendo à circunferência da cabeça de cada indivíduo (toucas de tamanhos variados). Foram verificados, a priori, os níveis de impedância de cada eletrodo, abaixo de 5 Kohms (Ω). A atividade elétrica ocular foi estimada com a colocação de dois eletrodos de 9 mm de diâmetro montados de forma bipolar. Os eletrodos foram posicionados, respectivamente, acima e abaixo da órbita do olho direito para registrar movimentos oculares verticais e, no canto externo do mesmo, para registrar movimentos oculares horizontais. Artefatos visuais foram inspecionados, a priori, com um programa de visualização dos dados usando MATLAB 5.3 (The Mathworks, Inc.).

Processamento dos dados Eletroencefalográficos

Os sinais eletroencefalográficos coletados durante o experimento foram processados utilizando métodos desenvolvidos pelo Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorimotora do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal

do Rio de Janeiro em ambiente Matlab 5.3®. A inspeção visual e a Análise de Componentes Independentes (ICA) foram aplicadas para quantificar dados sem referência, removendo possíveis fontes de artefatos induzidos pela tarefa. Dados de eletrodos individuais exibindo perda de contato com o couro cabeludo ou impedâncias elevadas ($> 5 \text{ k}\Omega$) foram excluídos como dados que apresentaram artefato de movimento excessivo ($\pm 100 \mu\text{V}$). A Análise de Componentes Independentes foi então aplicada para identificar e remover quaisquer artefatos que permanecessem após a inspeção visual inicial. 'ICA' é um algoritmo de maximização de informação que deriva filtros espaciais pela separação através de fonte cega dos sinais de EEG em componentes temporalmente independentes e espacialmente fixos. Componentes independentes assemelhando-se a um piscar de olhos ou artefato muscular foram removidos, e os demais componentes foram, então, projetados de volta sobre os eletrodos no couro cabeludo através da multiplicação dos dados de entrada pela matriz inversa dos coeficientes do filtro espacial derivado da 'ICA' usando os procedimentos estabelecidos. Os dados filtrados na 'ICA' foram então reinspecionados por artefatos residuais usando-se os critérios de rejeição descritos acima.

Desenho Experimental

O experimento foi randomizado e duplo-cego, aplicado em dois dias diferentes com intervalo de pelo menos uma semana: um dia ingerido 1 cápsula de gelatina com 500 mg de amido (placebo) e um dia ingerido 1 cápsula de gelatina com 500 mg de Levetiracetam. Todos os indivíduos deveriam estar familiarizados com as tarefas experimentais. Os procedimentos foram padronizados na seguinte sequência: aplicação de testes neuropsicológicos, tempo de reação e a captação do EEG em repouso. Após

esta primeira fase de medidas, os participantes fizeram a ingestão da cápsula de placebo ou do Levetiracetam 500 mg dependendo da randomização. Somente após 02 horas depois da ingestão foram repetidas as mesmas medidas anteriores, ou seja, aplicação de testes neuropsicológicos, tempo de reação e um outro EEG repouso foi captado, caracterizando as fases ‘pré’ e ‘pós’ ingesta.

Variáveis Dependentes: *Testes Neuropsicológicos, Parâmetros Comportamentais (Tempo de Reação) e Neurofisiológicos (Potência Absoluta de Teta).*

Foram aplicados aos indivíduos os seguintes testes neuropsicológicos: Teste de Trilhas (A e B), Digit Span (ordens direta e indireta/memória operacional), Teste de Stroop (controle inibitório da atenção) e Torre de Londres (planejamento e tomada de decisão). Esta bateria neuropsicológica foi aplicada em estudos semelhantes que utilizaram diferentes drogas que também agiram sobre a cognição.¹⁹⁻²¹⁾ Outros estudos usaram testes neuropsicológicos semelhantes para medir tais funções executivas.^{22,}²³⁾Foi utilizado um software desenvolvido em nosso próprio laboratório (DELPHI 5.0) para mensurar o tempo de reação. Os participantes tinham que escolher um quadrado (25% do total das formas), entre vários círculos, identificando como tempo de reação de escolha. Em relação à medida Eletroencefalográfica, usamos a Potência Absoluta de Teta para examinar a variação de energia entre as condições Placebo e Levetiracetam.

Região Cortical e Frequência do EEG

No presente estudo escolhemos como análise inicial a região frontal, em função de sua forte ligação com as funções executivas. Em especial, processos de atenção, planejamento e memória de curto-prazo. Utilizamos a faixa de frequência teta em

função de seus correlatos com processos de atenção e memória de trabalho. Em geral, buscamos discutir theta como tendo um comportamento semelhante ao alfa. Em outras palavras, a maior presença de theta, de alguma forma, mostra inibição desta região cortical.²⁴⁾

Análise Estatística

Os resultados foram representados através da média e desvio-padrão. Conseqüentemente, uma Anova-2way foi implementada para observar a interação entre condições (placebo ou Levetiracetam 500 mg) e momentos (pré e pós uso do Levetiracetam ou do placebo). No intuito de explorar a interação, um Teste-t pareado foi utilizado para compara os momentos (pré vs. Pós) entre cada condição O critério de significância para todas as análises foi ($p \leq 0.05$).

Para observar os dois fatores independentes: condição (Levetiracetam e Placebo) e momento (antes e após ingestão de drogas). Para os eletrodos nos quais encontramos interação entre fatores, foi aplicado um Teste-t pareado, para examinar as possíveis diferenças. Cada eletrodo foi visto separado, exatamente para evitar o erro Tipo I.

RESULTADOS

O presente estudo examinou os efeitos neuropsicológicos, comportamentais e eletrofisiológicos em indivíduos que ingeriram o fármaco LEV. Até a presente data, esta substância tem sido utilizada em medicamentos para doentes com epilepsia. Nesta seção, descreveremos os achados de acordo com três parâmetros: i) neuropsicológicos, ii) comportamentais, e iii) eletrofisiológicos.

Parâmetros neuropsicológicos e comportamentais

A fim de examinar as supostas alterações neuropsicológicas devido ao uso de LEV, foi realizada uma ANOVA bidirecional. Especificamente, foram observadas duas variáveis independentes: condição (placebo ou LEV) e momento (pré e pós-ingestão do LEV ou placebo). Assim, os resultados não mostraram nenhuma interação ou efeito principal usando os seguintes testes: Trail Making Test (B), Digit Span, Teste de Stroop e Torre de Londres. Em particular, o Trail Making Test (A) foi o único teste que mostrou diferença significativa. Um efeito principal para a condição foi encontrado no tempo de execução da tarefa ($F = 5.322$; $p = 0.026$), e um efeito principal para o momento foi encontrado no número de erros cometidos durante o teste ($F = 5.851$; $p = 0.020$). O tempo de reação também foi analisado por ANOVA bidirecional (condição versus momento), e foi encontrado um efeito principal para a condição ($F = 9,292$; $p = 0,002$) (Tabela 1).

Parâmetro Eletrofisiológico (EEGq)

Primeiramente, são apresentados os resultados da interação (condição versus momento), seguidos dos efeitos principais. Analisamos os seguintes eletrodos: FP1, FP2, F3, FZ, F4, F7 e F8. Observamos uma interação significativa para os seguintes eletrodos: F7 ($F = 33,360$, $p = 0,001$, Figura 1A) e F3 ($F = 5,475$, $p = 0,019$, Fig. 2A). Um efeito principal para a condição também foi encontrado para os seguintes eletrodos: FP1 ($F = 4,246$, $p = 0,039$, Figura 3A), FP2 ($F = 3,909$, $p = 0,048$, Figura 3B), F8 ($F =$

4,753, $p = 0,029$, Figura. 1B), Fz ($F = 4,913$, $p = 0,027$) e F4 ($F = 15,269$, $p = 0,000$, Figura. 2C). Finalmente, alterações significativas para o efeito principal para momento foram mostradas nos seguintes eletrodos: FP2 ($F = 10.317$, $p = 0.001$, Figura. 3C) e F4 ($F = 6.482$, $p = 0.011$, Figura. 2D).

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo, investigar as alterações comportamentais, neuropsicológicas e eletrocorticais produzidas pelo LEV na tentativa de explorar seus efeitos como um neuroaprimador.^{25,26)} Em particular, identificar as alterações produzidas no tempo de reação, alterações neuropsicológicas da atenção e memória, e finalmente, analisar supostas mudanças eletroencefalográficas (EEGq) na potência absoluta de Teta na atividade do córtex frontal.^{27,28)} Para examinar os efeitos do LEV nas funções executivas, uma análise de variância com 2 caminhos foi implementada. Especificamente, foram observadas duas variáveis independentes: condição (placebo ou droga) e momento (antes e após a ingestão da droga ou placebo). A presente discussão foi dividida em dois aspectos distintos: i) efeitos do LEV nas funções executivas e aspectos comportamentais; ii) efeitos do LEV nos parâmetros eletrofisiológicos.

Funções Executivas (Avaliação Neuropsicológica)

A avaliação neuropsicológica consistiu de 04 testes neuropsicológicos: Teste de Trilhas (A e B) (atenção), Digit Span (memória operacional), Teste de Stroop (controle inibitório da atenção) e Torre de Londres (planejamento e tomada de decisão).^{29,30)} Nossos dados apontaram para uma alteração no Teste de Trilha (A), tanto para tempo

quanto para erro produzido pelos participantes. Esta diferença foi observada entre as condições placebo e levetiracetam. Em especial, houve uma redução no tempo de execução da tarefa quando o indivíduo estava sob o efeito do LEV. Em contrapartida, houve um efeito principal para momento (Pré e Pós). Ou seja, na comparação entre o pré e o pós-momento independente do tratamento foi visto um aumento do erro. O teste de Trilha (A) é com certeza o mais simples de execução entre os testes de trilha (A e B). Já que o sujeito deve seguir uma sequência numérica progressiva ligando pontos (distribuído randomicamente em uma folha A4 a partir de certo número inicial. Em nosso caso, ao sujeito era sempre apresentado na mesma ordem numérica iniciando com o número 1. O teste de trilha objetiva avaliar os mecanismos de atenção, apesar de existir um pequeno atributo envolvendo memória de trabalho (operacional).^{31,32)} Como, por exemplo, o participante necessita se lembrar do número anterior durante o teste. Nosso primeiro achado em relação ao tempo no Teste de Trilha-A entre condições (Placebo vs. LEV) sugere que a droga produziu um efeito benéfico nos mecanismos de atenção e rastreamento durante a execução. Em particular, este achado suporta a hipótese de que tarefas que envolvam atenção sustentada podem ser moduladas positivamente pelo LEV.³³⁻³⁵⁾ Até o presente, poucos estudos tentaram excluir os fatores confundidores dos efeitos do LEV em sujeitos saudáveis. Ou seja, os efeitos positivos do LEV vêm sendo associados a estados patológicos, tanto psiquiátricos quanto neurológicos ou até mesmo em traumatismos diversos.^{36,37)} Desta forma, nosso estudo tenta isolar os fatores que mascarariam os efeitos do LEV por si.

Outro achado que foi bastante relevante em nosso experimento foi a diminuição do tempo de reação na condição LEV. O tempo de reação de uma forma global expressa o ciclo de processamento que leva em consideração pelo menos três estágios no

processo como um todo (captação do estímulo inicial, escolha da melhor opção e ação motora final). Nossos dados demonstram uma diminuição de quase 15 milésimos (ms) entre a condição placebo e o LEV. Esses dados apontam claramente para uma modulação do LEV no ciclo de tomada de decisão em indivíduos saudáveis.

Associado a este achado está o fato de que poucos estudos analisaram o comportamento do tempo de reação e o uso do LEV em sujeitos sadios. Nenhum estudo foi encontrado sobre LEV combinado com tempo de reação em voluntários sadios. O tempo de reação simples foi examinado em um experimento com epiléticos, os pesquisadores não detectaram diferença entre antes e depois do uso do LEV.^{14,38} Diferentemente, em nosso experimento usamos um tempo de reação de reconhecimento, dois estímulos distintos (ex., quadrado ou bola), paradigma similar usado para potenciais cognitivos (ex., “odd-ball”).³⁹⁻⁴¹ Talvez o tempo de reação de reconhecimento seja uma medida mais sensível para detectar supostas alterações produzidas pelo LEV, já que envolve a inibição do ato motor nos estímulos não-alvos (ex., bola). O aumento da complexidade da tarefa com o uso do tempo de reação de reconhecimento gera uma dificuldade maior para sua execução, e desta forma, expõe as supostas alterações cognitivas produzidas pelo LEV no processamento da informação.^{42,43}

Efeitos do Levetiracetam no Parâmetro Eletrofisiológico (Potência Absoluta de Teta)

A discussão dos dados eletrofisiológicos acompanhará a mesma sequência da seção de resultados. Será discutida a região frontal, a partir das derivações mais anteriores até aquelas posicionadas um pouco antes da região central (FP1, FP2, F7, F8,

F3, Fz e F4). Reconhecemos à complexidade do encéfalo, em especial, as diversas regiões cerebrais que fazem parte somente do córtex e suas comunicações múltiplas em frequências variadas. Muito embora esta complexidade seja reconhecida, inicialmente, analisaremos a região frontal associada a funções executivas de alta hierarquia,⁴⁴⁻⁴⁶⁾ e a frequência de teta por sua relação com processos atencionais, memória operacional e aspectos visuo-espaciais.⁴⁷⁻⁴⁹⁾

Cortex Frontopolar (Cortex Prefrontal Anterior)

A região anterior do córtex cerebral, também conhecida, como córtex frontopolar (área 10 de Brodmann) tem sido associada a funções executivas extremamente complexas.⁵²⁻⁵⁴⁾ Os dados eletrofisiológicos para o par de eletrodos (FP1 e FP2) localizados na região anterior do córtex pré-frontal apresentaram um padrão similar para o efeito principal condição. Foi observada uma diminuição de potência de teta entre a condição placebo e Leve. Neste caso, ambos os hemisférios tiveram um comportamento bastante parecido. No entanto, o eletrodo FP2 além da diferença para condição apresentou também um efeito principal para momento, antes e depois da substância (placebo ou Leve). Para o efeito principal condição (placebo vs Leve), a diminuição de teta entre a condição placebo e Leve pode dar suporte a ideia de uma maior eficiência da região anterior córtex. A diminuição de teta sugere que a dose usada de Leve (500 mg) produziu uma redução na quantidade de frequências lentas quando comparada ao controle. Essas diferenças poderiam representar uma melhora em algumas funções executivas, tais como: planejamento de ações, flexibilidade cognitiva, alteração de planos e decisões, e ainda, diferentes formas de armazenamento.^{55,56)}

No que diz respeito ao efeito principal para momento (FP2), existem singularidades entre os hemisférios, em particular, o córtex frontopolar direito como descrito em estudos prévios participa de processos cognitivos diferenciados, entre eles a memória prospectiva e a de trabalho.⁵⁷⁾ Em especial, a memória prospectiva vai considerar a idealização de ações futuras, ou seja, lembrar-se de algo que vai acontecer no futuro. Este aumento de teta pode indicar momentaneamente uma supressão do hemisfério frontopolar direito para dar vazão ao hemisfério esquerdo mais especializado em aspectos mais analíticos. Nossos dados sugerem que o surgimento de theta na região do córtex frontopolar funcionaria como um mecanismo de controle inibitório específico. Esse mecanismo inibitório não é novo já foi visto anteriormente em outros estudos.^{58,59)} Esse controle inibitório pode parcialmente explicar nossos achados em relação ao tempo de reação. O aumento de theta na região frontopolar pode contribuir para a seleção de respostas, e dessa forma, produzir uma queda no tempo de escolha, aspecto perceptivo, produzindo uma eficiência maior na tomada de decisão.^{60,61)}

Giro Inferior Pré-Frontal (GIPF): Esquerdo e Direito - 47 (F7) vs 45 (F8)

Tradicionalmente, atribui-se ao Giro Pré-Frontal Inferior (GPFI) uma função amplamente associada a aspectos relacionados à linguagem e a semântica.⁶²⁻⁶⁴⁾ Esta visão além de não retratar por completo a complexidade do GPFI, valoriza uma abordagem bastante localizacionista sobre as estruturas neuroanatômicas. Nossos resultados apontam para um quadro bastante diferente, e uma suposta participação do GPFI em funções executivas de fundo, que vão além da visão clássica com foco em questões da linguagem. Na região esquerda do GPFI (F7) observamos uma interação entre condição (Placebo x Leve) e momento (antes e depois da ingesta do placebo ou do Leve). Uma inspeção detalhada da interação demonstrou que tal diferença encontra-se

na condição Leve. Foi visto um aumento da potência de teta após o efeito agudo do uso do Leve.

Diferentemente da região frontopolar (área 10 de Brodmann) o achado presente sugere que o GPFI responde de uma forma oposta aos efeitos do Leve, sugerindo uma funcionalidade diferenciada da região pré-frontal esquerda. Os achados de F8 apontam para uma diminuição de potência em theta entre a condição placebo e Leve. Em particular, a diminuição de theta demonstra claramente um aumento de atividade na região direita. O GPFI direito também tem atribuições relacionadas memória operacional, episódica, de reconhecimento e aspectos visuo-espaciais.^{65,66)} Estudos com pacientes depressivos apresentam um aumento de ativação no GPFI direito visto através de ressonância funcional magnética em uma tarefa de reconhecimento.^{67,68)} Esses achados sugerem que o Leve pode atuar de forma mais específica em outras formas de memória, e a região direita do GPFI pode distinguir aspectos diferenciados na recuperação da informação.

Córtex Frontal Anterior (CFA) (Área 8 de Brodmann) - 8 (F3) / 8L (FZ)/ 8(F4):

A área 8 de Brodmann também conhecida como Campo Visual Frontal (CVF) tem uma participação bastante relevante e complexa em diversas funções executivas,^{69,70)} em especial, memória de trabalho, recuperação de dados, planejamento, moduladora no controle de comportamentos inibitórios, atenção visuo-motora e aprendizagem motora, aspectos proprioceptivos e habilidade para realização de cálculos.⁷¹⁾ Dividimos os resultados da Área 8 de Brodmann em setores distintos: esquerdo (F3), central (FZ) e direito (F4). Detectamos um comportamento diferenciado em cada uma destas áreas. O eletrodo (F3) apresentou uma interação significativa entre

condição e momento. Uma investigação cuidadosa da interação demonstrou uma diferença na condição Leve entre os momentos. Similar ao comportamento do eletrodo F7 (hemisfério esquerdo) também apresentou um aumento significativo da potência absoluta de teta após o pico de ação do Leve. Este aumento de teta pode sugerir uma inibição da região esquerda (F7), dando vazão ao surgimento da região direita (F4). Diferentemente de F3, o eletrodo F4 apresentou um efeito principal para condição, ou seja, houve uma redução de potência na condição Leve quando comparada ao placebo. Esta diminuição de potência sugere uma forma de eficiência neural. Esta relação de desativação e ativação entre os hemisférios pode expressar uma melhora na capacidade de comunicação e funcionalidade entre hemisférios produzidos pelo Leve. A supressão desta região já foi vista em estudos anteriores da década de 80⁷¹⁻⁷³⁾ mesmo que em circunstâncias diferenciadas. Processos de automatismo, treinamento e repetição contínua podem gerar esta mesma forma eficiência similar aos efeitos do Leve.⁷⁴⁻⁷⁸⁾ Nossos dados também sugerem a noção de que existe certa distinção de funções que foi evidenciada pelo uso do Leve. O CFA esquerdo segundo nossos dados parece ter uma íntima associação com processos inibitórios já descritos em estudos anteriores.^{79,80)} Isto é visto através do aumento de teta após a ingestão do Leve, este controle inibitório sugere um provável mecanismo de aumento de eficiência nesta região. Em contrapartida, CFA direito parece estar mais associado a aspectos visuo-espaciais e motoras. Talvez essa a relação entre os dois hemisférios possa explicar em parte a diferença significativa vista no tempo de reação.

CONCLUSÃO

O presente estudo procurou responder a uma única questão, se o LEV poderia ser usado como um ampliador cognitivo em indivíduos saudáveis em uma dose única. Examinando as alterações neuropsicológicas (atenção, memória operacional, planejamento e tomada de decisão), comportamentais (Tempo de Reação) e eletrocorticais (Potência Absoluta de Teta) na região frontal, os resultados dão suporte a noção que o LEV promove um neuroaprimoramento cognitivo nas funções executivas. E ainda, nossos dados conseguem avançar um pouco mais nos supostos mecanismos de controle, por exemplo, inibitório e excitatório, exercido pela faixa de frequência teta. Especificamente, através da EEGq conseguimos visualizar e acessar tais mecanismos de controle e como eles atuam em áreas corticais frontais distintas. Embora este estudo tenha mostrado resultados interessantes, algumas limitações podem ser evidenciadas: i) apenas observamos o efeito agudo da LEV, ou seja, uma dose única. Não observamos o efeito de LEV em um período prolongado de tempo; ii) Inicialmente, limitamos nosso foco a apenas a potência absoluta de Teta, deixando assim outras variáveis e frequências para futuras análises: coerência, assimetria e potência relativa em outras áreas corticais e frequências diferentes, tais como alfa, beta e gama; iii) nossos achados neuropsicológicos foram discretos e afirmações sobre o uso de LEV como um potenciador deve ser mais moderada.

REFERÊNCIAS

1. Demeter E, Sarter M. *Leveraging the cortical cholinergic system to enhance attention. Neuropharmacology 2013;64: 294-304.*
2. Tricco AC, Vandervaart S, Soobiah C, Lillie E, Perrier L, Chen MH, *et al.* *Efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev 2012;1:31.*
3. Bharadwaj PR, Bates KA, Porter T, Teimouri E, Perry G, Steele JW, *et al.* *Latrepirdine: molecular mechanisms underlying potential therapeutic roles in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. Transl Psychiatry 2013;3:e332.*
4. Hyun J, Baik MJ, Kang UG. *Effects of psychotropic drugs on quantitative EEG among patients with schizophrenia-spectrum disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci 2011; 9:78-85.*
5. Wix-Ramos R, Moreno X, Capote E, González G, Uribe E, Eblen-Zajjur A. *Drug treated schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder patients evaluated by qEEG absolute spectral power and mean frequency analysis. Clin Psychopharmacol Neurosci 2014;12:48-53.*
6. Wood S, Sage JR, Shuman T, Anagnostaras SG. *Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation. Pharmacol Rev 2013;66:193-221.*
7. Sadasivan S, Pond BB, Pani AK, Qu C, Jiao Y, Smeyne RJ. *Methylphenidate exposure induces dopamine neuron loss and activation of microglia in the basal ganglia of mice. PLoS One 2012;7:e33693.*
8. Stip E, Chouinard S, Boulay LJ. *On the trail of a cognitive enhancer for the*

- treatment of schizophrenia. Prog Neuro- psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:219-232.
9. Weeks AM, Harms JE, Partin KM, Benveniste M. *Functional insight into development of positive allosteric modulators of AMPA receptors. Neuropharmacology* 2014; 85:57-66.
10. Lynch G, Cox CD, Gall CM. *Pharmacological enhancement of memory or cognition in normal subjects. FrontSyst Neurosci* 2014;8:90.
11. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, Speck CL, Jones LR, Stark CE, *et al.* *Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. Neuron* 2012;74:467-474.
12. Stockis A, Sargentini-Maier ML, Otoul C, Connor A, Wilding I, Wray H. *Assessment of levetiracetam bioavailability from targeted sites in the human intestine using remotely activated capsules and gamma scintigraphy: Open-label, single-dose, randomized, four-way crossover study in healthy male volunteers. Clin Ther* 2010;32:1813- 1821.
13. Mittapalli GK, Roberts E. *Structure activity relationships of novel antiepileptic drugs. Curr Med Chem* 2014;21:722-754.
14. Lin CC, Ju MS, Chen CW, Hwang JC, Tsai JJ. *Effects of levetiracetam on μ rhythm in persons with epilepsy. J Clin Neurosci* 2013;20:686-691.
15. Başar E, Güntekin B. *A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment. Int J Psychophysiol* 2012;86:25-38.
16. Farr OM, Zhang S, Hu S, Matuskey D, Abdelghany O, Malison RT, *et al.* *The effects of methylphenidate on resting-state striatal, thalamic and global functional connectivity in healthy adults. Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1177-1191.

17. Jensen O, Bonnefond M. *Prefrontal α - and β -band oscillations are involved in rule selection. Trends Cogn Sci 2013;17:10-12.*
18. Jasper H. *The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1958;10: 371-375.*
19. Perfetti B, Moissello C, Lanzafame S, Varanese S, Landsness EC, Onofri M, et al. *Attention modulation regulates both motor and non-motor performance: a high-density EEG study in Parkinson's disease. Arch Ital Biol 2010;148:279- 288.*
20. Davis CE, Hauf JD, Wu DQ, Everhart DE. *Brain function with complex decision making using electroencephalography. Int J Psychophysiol 2011;79:175-183.*
21. Davydov DM, Polunina AG. *Heroin abusers' performance on the Tower of London Test relates to the baseline EEG alpha2 mean frequency shifts. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:1143-1152.*
22. Helmstaedter C, Witt JA. *Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. Epilepsy Behav 2010;18:74-80.*
23. Park SP, Kwon OY. *Increased EEG current-source density in the high Beta frequency band induced by levetiracetam adjunctive therapy in refractory partial epilepsy. J Clin Neurol 2009;5:178-185.*
24. Smith ME, McEvoy LK, Gevins A. *Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition. Brain Res Cogn Brain Res 1999;7:389-404.*
25. Sanchez PE, Zhu L, Verret L, Vossel KA, Orr AG, Cirrito JR, et al. *Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109:E2895-E2903.*

26. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, et al. *Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. Clin Neurophysiol* 2012;123:883-891.
27. Putman P, Verkuil B, Arias-Garcia E, Pantazi I, vanSchie C. *EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention. Cogn Affect Behav Neurosci* 2014;14:782-791.
28. Roux F, Uhlhaas PJ. *Working memory and neural oscillations: α - γ versus θ - γ codes for distinct WM information? Trends Cogn Sci* 2014;18:16-25.
29. Perumparaichallai RK, Husk KL, Myles SM, Klonoff PS. *The relationship of neuropsychological variables to driving status following holistic neurorehabilitation. Front Neurol* 2014;5:56.
30. Yao X, Yu Q, Yang E, Ouyang H, Chen Y, Yang W, et al. *Executive dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy and its correlation with P300. Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94:521-524.
31. Nakahachi T, Ishii R, Iwase M, Canuet L, Takahashi H, Kurimoto R, et al. *Frontal cortex activation associated with speeded processing of visuospatial working memory revealed by multichannel near-infrared spectroscopy during Advanced Trail Making Test performance. Behav Brain Res* 2010;215:21-27.
32. Seo J, Kim YT, Song HJ, Lee HJ, Lee J, Jung TD, et al. *Stronger activation and deactivation in archery experts for differential cognitive strategy in visuospatial working memory processing. Behav Brain Res* 2012;229:185-193.
33. Koo DL, Hwang KJ, Kim D, Kim YJ, Kim JY, Shin W, et al. *Effects of levetiracetam monotherapy on the cognitive function of epilepsy patients. Eur*

- Neurol* 2013;70:88-94.
34. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, *et al*; EPIC Study. *Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EPIC Project)*. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:282-289.
35. Cumbo E, Ligori LD. *Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease*. *Epilepsy Behav* 2010;17:461-466.
36. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. *The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look*. *Int J Neurosci* 2014;124:627-634.
37. Hagemann A, May TW, Nieder E, Witte-Böhl K, Pohlmann-Eden B, Elger CE, *et al*. *Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy*. *Epilepsy Res* 2013;104:140-150.
38. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, Vanacore N, Romolo FS, Di Piero V, *et al*. *Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers*. *Ann Pharmacother* 2004;38:1816-1822.
39. Saenghong N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tongun T, Piyavhatkul N, Banchonglikitkul C, *et al*. *Zingiber officinale improves cognitive function of the middle-aged healthy women*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:383062.
40. Zhang Y, Lehmann M, Shobeiry A, Höfer D, Johannes S, Emrich HM, *et al*.

- Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenic patients: a preliminary single-trial ERP analysis. Pharmacopsychiatry 2009;42:129-134.*
41. Osinsky R, Walter H, Hewig J. *What is and what could have been: an ERP study on counterfactual comparisons. Psychophysiology 2014;51:773-781.*
42. Higgins GA, Breysse N, Undzys E, Derksen DR, Jeffrey M, Scott BW, et al. *Comparative study of five antiepileptic drugs on a translational cognitive measure in the rat: relationship to antiepileptic property. Psychopharmacology (Berl) 2010;207:513-527.*
43. Shannon HE, Love PL. *Effects of antiepileptic drugs on attention as assessed by a five-choice serial reaction time task in rats. Epilepsy Behav 2005;7:620-628.*
44. Morein-Zamir S, Dodds C, van Harteveld TJ, Schwarzkopf W, Sahakian B, Müller U, et al. *Hypoactivation in right inferior frontal cortex is specifically associated with motor response inhibition in adult ADHD. Hum Brain Mapp 2014; 35:5141-5152.*
45. Cardoso Cde O, Branco LD, Cotrena C, Kristensen CH, Schneider Bakos DD, Fonseca RP. *The impact of frontal and cerebellar lesions on decision making: evidence from the Iowa Gambling Task. Front Neurosci 2014;8:61.*
46. Gonzalez CL, Mills KJ, Genee I, Li F, Piquette N, Rosen N, et al. *Getting the right grasp on executive function. Front Psychol 2014;5:285.*
47. Griesmayr B, Berger B, Stelzig-Schoeler R, Aichhorn W, Bergmann J, Sauseng P. *EEG theta phase coupling during executive control of visual working memory investigated in individuals with schizophrenia and in healthy controls. Cogn Affect Behav Neurosci 2014;14:1340-1355.*
48. Wang JR, Hsieh S. *Neurofeedback training improves attention and working*

- memory performance. Clin Neurophysiol 2013;124:2406-2420.*
49. Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W. *The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. Curr Biol 2012;22:1314-1318.*
50. Brazier MA, Casby JU. *Cross-correlation and autocorrelation studies of electroencephalographic potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1952;4:201-211.*
51. Buyck I, Wiersma JR. *Task-related electroencephalographic deviances in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Neuropsychology 2014. InPress.*
52. Barban F, Carlesimo GA, Macaluso E, Caltagirone C, Costa A. *Functional interplay between stimulus-oriented and stimulus-independent attending during a prospective memory task. Neuropsychologia 2014;53:203-212.*
53. Dalwani MS, Tregellas JR, Andrews-Hanna JR, Mikulich-Gilbertson SK, Raymond KM, Banich MT, et al. *Default mode network activity in male adolescents with conduct and substance use disorder. Drug Alcohol Depend 2014;134: 242-250.*
54. Chiang TC, Liang KC, Chen JH, Hsieh CH, Huang YA. *Brain deactivation in the outperformance in bimodal tasks: an FMRI study. PLoS One 2013;8:e77408.*
55. Devi L, Ohno M. *Effects of levetiracetam, an antiepileptic drug, on memory impairments associated with aging and Alzheimer's disease in mice. Neurobiol Learn Mem 2013; 102:7-11.*
56. Taylor S, Heinrichs RJ, Janzen JM, Ehtisham A. *Levetiracetam is associated with improved cognitive outcome for patients with intracranial hemorrhage. Neurocrit Care 2011;15:80-84.*

57. Costa A, Oliveri M, Barban F, Bonni S, Koch G, Caltagirone C, et al. *The right frontopolar cortex is involved in visual-spatial prospective memory. PLoS One* 2013;8: e56039.
58. Schmajuk M, Liotti M, Busse L, Woldorff MG. *Electro-physiological activity underlying inhibitory control processes in normal adults. Neuropsychologia* 2006;44:384-395.
59. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E. *Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. Neuroimage* 2003;20:351-358.
60. Guitart-Masip M, Barnes GR, Horner A, Bauer M, Dolan RJ, Duzel E. *Synchronization of medial temporal lobe and prefrontal rhythms in human decision making. J Neurosci* 2013;33:442-451.
61. Remondes M, Wilson MA. *Cingulate-hippocampus coherence and trajectory coding in a sequential choice task. Neuron* 2013;80:1277-1289.
62. Belyk M, Brown S. *Perception of affective and linguistic prosody: an ALE meta-analysis of neuroimaging studies. Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9:1395-1403.
63. Zhuang J, Tyler LK, Randall B, Stamatakis EA, Marslen-Wilson WD. *Optimally efficient neural systems for processing spoken language. Cereb Cortex* 2014;24:908-918.
64. Fridriksson J, Hubbard HI, Hudspeth SG, Holland AL, Bonilha L, Fromm D, et al. *Speech entrainment enables patients with Broca's aphasia to produce fluent speech. Brain* 2012;135:3815-3829.
65. Hanslmayr S, Matuschek J, Fellner MC. *Entrainment of pre-frontal beta oscillations induces an endogenous echo and impairs memory formation. Curr*

Biol 2014;24:904-909.

66. Vartanian O, Bouak F, Caldwell JL, Cheung B, Cupchik G, Jobidon ME, *et al.* *The effects of a single night of sleep deprivation on fluency and prefrontal cortex function during divergent thinking.* *Front Hum Neurosci* 2014;8:214.
67. Dietsche B, Backes H, Stratmann M, Konrad C, Kircher T, Krug A. *Altered neural function during episodic memory encoding and retrieval in major depression.* *Hum Brain Mapp* 2014;35:4293-4302.
68. Thompson DG, Kesler SR, Sudheimer K, Mehta KM, Thompson LW, Marquett RM, *et al.* *fMRI activation during executive function predicts response to cognitive behavioral therapy in older, depressed adults.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:13-22.
69. Lanzilotto M, Perciavalle V, Lucchetti C. *A new field in monkey's frontal cortex: premotor ear-eye field (PEEF).* *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1434-1444.
70. Kerestes R, Ladouceur CD, Meda S, Nathan PJ, Blumberg HP, Maloney K, *et al.* *Abnormal prefrontal activity subserving attentional control of emotion in remitted depressed patients during a working memory task with emotional distracters.* *Psychol Med* 2012;42:29-40.
71. Brooks JO 3rd, Bearden CE, Hoblyn JC, Woodard SA, Ketter TA. *Prefrontal and paralimbic metabolic dysregulation related to sustained attention in euthymic older adults with bipolar disorder.* *Bipolar Disord* 2010;12:866-874.
72. Hatfield FM, Patterson KE. *Interpretation of spelling disorders in aphasia: impact of recent developments in cognitive psychology.* *Adv Neurol* 1984;42:183-192.
73. Frenkel-Toledo S, Bentin S, Perry A, Liebermann DG, Soroker N. *Dynamics of*

- the EEG power in the frequency and spatial domains during observation and execution of manual movements. Brain Res 2013;1509:43-57.*
74. van Driel J, Ridderinkhof KR, Cohen MX. *Not all errors are alike: theta and alpha EEG dynamics relate to differences in error-processing dynamics. J Neurosci 2012;32: 16795-16806.*
75. van Leeuwen S, Singer W, Melloni L. *Meditation increases the depth of information processing and improves the allocation of attention in space. Front Hum Neurosci 2012;6: 133.*
76. Christova M, Rafolt D, Golaszewski S, Nardone R, Gallasch E. *Electrical stimulation during skill training with a therapeutic glove enhances the induction of cortical plasticity and has a positive effect on motor memory. Behav Brain Res 2014;270:171-178.*
77. Engen H, Kanske P. *How working memory training improves emotion regulation: neural efficiency, effort, and transfer effects. J Neurosci 2013;33:12152-12153.*
78. Provost A, Johnson B, Karayanidis F, Brown SD, Heathcote A. *Two routes to expertise in mental rotation. Cogn Sci 2013;37:1321-1342.*
79. Erika-Florence M, Leech R, Hampshire A. *A functional network perspective on response inhibition and attentional control. Nat Commun 2014;5:4073.*
80. Crozier S, Sirigu A, Lehericy S, van de Moortele PF, Pillon B, Grafman J, et al. *Distinct prefrontal activations in processing sequence at the sentence and script level: an fMRI study. Neuropsychologia 1999;37:1469-1476.*

Tabela e Figuras do artigo

Parâmetros Neuropsicológicos e Comportamental		
a) Teste de Trilha(A)		
Estatística do Tempo de Execução		
	Média	Desvio Padrão
Efeito Principal para Condição (F=5.322; p= 0.026)		
Placebo	34.0000	11.97461
Levetiracetam	27.7500	6.29182
Estatística do Número de Erros		
	Média	Desvio Padrão
Efeito Principal para Momento (F=5.851; p= 0.020)		
Pré-droga	0.0000	0.00000
Pós-droga	0.2083	0.41485
b) Tempo de Reação		
	Média	Desvio Padrão
Efeito Principal para Condição (F= 9.292; p= 0.002)		
Placebo	435.169	100.447
Levetiracetam	422.692	100.105

Média e desvio padrão (DP) para:a) Teste de Trilha(A):Efeito principal para a condição (Tempo de execução) e Efeito principal para momento (número deErros);b)Tempo de reação: Efeito principal para a condição.

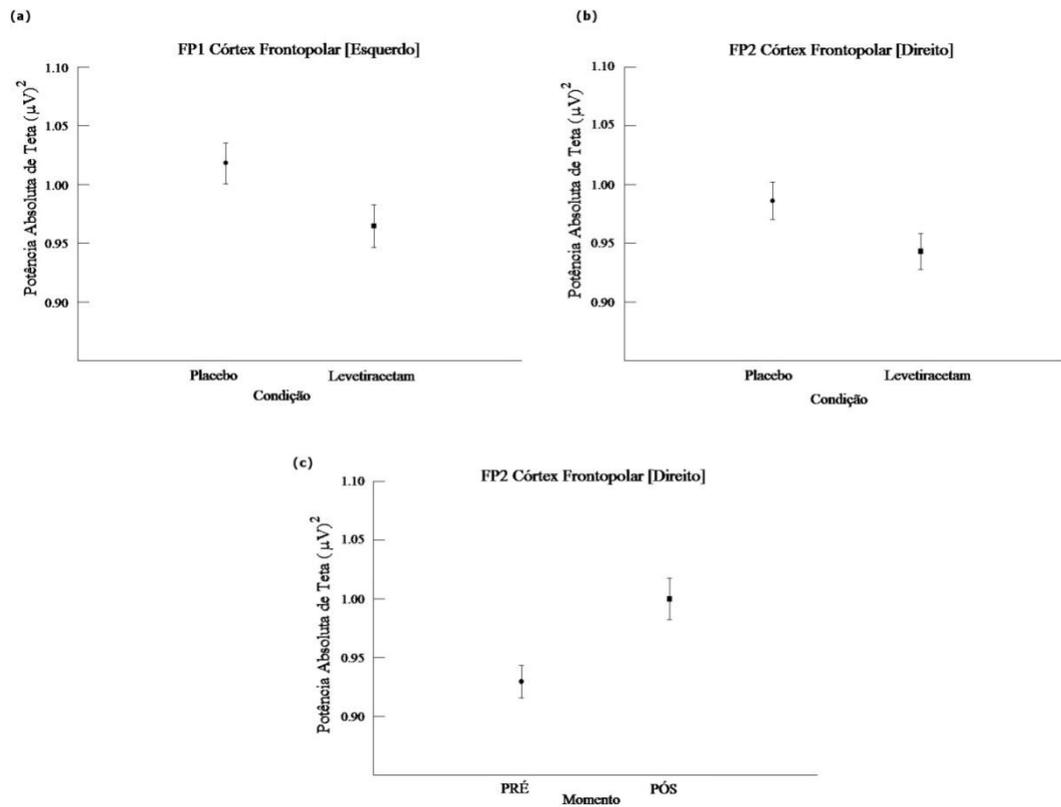


Figura 1 (a-c): Média e erro padrão da potência absoluta de Teta: **(a)** córtex frontopolar esquerdo (FP1) nas condições placebo e levetiracetam ($p = 0,039$); **(b)** córtex frontopolar direito (FP2) nas condições placebo e levetiracetam ($p = 0,048$); **(c)** efeito principal para os momentos pré e pós visto para FP2 ($p = 0,0001$).

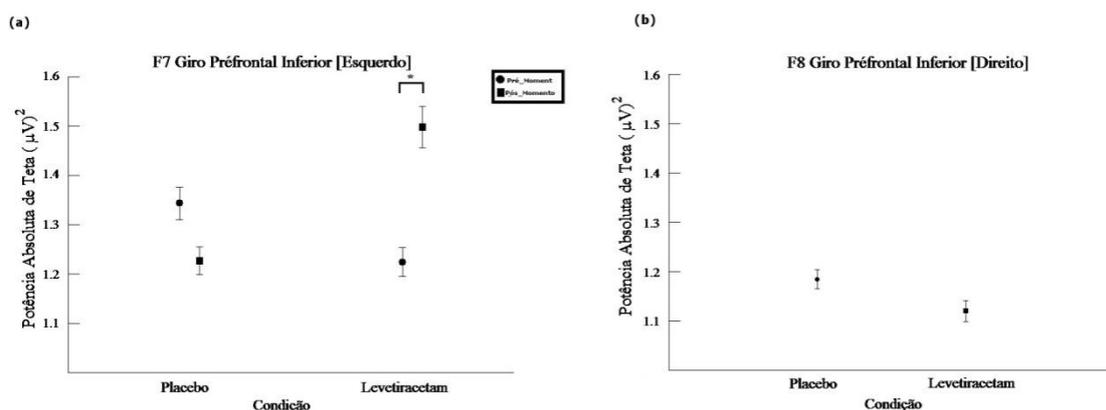


Figura 2 (a-c): Média e erro padrão da potência absoluta de Teta: **(a)** giro pré-frontal inferior esquerdo (F7) interação entre condições (placebo e levetiracetam) e momentos (pré e pós) ($p = 0,0001$). O teste t pareado para momento pós demonstrou diferença significativa entre as condições ($p = 0,004$); **(b)** giro pré-frontal direito (F8) nas condições placebo e levetiracetam ($p = 0,029$).

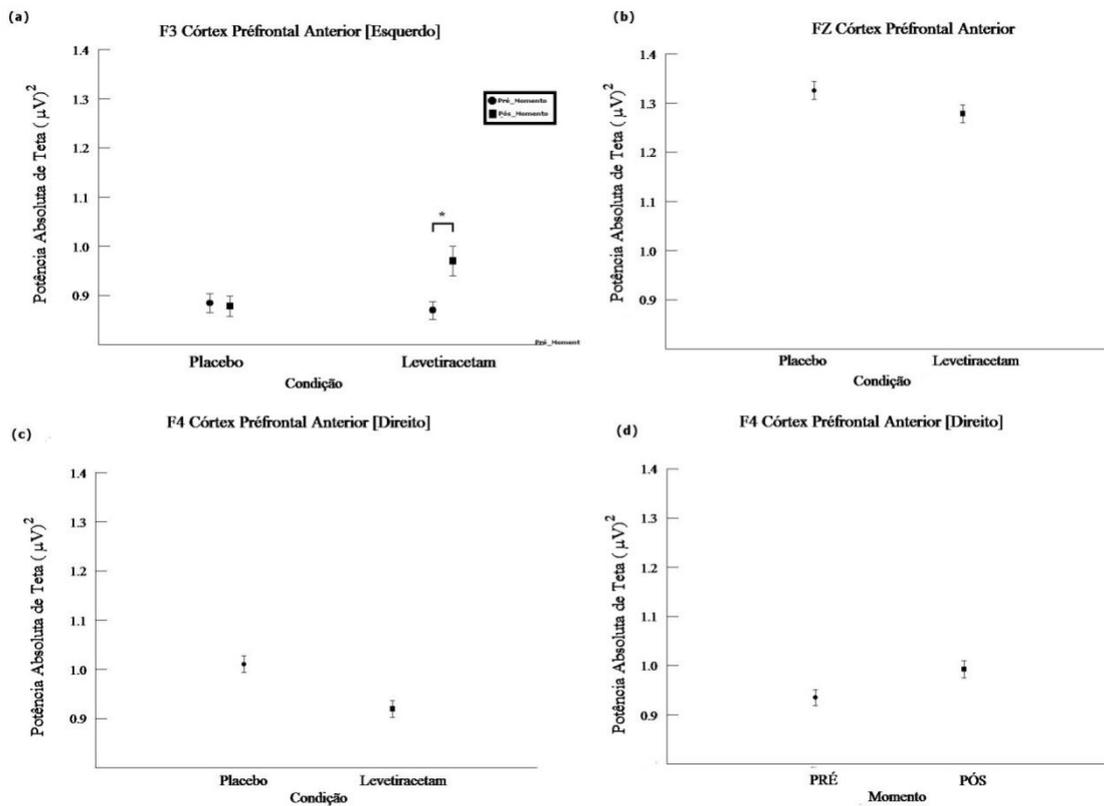


Figura 3(a-d): Média e erro padrão da potência absoluta de Teta: **(a)** córtex frontal anterior esquerdo (F3) interação entre as condições e momentos (placebo vs levetiracetam vs pre vs pós) ($p=0,019$). O teste T pareado para momento pós demonstrou diferença significativa entre as condições ($p=0,031$); **(b)** córtex frontal anterior na linha média (FZ) nas condições placebo e levetiracetam ($p=0,027$); **(c)** córtex frontal anterior direito (F4) efeito principal para condição ($p=0,0001$); **(d)** efeito principal para momentos pré e pós foi visto em F4 ($p=0,011$).

Artigo II – Potencial Evento-Relacionado (P300): Os efeitos do Levetiracetam no desempenho cognitivo

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos diversas drogas têm sido empregadas na tentativa de se aprimorar a cognição. No presente experimento investigamos os possíveis efeitos do Levetiracetam (LEV) em algumas funções cognitivas. Especificamente, observamos os efeitos de uma única dose de LEV (500mg) em um suposto aprimoramento cognitivo.

Metodologia: Treze sujeitos participaram do experimento, análises neuropsicológicas (Trilha A e B, Repetição de Dígitos, Stroop e Torre de Londres), comportamental (Tempo de Reação) e eletrofisiológica (subcomponentes do P300-P3a e P3b) foram examinadas. Estudo duplo-cego randomizado, uma análise de variância dois caminhos com medidas repetitivas foram implementadas para condição (placebo e LEV) versus momento (antes e depois) para as variáveis neuropsicológicas e comportamental. Teste-t para grupos independentes para amplitude e latência nos subcomponentes do P300.

Resultados: Os achados neuropsicológicos apontaram um efeito principal para condição no teste de Trilha A no tempo de execução da tarefa ($p = 0.026$) e número de erros durante a tarefa ($p = 0.020$). Observamos um efeito para condição no Tempo de Reação ($p = 0.002$). Resultados das análises eletrofisiológicas demonstraram uma redução de amplitude na condição LEV nos eletrodos na região frontal (F3, FZ e F4), o LEV ainda produziu uma lentificação em F4. A região central (C3, CZ e C4) apresenta um padrão similar a região frontal em relação a amplitude. O LEV produziu uma diminuição no valor de latência quando comparado ao placebo. Em contrapartida, em C4 houve uma maior lentificação em relação ao placebo. Os eletrodos P3 e P4 apresentaram um padrão similar as outras duas regiões (Frontal e Central) no que tange amplitude. Observamos na latência de P4 uma lentificação produzida pelo LEV quando comparado ao placebo. O subcomponente P3a no eletrodo PZ apresentou um aumento significativo quando os participantes do experimento estavam sob efeito do LEV.

Conclusão: Nossos resultados apontam para um efeito positivo do LEV no componente P3a que pode eventualmente explicar as diferenças no tempo de reação.

INTRODUÇÃO

A possibilidade de um cérebro mais eficiente, com maior capacidade de processar informação é uma meta há muito perseguida por pesquisadores. Se pudéssemos aumentar nossa capacidade de armazenar e integrar dados teríamos nossas funções cognitivas totalmente ampliadas. Esta linha de pensamento tem levado a um aumento considerável de pesquisas que buscam entender a ação de novas e/ou

conhecidas drogas que possam aprimorar nossas funções cognitivas.^{1,2)} Na realidade a possibilidade de se ampliar aspectos cognitivos nasceu na busca por princípios ativos que pudessem restaurar algumas funções executivas. Ou seja, patologias que afetavam de forma ou progressivamente as funções cognitivas começaram a serem usadas como modelos de entendimento.^{3,4)} A partir disso, estudos foram implementados para examinar a possibilidade de um cérebro mais eficiente. Diversas substâncias têm sido investigadas como supostos ampliadores cognitivos, tais como: psicoestimulantes (metilfenidato e anfetaminas), promotores da vigília (modafinil) e ativadores de glutamato (ampaquina).^{5,6)} Na presente investigação optamos por investigar o Levetiracetam (LEV) (enantiómero-S de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida) para examinarmos seus possíveis efeitos relacionados ao aprimoramento de algumas funções executivas.⁷⁾ Tais como, memória, velocidade de processamento e prováveis alterações eletrofisiológicas (Electroencefalografia Quantitativa/EEGq). O LEV tem sido usado como um agente anticonvulsivante em pacientes epiléticos com quadros variados.⁸⁾

Em especial, o LEV se liga a glicoproteína da vesícula sináptica (SV2A), e ainda, inibe os canais de cálcio pré-sinápticos reduzindo a liberação do neurotransmissor, e impedindo a condução do impulso nervoso na fenda sináptica na comunicação com outro neurônio. Um número reduzido de estudos foi publicado demonstrando a eficácia do LEV em aspectos cognitivos em pacientes epiléticos (crianças e adultos), e do nosso conhecimento um número ainda menor de experimentos relacionando os efeitos do LEV em indivíduos sadios foi observado.^{9,10)} Tradicionalmente, um dos aspectos considerados fundamentais quando se pensa em aprimoramento cognitivo seria nossa capacidade de melhorarmos como lidamos com a informação recebida. Ao longo dos anos, a hipótese do processamento de informação

caracterizou-se por criar uma analogia entre o funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC) e a forma lógica de um computador, em especial, um processador. A partir desta comparação, a concepção seguinte veio de forma natural, ou seja, existia um paralelo entre eficiência de uma máquina e o cérebro humano. A ideia de que existem estágios diferenciados no ciclo de processamento, leva imediatamente a uma segunda hipótese dentro dessa corrente de pensamento, as possíveis fontes de erros oriundas do tráfego de informações no SNC. Na visão do processamento existem originalmente três fontes de possíveis erros, ou atrasos, no fluxo de informação: identificação, escolha e execução da resposta. Neste contexto, o Potencial Evento Relacionado (PER) é uma técnica que utiliza o EEG, ou seja, os dados são adquiridos a partir de um estímulo referência (paradigma alvo ou não alvo), são promediados, e um padrão de ondas surge.

¹¹⁾. O PER é uma técnica que possibilita examinar as diferentes fontes de erros a partir dos diferentes potenciais, tais como: P100 (identificação), P200 (seleção de resposta) e P300 (execução). Em especial, nosso foco estava centrado em examinar os efeitos do LEV em supostas alterações no P300 visual.

A latência expressa a velocidade de processamento do SNC proporcional ao tempo requerido para detectar e avaliar o estímulo alvo. A hipótese central para o significado da variação de amplitude no P300 é que o mesmo representa um índice quando representações mentais (recrutamento de populações neuronais) de estímulos ambientais são atualizadas. Existe uma controvérsia sobre os sub-componentes do P300, P3a e P3b. Dados indicam que o P3a aparece quando aplicamos um paradigma que inclui um estímulo distrator. Mas, vários estudos demonstram que o P3a pode ser elicitado através do clássico paradigma, alvo e não alvo. O P3a, amplitude máxima nas regiões frontais/centrais com um pico entre 250-400ms, é a terceira onda positiva após o

estímulo alvo, e antecede o pico de P3b. O P3a tem sido associado com atividade cerebral relacionado ao engajamento da atenção (especialmente na orientação de mudanças involuntárias para modificações do ambiente) em estágios iniciais, e no processamento de novos elementos. Refletindo a atividade do córtex frontal em comunicação direta com o hipocampo. Diferentemente, o P3b está associado a estágios mais tardios dentro do processamento (comparação e escolha) envolvido com processos de memória de trabalho. No presente estudo investigamos o comportamento do P300, em especial, como os dois sub-componentes são afetados a partir do uso do LEV. Neste contexto, não é do nosso conhecimento que até o presente momento tenha sido investigado os efeitos do LEV em indivíduos saudáveis, em especial, no comportamento de P3a e P3b. Estes dois componentes poderiam elucidar o que realmente é afetado com o uso do LEV dentro do ciclo da tomada de decisão.

METODOLOGIA

Amostra

Treze voluntários destros, seis homens e sete mulheres (média de idade: 30,08, DP: 4,7) participaram deste estudo. Foi aplicado um questionário para excluir participantes com deficiências mentais ou físicas e com história de consumo de substâncias psicoativas ou psicotrópicas. Além disso, os participantes que tinham dormido menos de 8 horas antes do experimento e/ou tinham ingerido cafeína nas 48 horas anteriores não foram incluídos. Todos os participantes foram informados de todo o protocolo experimental e assinaram um termo de consentimento de acordo com a

Declaração de Helsinque (1964). O Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB / UFRJ) aprovou o estudo (CAAE: 16342213.4.0000.5263).

Tarefas e procedimentos

O procedimento experimental foi conduzido em sala protegida contra ruído e com luzes reduzidas, de forma a minimizar a interferência sensorial. O experimento foi randomizado e duplo-cego projetado em dois dias diferentes com um intervalo de pelo menos uma semana: um dia ingerido 1 cápsula de gelatina com 500 mg de amido (placebo), e no outro dia, 1 cápsula de gelatina com 500 mg de Levetiracetam. Em cada dia experimental, no primeiro momento, os participantes foram avaliados para testes neuropsicológicos. Depois disso, os sujeitos foram submetidos a uma aquisição de eletroencefalografia em repouso, executaram o Paradigma“Oddball” simultaneamente com registro EEG e outro EEG em repouso foi coletado. Em seguida, os participantes ingeriram uma cápsula de placebo ou 500 mg de Levetiracetam e repousaram durante duas horas para repetir os mesmos passos anteriores.

O paradigma Oddball consiste em dois estímulos aleatoriamente apresentados na tela. Um deles, ocorre com relativa pouca frequência (alvo - Quadrado Amarelo) e outro, o estímulo padrão (não-alvo - Círculo Amarelo) aparece frequentemente. Os indivíduos foram instruídos a responder, o mais rapidamente possível, ao estímulo alvo pressionando a barra de espaço com o dedo indicador direito. Cada estímulo durou 2,5 segundos, sendo este o mesmo intervalo de tempo entre estímulos, com a tela desligada. Os participantes executaram quatro blocos antes e depois da ingestão de drogas, consistindo em 10 estímulos alvo. Para cada bloco, havia 95% de probabilidade de 1 em 4 estímulos não-alvo precedendo um estímulo alvo. O tempo de reação (RT) resultante

das pressões de barra espaciadora após cada estímulo alvo foi utilizado como um índice de desempenho do motor. Em cada ensaio, o tempo de reação foi medido subtraindo as marcas da barra de espaços para o alvo de estímulo visível visualizado por cada participante.

Testes Neuropsicológicos

Uma bateria de quatro testes neuropsicológicos foi aplicada aos participantes. O Teste de Trilha (A e B) que fornece informações sobre pesquisa visual, velocidade de processamento, flexibilidade mental e funções executivas.¹¹⁾ O Span de dígitos é o mais amplamente utilizado dos testes neuropsicológicos para medir a memória verbal de curto prazo.¹²⁾ O teste de Stroop foi aplicado para investigar o controle da atenção.¹³⁾ O teste de Torre de Londres avaliou as habilidades dos participantes para planejar e tomar de decisão¹⁴⁾. Cada um destes testes neuropsicológicos tem uma característica única sensível para medir deficiências neuropsicológicas e processos que poderiam ser alterados pelo efeito LEV.^{15,16)}

Aquisição dos dados Eletroencefalográficos

A aquisição do sinal de eletroencefalografia foi registrada utilizando o sistema Braintech-3000 EEG com 20 canais (EMSA-Medical Instruments, Brasil). Vinte eletrodos foram dispostos em uma touca de *Lycra* (EletroCap Inc., Fairfax, VA, EUA) de acordo com o sistema internacional 10/20 para colocação de eletrodos¹⁷⁾ e 2 eletrodos foram posicionados nos lóbulos das orelhas e utilizados como referência, produzindo 20 derivações mono-polares (usando Fpz como eletrodo de terra. Além disso, dois eletrodos de 9 mm de diâmetro foram fixados acima e no canto externo do

olho direito, em uma montagem de eletrodo bipolar, a fim de monitorar artefatos relacionados com movimentos oculares (EOG). A impedância dos eletrodos EEG e EOG foi mantida abaixo de 5 k Ω . Os dados adquiridos apresentaram amplitude total inferior a 100 μ V. O sinal EEG foi amplificado, com um ganho de 22.000, filtrado de forma analógica entre 0.01 Hz (high-pass) e 100 Hz (low-pass), e amostrado a 240 Hz. O software Data Acquisition (Delphi 5.0), desenvolvido no Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorimotora, foi utilizado para filtrar os dados brutos: notch (60 Hz), passa-alta de 0,3 Hz e passa-baixa de 100 Hz.

Processamento dos dados Eletroencefalográficos

Para quantificar os dados livres de artefatos, aplicou-se uma inspeção visual e Análise de Componentes Independentes (ICA) para identificar e remover possíveis fontes de artefatos produzidos pela tarefa, ou seja, piscadas e movimentos oculares.¹⁸⁾ Usando esta técnica, o sinal foi decomposto em componentes estatisticamente independentes, e os componentes mais semelhantes aos artefactos foram removidos. Não foram considerados dados de eletrodos individuais com perda de contato com o couro cabeludo ou impedâncias elevadas (> 10 k Ω). Os dados filtrados por ICA foram novamente inspecionados quanto à artefactos residuais. Um estimador clássico foi aplicado à Densidade Espectral de Potência (PSD), estimada diretamente a partir do módulo quadrado do FT (FourierTransform), que foi realizado no MATLAB (Matworks, Inc.).

Análise estatística

Os testes neuropsicológicos foram analisados através de uma ANOVA de dois caminhos com os fatores: condição (placebo ou LEV) e momento (pré e pós- droga). Além disso, o padrão eletrofisiológico foi avaliado através de uma ANOVA unidirecional que foi aplicada para investigar a latência e amplitude dos componentes P3a e P3b do P300 entre LEV e placebo.

RESULTADOS

Resultados Neuropsicológicos

Os seguintes testes neuropsicológicos não mostraram qualquer interação ou efeito principal: Teste de Trilha (B), Span Digit, teste Stroop e Torre de Londres; Apenas o Teste de Trilha (A) mostrou um efeito principal para condição para o tempo de execução da tarefa ($F = 5.322$; $p = 0.026$). Sob o efeito de LEV, o tempo de execução foi mais baixo quando comparado ao placebo. Além disso, um efeito principal para momento foi encontrado para o número de erros cometidos ($F = 5.851$, $p = 0.020$). Quando os momentos pré e pós foram comparados, foi encontrado um aumento nos erros para o momento pós.

Resultados Comportamentais

Um efeito principal para condição foi encontrado para o tempo de reação ($F = 9,292$; $p = 0,002$). A condição de LEV mostrou um tempo de reação reduzido quando comparado com o placebo.

Resultados Eletrofisiológicos

O presente estudo examinou os efeitos do Levetiracetam (LEVE) no Potencial Evento Relacionado Visual (PERV) no componente P300. Especificamente, examinamos o comportamento dos sub-componentes P3a e P3b em relação a latência e amplitude do PERV. Os resultados serão apresentados para as regiões: frontal (F3, F4 e FZ), central (C3, C4 e CZ) e parietal (P3, P4 e PZ). Teste-t para amostras independentes foi realizado para examinar supostas diferenças na amplitude (EEGlab) e latência (SPSS versão 18)

Região Frontal

Nos eletrodos F3, F4 e FZ não foi vista a conformação clássica para P3a e P3b. No eletrodo F3, o componente P3b não apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 0,1668 μ V/lat: 465) versus LEV (amp: 0,1475 μ V/lat: 465 ms), respectivamente, amplitude ($p > 0,05$) ou latência ($p=0,076$). Contrariamente, no eletrodo F4 foi detectado uma diferença para o componente P3b na comparação entre as condições placebo (amp: 0,5055 μ V/lat: 445ms) versus LEV (amp: 0,5489 μ V/lat: 475 ms), respectivamente, amplitude ($p < 0,05$) e latência ($p=0,027$). No eletrodo FZ, o componente P3b apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 1,017 μ V/lat: 470ms) versus LEV (amp: 0,8506 μ V/lat: 475 ms) para amplitude ($p < 0,05$), mas, não para latência ($p=0,67$).

Região Central

Nos eletrodos C3 e CZ não observou-se o componente P3a, somente em C4 (descrito abaixo). No eletrodo C3, o componente P3b apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 1,078 μ V/lat: 500) versus LEV (amp:

0,9556 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490 ms), respectivamente, amplitude ($p < 0,05$) e latência ($p=0,0232$). O eletrodo C4, os resultados demonstraram diferenças para ambos os componentes entre as condições. P3a apresentou diferenças para ambas as medidas na comparação placebo (amp: 0,9467 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 350) versus LEV (amp: 1,072 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 360 ms), respectivamente, amplitude ($p < 0,05$) e latência ($p=0,026$). Diferentemente, P3b foi visto apenas diferença para amplitude na comparação placebo (amp: 1,293 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490) versus LEV (amp: 1,260 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490 ms), respectivamente, amplitude ($p < 0,05$) e latência ($p=0,831$). No eletrodo CZ, o componente P3b apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 1,495 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490) versus LEV (amp: 1,406 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490 ms) para amplitude ($p < 0,05$), mas, não para latência ($p=0,776$).

Região Parietal

Diferentemente das outras regiões, nos eletrodos P3, P4 e PZ encontramos ambos componentes (P3a e P3b). No eletrodo P3, o componente P3a não apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 0,3592 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 330) versus LEV (amp: 0,5038 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 340 ms) para amplitude ($p > 0,05$) ou latência ($p=0,088$). O componente P3b não apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 1,078 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 500) versus LEV (amp: 0,9556 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490 ms), respectivamente, amplitude ($p > 0,05$) ou latência ($p=0,079$). No eletrodo P4, o componente P3a apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 0,9467 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 350) versus LEV (amp: 1,072 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 360 ms) para amplitude ($p > 0,05$), mas não para latência ($p=0,076$). Diferentemente, o componente P3b apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 1,293 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490) versus LEV (amp: 1,260 $\mu\text{V}/\text{lat}$: 490 ms), respectivamente, amplitude ($p < 0,05$) e latência ($p=0,0123$). No

eletrodo PZ, o componente P3a apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 0,2778 μ V/lat: 395ms) versus LEV (amp: 0,1018 μ V/lat: 400 ms) para amplitude ($p < 0,05$), mas, não para latência ($p=0,698$). O componente P3b apresentou diferença na comparação entre as condições placebo (amp: 0,7212 μ V/lat: 510ms) versus LEVE (amp: 0,3297 μ V/lat: 510 ms) para amplitude ($p < 0,05$), mas, não para latência ($p=0,743$).

DISCUSSÃO

O estudo examinou alterações comportamentais, neuropsicológicas e eletrocorticais produzidas pelo Levetiracetam (LEVE) na tentativa de explorar seus efeitos como um neuroaprimador.^{19,20} A questão principal por trás deste estudo é determinar se existe evidências que suportem a hipótese de que o LEVE pode ser usado como um ampliador cognitivo. Caso essa indagação seja verdadeira, tentaremos elucidar alguns possíveis mecanismos expliquem esta hipótese. Na tentativa de elucidar tal suposição abordamos a questão em perspectivas diferentes: i) neuropsicológica: Teste de Trilhas (A e B) (atenção), Digit Span (memória operacional), Teste de Stroop (controle inibitório da atenção) e Torre de Londres (planejamento e tomada de decisão); ii) comportamental (tempo de reação); e iii) eletrofisiológica (Potencial Evento Relacionado-PER), em especial, o P300 visual. A discussão seguirá a mesma ordem dos resultados: i) discussão dos dados neuropsicológicos, em seguida os resultados comportamentais, e finalmente parâmetros eletrofisiológicos em três regiões distintas (Frontal, Central e Parietal).

Neuropsicológicos/Comportamentais

Funções Executivas (Avaliação Neuropsicológica)

Nossos achados demonstraram uma alteração no Teste de Trilha (A), tanto para tempo quanto para erro produzido pelos sujeitos. Esta diferença foi observada entre as condições placebo e Levetiracetam. Houve uma redução no tempo de execução da tarefa quando o indivíduo estava sob o efeito do LEV. Em contraste, houve um efeito principal para momento (Pré e Pós). Ou seja, na comparação entre o pré e o pós-momento independente do tratamento foi visto um aumento do erro. O teste de Trilha (A) é o mais simples de execução entre os testes de trilha (A e B). Uma vez que o participante segue uma sequência numérica sempre ligando pontos (distribuído randomicamente em uma folha A4 a partir de certo número inicial. Em nosso caso, ao sujeito era sempre apresentado na mesma ordem numérica iniciando com o número 1. O teste de trilha avalia os processos de percepção e atenção, apesar de existir um pequeno atributo envolvendo memória de trabalho (curto-prazo).^{21,22)} Como, por exemplo, o participante necessita se lembrar do número anterior durante o teste. Nosso primeiro achado em relação ao tempo no Teste de Trilha-A entre condições (Placebo vs. LEV) aponta que a droga produziu um efeito benéfico nos mecanismos de atenção e rastreamento durante a execução. Em particular, este achado suporta a hipótese de que tarefas que envolvam atenção sustentada podem ser moduladas positivamente pelo LEV.²³⁻²⁵⁾ Poucos estudos tentaram excluir os fatores confundidores dos efeitos do LEV em sujeitos saudáveis. Ou seja, os efeitos positivos do LEV vêm sendo associados a estados patológicos, tanto psiquiátricos quanto neurológicos ou até mesmo em traumatismos diversos.^{26,27)} Desta forma, nosso estudo tenta isolar os fatores que mascarariam os efeitos do LEV por si.

Outro achado relevante em nosso experimento foi a diminuição do tempo de reação na condição LEV. O tempo de reação expressa o ciclo de processamento que

leva em consideração pelo menos três estágios no processo como um todo (captação do estímulo inicial, escolha da melhor opção e ação motora final). Nossos dados demonstram uma diminuição de quase 15 milésimos (ms) entre a condição placebo e o LEV. Esses dados apontam uma modulação do LEV no ciclo de tomada de decisão em indivíduos saudáveis. Associado a este achado está o fato de que poucos estudos analisaram o comportamento do tempo de reação e o uso do LEV em sujeitos saudáveis. Não encontramos nenhum estudo sobre LEV combinado com tempo de reação em voluntários saudáveis. O tempo de reação simples foi examinado em um experimento com epiléticos, os pesquisadores não detectaram diferença entre antes e depois do uso do LEV.^{28, 29)} Diferentemente, em nosso experimento usamos um tempo de reação de reconhecimento, dois estímulos distintos (ex., quadrado ou bola), paradigma similar usado para potenciais evocados cognitivos (ex., “odd-ball”).³⁰⁻³²⁾ Talvez o tempo de reação de reconhecimento seja uma medida mais sensível para detectar supostas alterações produzidas pelo LEV, já que envolve a inibição do ato motor nos estímulos não-alvos (ex., bola). O aumento da complexidade da tarefa com o uso do tempo de reação de reconhecimento gera uma dificuldade maior para sua execução, desta forma, expõe as supostas alterações cognitivas produzidas pelo LEV no processamento da informação.^{33,34)}

Perspectiva Eletrofisiológica

Os dados eletrofisiológicos serão discutidos em função da análise de três áreas distintas: frontal, central e parietal. Apesar do reconhecimento da complexa rede de informações contida no cérebro, e em especial, no córtex, com todas suas conexões e mecanismos de retroalimentação, a discussão foca no comportamento do P300 visual. O interesse maior desta análise é examinar o comportamento do P300, e de seus

subcomponentes P3a e P3b em relação a amplitude e latência quando indivíduos são expostos ao LEV.

Córtex Frontal: Funções Executivas (F3, Fz e F4)

O córtex frontal classicamente é visto por sua enorme participação em diversas funções executivas, tais como: raciocínio, memória de trabalho, solução de problemas, flexibilidade cognitiva, planejamento e execução de tarefas, elaboração e sequenciamento de atos cognitivos/motores.³⁵⁾ Em especial, a região frontal contém uma área conhecida como Campo Visual Frontal (CVF) que participa intensamente de mecanismos atencionais.^{36,37)} Neste contexto, nossos resultados não demonstraram subdivisão dos componentes do P300 na região frontal para a trinca de eletrodos F3, F4 e FZ (Figura 1). Ou seja, não encontramos os dois picos separados que caracterizam o P3a/P3b. O componente P3a é normalmente visto em situações que estímulos diferenciados, considerados intrusos, são apresentados em séries conhecidas. Apesar desses achados, diversos estudos apontam que o componente P3a pode aparecer em outras condições sem necessariamente a presença do suposto estímulo diferenciado, além do alvo e não-alvo.³⁸⁾ O Córtex Frontal Esquerdo (CFE) representado por F3 não apresentou diferença entre as condições placebo e LEV para ambos os parâmetros (amplitude e latência). O CFE não foi capaz de discriminar ou diferenciar os supostos efeitos do LEV. Nossos dados apontam que LEV não modificou nem uma circuitaria do CVF esquerdo. Alguns teóricos defendem que o CVF esquerdo está envolvido no direcionamento da atenção no campo visual direito (CVD).³⁹⁾ Em nosso experimento, a apresentação do paradigma Odd-Ball (alvo versus não-alvo) os estímulos eram apresentados no centro do visor, sem uma preferência prévia para o foco de atenção não foi dirigido nem para um lado, direito por exemplo, nem para o outro (esquerdo) no

monitor.⁴⁰⁻⁴²⁾ Quando a atenção para um local no campo visual, as respostas neurais evocadas pelo estímulo que são atendidos naquela localização são maiores que os locais ignorados. Experimento prévio com uso de Estimulação Transcraniana Magnética (ETM) sobre o CVF esquerdo demonstrou uma redução seletiva na memória sensorial de primeira impressão para posição, sugerindo que os neurônios do CVF são relacionados com o armazenamento de memória de curto.⁴³⁾ Este achado não foi visto em nossos dados, ou seja, o LEV não produziu alterações no eletrodo F3.

Diferentemente, nos eletrodos F4 e FZ foi visto uma diferença para o componente P3b na comparação entre as condições placebo versus LEV. Em especial, o LEV apresentou uma diminuição de amplitude em relação a condição placebo para F4 e FZ, e no valor da latência houve uma lentificação quando comparado ao controle no eletrodo F4. A premissa central do comportamento do P300 no que diz respeito a variação de amplitude é que a mesma é sensível ao engajamento atencional, ou seja, vai ser maior ou menor dependendo da variação da quantidade de atenção dedicada durante a realização da tarefa e do caráter novidade da informação. A supressão da amplitude e o maior tempo de latência sugerem que o LEV promoveu um efeito contrário daquilo que hipotetizamos, ou seja, deveríamos ver uma inversão deste padrão. Em essência, um aumento de amplitude e uma diminuição de latência sugeriria um maior engajamento do Sistema Nervoso Central (SNC), exatamente ao contrário do oposto do padrão encontrado. Esta diminuição de amplitude também é vista em drogas que deprimem o SNC, por exemplo, administração aguda de Etizolam produz um prolongamento de latência e uma redução de amplitude no P300, sem efeitos significativos em testes neuropsicológicos.⁴⁴⁾

Os efeitos supressores sobre a amplitude do P300 e a lentificação da latência reforçam o mesmo tipo de comportamento do LEV na região medial/direita da região frontal. Em especial, a córtex medial frontal é bastante envolvido em processos de memória de trabalho, planejamento, atenção visuo-espacial entre outras funções executivas, esta redução de amplitude sugere que estas funções sofreram de alguma forma um processo de inibição. Dados de drogas que poderiam potencializar a atividade cerebral também reforçam um suposto efeito negativo do LEV nas funções executivas em nossos resultados, pelo menos no que diz respeito a região frontal. O metilfenidato em experimentos com mesmo desenho experimental aplicado por nosso grupo, ou seja, duplo cego randomizado entre placebo e droga indicam aumento de amplitude e diminuição da latência do P300. Tais achados advogam para uma maior eficiência cerebral produzida pelo metilfenidato.⁴⁵⁾

Córtex Central: Preparação e Execução Motora (C3, Cz e C4)

O córtex central participa de forma direta ou indireta de diversos processos na execução e preparação da ação motora, e ainda, provém informações sensitivas devido a sua proximidade com a região parietal.⁴⁶⁻⁴⁸⁾ E ainda, por conter uma representação interna extremamente forte das sensações cutâneas dos dedos e do movimento em si, paralelamente, participar da organização do ato motor. Na região central, apenas o eletrodo C4 apresentou a conformação de P3a/P3b. Os outros dois eletrodos C3 e CZ não detectamos os dois componentes, e foi vista uma redução significativa de amplitude para ambos quando os indivíduos fizeram uso do LEV (Figura 2). Apesar da redução nos valores de amplitude para C3 na condição LEV quando comparado com placebo, nossos dados apontam uma diminuição de latência quando indivíduos estão sob efeito do LEV. Esta diminuição de latência em C3 pode sugerir que o LEV de alguma forma

modifica o funciona de uma estrutura, área, sensitiva-motora que participa da elaboração, planejamento e ação final.^{49,50)} No caso, na execução da tarefa envolvida no PER, em especial, a realização do procedimento que gera o tempo de reação. Todos os participantes eram destros, visto a priori através do inventário de Edinburgh para acessar lateralidade, ou seja, C3 representa o córtex contralateral ao movimento executado durante a tarefa de resposta motora exigida pelo paradigma clássico PER. Curiosamente, o LEV modificou o comportamento da região ipsilateral representada pela região central direita (C4). Especificamente, houve um significativo de amplitude no componente P3a após o uso do LEV, apesar do comportamento da latência estar mais lento. Este aumento de amplitude na região ipsilateral pode contribuir para antecipação da latência em C3, ou seja, funcionar como um mecanismo que trabalhe associado ao córtex central contralateral.

Córtex Parietal: Integração Cognitiva e Sensoriomotora (P3, Pz e P4)

O córtex parietal é uma região que tem como premissa integrar diferentes fontes de estímulos sensoriais.^{51,52)} A região parietal funde informações oriundas de diversos segmentos corporais e aspectos cognitivos abstratos.^{53,54)} Integra informações cutâneas, e em paralelo, processa operações visuo-espaciais. Simultaneamente integra informação dos dedos (somestesia) e de fibras do córtex parietal dorsal uma das regiões responsáveis por mecanismos que envolvam a atenção. O córtex parietal também tem uma participação bastante relevante em aspectos da memória de trabalho, tomada de decisão e atualização de contexto. Desta forma, incorporando diferentes aspectos da informação a região parietal participa em diversos processos da tomada de decisão final envolvendo aspectos cognitivos e sensorio-motores. Neste contexto, a análise da região parietal é fundamental em aspectos que envolvem registro (amplitude) e velocidade de

processamento (latência) no contexto de reconhecimento de uma conhecida ou uma nova informação.⁵⁵⁾

Similar as duas regiões analisadas anteriormente (Frontal e Central) observamos o comportamento dos componentes P3a e P3b quando indivíduos eram expostos ao LEV. Com um comportamento diferenciado das outras regiões, o córtex parietal apresentou ambos os componentes. Apesar da presença dos dois componentes no córtex parietal esquerdo (CPE), eletrodo P3, não foi visto diferença significativa para amplitude ou latência em ambos componentes. A região parietal esquerda, também conhecida como giro angular, sobrepõe o começo do córtex temporal e imediatamente posterior ao giro supra-marginal. Esta região participa de diversos processos relacionados a linguagem, relações numéricas que envolvam cálculos e cognição.⁵⁶⁾ Nossos dados demonstram que o LEV não produziu nenhum efeito nesta área, apesar da visível diferença não houve significância (ver figura 3). Aparentemente, o LEV não produz nenhum efeito em aspectos cognitivos relacionados a região esquerda do córtex parietal. Em contrapartida, o LEV parece produzir um efeito no giro angular direito (GAD), eletrodo P4, através do componente P3a. O componente P3a atua nos estágios iniciais do processo global de atenção mais relacionado com a captura preliminar do estímulo foco participando de forma automática e involuntária no ciclo total de processamento.⁵⁷⁾ Nossos dados sugerem que este componente é mais sensível aos efeitos do LEV.

Em compensação, no componente P3b foi visto novamente um rebaixamento na amplitude e um atraso na latência da condição LEV quando comparada ao placebo, fortalecendo a ideia de que o LEV não produz alteração no segundo componente do P300 mesmo em regiões parietais. O GAD participa de mecanismos e tarefas visuo-

espaciais. Por exemplo, estudos envolvendo a aplicação de TMS no GAD em tarefas de linhas mentais numéricas inibe os efeitos da pré-impressão durante a execução da tarefa. Este padrão de resultado e o nosso revelam o envolvimento do GAD na interação entre números mentais e atenção visuo-espacial. E finalmente, o eletrodo PZ representando o córtex parietal central teve um comportamento bastante parecido com o córtex parietal direito (P4) em relação ao componente P3b, ou seja, a condição placebo apresentou uma maior amplitude quando comparado ao LEV. Não houve diferença também em relação a latência para este componente. Desta forma, seguindo a lógica clássica em relação ao comportamento da amplitude e latência nossos dados de P3b não apontam para um efeito significativo do LEV sobre os participantes. Na realidade, os achados deste componente evidenciam o oposto, ou seja, um rebaixamento significativo de P3b. Diferentemente, os achados em relação ao componente P3a apresentam um cenário bastante diferente (ver figura. 4). Nossos dados apontam para um efeito significativo no PER relacionado ao este primeiro componente P3a. Na fig. 4b ilustramos esta diferença nos valores de amplitude entre as duas condições (placebo versus Leve) para a latência de 360 milésimos de segundos (ms). O P3a tem um papel fundamental no primeiro estágio de reconhecimento da informação que seria traduzido por avaliação, reconhecimento e engajamento no estímulo alvo.⁵⁵⁾ Uma das hipóteses para a diminuição no tempo de reação verificada em nossos dados pode estar associada a este aumento de amplitude no componente P3a. Nesta perspectiva o LEV afeta exatamente o estágio inicial no processamento de informação, ou seja, o momento de pré-engajamento na tarefa ressaltado em nossos resultados. Esta característica do P3a já foi observada em outros experimentos em populações diferenciadas.^{58,59)}

CONCLUSÃO

Nosso experimento examinou os possíveis efeitos do Levetiracetam (LEV) em diferentes aspectos cognitivos. O estudo investigou o papel neuro-ampliador da droga em três parâmetros: neuropsicológico (atenção, memória de trabalho, planejamento e tomada de decisão), comportamental (tempo de reação) e eletrofisiológico (PER Visual – P300). Examinamos o comportamento dos subcomponentes P3a e P3b nas regiões frontal, central e parietal. Os dados neuropsicológicos demonstram resultados discretos do efeito do Levetiracetam. É claro que os testes neuropsicológicos carecem de sensibilidade para detectar alterações tão específicas. Mas, realmente a avaliação de funções executivas necessitam de efeitos positivos exatamente nestas medidas que classicamente elegemos para avaliar tais mudanças nos supostos aspectos cognitivos explorados. Em relação aos dados eletrofisiológicos, observamos que nossos achados sugerem que o LEV de maneira geral produziu um efeito deletério, em especial, no componente P3b. Este componente extremamente sensível a processos de memória. Em geral, o LEV produziu uma diminuição em amplitude quando comparado placebo neste componente. Nossos dados apontam para uma diminuição de latência na região central contra-lateral ao membro utilizado para o PER (C3). E ainda, houve uma modificação positiva em relação ao componente P3a na região parietal (PZ), esta alteração pode explicar a modificação positiva no tempo de reação produzida pela droga. Nossos achados sugerem uma interferência do LEV em aspectos motores e sensoriais dentro processo de tomada de decisão, ou seja, que é refletido no paradigma do PER. Até então este foi o primeiro experimento que observou de forma detalhada o comportamento dos dois subcomponentes do PER visual P300.

Referências

1. Lynch G, Cox CD, Gall CM. *Pharmacological enhancement of memory or cognition in normal subjects. Front Syst Neurosci* 2014;8:90.
2. Woods DL, Kishiyama MM, Lund EW, Herron TJ, Edwards B, Poliva O, Hink RF, Reed B. *Improving digit span assessment of short-term verbal memory. J Clin Exp Neuropsychol.* 2011 Jan; 33(1):101-11.
3. Tricco AC, Vandervart S, Soobiah C, Lillie E, Perrier L, Chen MH, et al. *Efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's disease: protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev* 2012;1:31.
4. Hyun J, Baik MJ, Kang UG. *Effects of psychotropic drugs on quantitative eeg among patients with schizophrenia spectrum disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011; 9:78-85.
5. Farr OM, Zhang S, Hu S, Matuskey D, Abdelghany O, Malison RT, et al. *The effects of methylphenidate on resting-state striatal, thalamic and global functional connectivity in healthy adults. Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17: 1177-1191.
6. Demeter E, Sarter M. *Leveraging the cortical cholinergic system to enhance attention. Neuropharmacology* 2013;64: 294-304.
7. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, Speck CL, Jones LR, Stark CE, Yassa MA, Bassett SS, Shelton AL, Gallagher M. *Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. Neuron* 2012; 74(3):467-474.
8. Lin CC, Ju MS, Chen CW, Hwang JC, Tsai JJ. *Effects of levetiracetam on μ rhythm in persons with epilepsy. J Clin Neurosci* 2013;20:686-691.
9. Stockis A, Sargentini-Maier ML, Otoul C, Connor A, Wilding I, Wray H. *Assessment of levetiracetam bioavailability from targeted sites in the human intestine using remotely activated capsules and gamma scintigraphy: Open-label, single-dose, randomized, four-way crossover study in healthy male volunteers. Clin Ther.* 2010; 32(10):1813-21.
10. Mittapalli GK, Roberts E. *Structure activity relationships of novel antiepileptic drugs. Curr Med Chem* 2014; 21(6):722-754.
11. Light GA, Williams LE, Minow F, Sprock J, Rissling A, Sharp R, Swerdlow NR, Braff DL. *Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. Curr Protoc Neurosci.* 2010 Jul;Chapter 6:Unit 6.25.1-24. doi:10.1002/0471142301.ns0625s52.

12. Tombaugh TN. *Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education.* *Arch Clin Neuropsychol.* 2004 Mar; 19(2):203-14.
13. Djamshidian A, O'Sullivan SS, Lees A, Auerbach BB. *Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease.* *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Mar; 17(3):212-4.
14. Daliento L, Mapelli D, Volpe B. *Measurement of cognitive outcome and quality of life in congenital heart disease.* *Heart.* 2006 Apr; 92(4):569-74. Review.
15. Helmstaedter C, Witt JA. *Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial.* *Epilepsy Behav.* 2010 May; 18(1-2):74-80.
16. Park SP, Kwon OY. *Increased EEG current-source density in the high Beta frequency band induced by levetiracetam adjunctive therapy in refractory partial epilepsy.* *J Clin Neurol.* 2009 Dec; 5(4):178-85.
17. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. *The ten-twenty electrode system of the International Federation.* *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999; 52:3-6.
18. Iriarte E, Urrestarazu M, Valencia M, Alegre A, Malanda C, Viteri J, Artieda J. *Independent component analysis as a tool to eliminate artifacts in EEG: a quantitative study.* *J. Clin. Neurophysiol.* 20 (2003) 249–257.
19. Sanchez PE, Zhu L, Verret L, Vossel KA, Orr AG, Cirrito JR, et al. *Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model.* *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E2895-E2903.
20. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, et al. *Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients.* *Clin Neurophysiol* 2012;123:883-891.
21. Nakahachi T, Ishii R, Iwase M, Canuet L, Takahashi H, Kurimoto R, Ikezawa K, Azechi M, Kajimoto O, Takeda M. *Frontal cortex activation associated with speeded processing of visuospatial working memory revealed by multichannel near-infrared spectroscopy during Advanced Trail Making Test performance.* *Behav Brain Res* 2010;215(1):21-27.
22. Seo J, Kim YT, Song HJ, Lee HJ, Lee J, Jung TD, Lee G, Kwon E, Kim JG, Chang Y. *Stronger activation and deactivation in archery experts for differential cognitive strategy in visuospatial working memory processing.* *Behav Brain Res* 2012;229(1):185-193.

23. Koo DL, Hwang KJ, Kim D, Kim YJ, Kim JY, Shin W, Kim MR, Joo EY, Lee JM, Hong SB. *Effects of levetiracetam monotherapy on the cognitive function of epilepsy patients. Eur Neurol* 2013;70(1-2):88-94.
24. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, Ottonello GA, Passarella B, Ricci S, Neri G, Toni D. *EPIC Study. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):282-289.
25. Cumbo E, Ligori LD. *Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. Epilepsy Behav* 2010;17(4):461-466.
26. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. *The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. Int J Neurosci* 2013. Epub ahead of print.
27. Hagemann A, May TW, Nieder E, Witte-Bölt K, Pohlmann-Eden B, Elger CE, Tergau F, Schulze-Bonhage A, Straub HB, Arnold S, Brandt C. *Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. Epilepsy Res* 2013;104(1-2):140-150.
28. Lin CC, Ju MS, Chen CW, Hwang JC, Tsai JJ. *Effects of levetiracetam on μ rhythm in persons with epilepsy. J Clin Neurosci* 2013;20(5):686-691.
29. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, Vanacore N, Romolo FS, Di Piero V, Lenzi GL, Accornero N. *Clinical, cognitive, and neurophysiologic correlates of short-term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, and levetiracetam in healthy volunteers. Ann Pharmacother* 2004;38(11):1816-1822.
30. Saenghong N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tongun T, Piyavhatkul N, Banchonglikitkul C, Kajsongkram T. *Zingiber officinale Improves Cognitive Function of the Middle-Aged Healthy Women. Evid Based Complement Alternat Med* 2012;383062.
31. Zhang Y, Lehmann M, Shobeiry A, Höfer D, Johannes S, Emrich HM, Dietrich DE. *Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenic patients: a preliminary single-trial ERP analysis. Pharmacopsychiatry* 2009;42(4):129-134.
32. Osinsky R, Walter H, Hewig. *What is and what could have been: An ERP study on counterfactual comparisons. Psychophysiology* 2014;51(8):773-781.
33. Higgins GA, Breyse N, Undzys E, Derksen DR, Jeffrey M, Scott BW, Xin T, Roucard C, Bressand K, Depaulis A, Burnham WM. *Comparative study of five antiepileptic drugs on a translational cognitive measure in the rat: relationship to antiepileptic property. Psychopharmacology (Berl)* 2010;207(4):513-527.

34. Shannon HE, Love PL. *Effects of antiepileptic drugs on attention as assessed by a five-choice serial reaction time task in rats. Epilepsy Behav* 2005;7(4):620-628
35. Moeller K, Willmes K, Klein E. *A review on functional and structural brain connectivity in numerical cognition. Front Hum Neurosci.* 2015 May 13;9:227.
36. Lanzilotto M, Perciavalle V, Lucchetti C. *Evidence for a functional subdivision of Premotor Ear-Eye Field (Area 8B). Front Behav Neurosci.* 2015 Jan 30;8:454.
37. Marshall TR, O'Shea J, Jensen O, Bergmann TO. *Frontal eye fields control attentional modulation of alpha and gamma oscillations in contralateral occipitoparietal cortex. J Neurosci.* 2015 Jan 28;35(4):1638-47.
38. Jeon YW, Polich J. *P3a from a passive visual stimulus task. Clin Neurophysiol.* 2001 Dec;112(12):2202-8.
39. Mesulam MM. *A cortical network for directed attention and unilateral neglect. Ann Neurol.* 1981 Oct; 10(4):309-25.
40. Kubová Z, Kremláček J, Valis M, Langrová J, Szanyi J, Vít F, Kuba M. *Visual evoked potentials to pattern, motion and cognitive stimuli in Alzheimer's disease. Doc Ophthalmol.* 2010 Aug; 121(1):37-49.
41. Muñoz-Ruata J, Caro-Martínez E, Martínez Pérez L, Borja M. *Visual perception and frontal lobe in intellectual disabilities: a study with evoked potentials and neuropsychology. J Intellect Disabil Res.* 2010 Dec;54(12):1116-29.
42. Wang X, Ding M. *Relation between P300 and event-related theta-band synchronization: a single-trial analysis. Clin Neurophysiol.* 2011 May;122(5):916-24.
43. Marshall TR, O'Shea J, Jensen O, Bergmann TO. *Frontal eye fields control attentional modulation of alpha and gamma oscillations in contralateral occipitoparietal cortex. J Neurosci.* 2015 Jan 28;35(4):1638-47.
44. Fukami G, Hashimoto T, Shirayama Y, Hasegawa T, Watanabe H, Fujisaki M, Hashimoto K, Iyo M. *Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects. Ann Gen Psychiatry.* 2010 Nov 3;9:37.
45. Fond G, Micoulaud-Franchi JA, Brunel L, Macgregor A, Miot S, Lopez R, Richieri R, Abbar M, Lancon C, Repantis D. *Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. Psychiatry Res.* 2015 Sep 30; 229(1-2):12-20.

46. Bensmaia SJ. *Biological and bionic hands: natural neural coding and artificial perception. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Sep 19;370(1677):20140209.
47. Borich MR, Brodie SM, Gray WA, Ionta S, Boyd LA. *Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. Neuropsychologia.* 2015 Dec;79(Pt B):246-55.
48. Hänggi J, Langer N, Lutz K, Birrer K, Mérillat S, Jäncke L. *Structural braincorrelates associated with professional handball playing. PLoS One.* 2015 Apr 27;10(4):e0124222.
49. Li Hegner Y, Lindner A, Braun C. *Cortical correlates of perceptual decision making during tactile spatial pattern discrimination. Hum Brain Mapp.* 2015 Sep;36(9):3339-50.
50. Tauste Campo A, Martinez-Garcia M, Nácher V, Luna R, Romo R, Deco G. *Task-driven intra- and interarea communications in primate cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Apr 14;112(15):4761-6.
51. Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. *Sensory-motor integration in focal dystonia. Neuropsychologia.* 2015 Dec;79(Pt B):288-300.
52. Siegel M, Buschman TJ, Miller EK. *Cortical information flow during flexible sensorimotor decisions. Science.* 2015 Jun 19;348(6241):1352-5
53. Schubert JT, Buchholz VN, Föcker J, Engel AK, Röder B, Heed T. *Oscillatory activity reflects differential use of spatial reference frames by sighted and blind individuals in tactile attention. Neuroimage.* 2015 Aug 15; 117:417-28.
54. Chen MY, Jimura K, White CN, Maddox WT, Poldrack RA. *Multiple brain networks contribute to the acquisition of bias in perceptual decision-making. Front Neurosci.* 2015 Mar 5; 9:63.
55. Polich J. *Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. Clin Neurophysiol.* 2007 Oct;118(10):2128-48
56. Menon V, Desmond JE. *Left superior parietal cortex involvement in writing: integrating fMRI with lesion evidence. Brain Res Cogn Brain Res.* 2001 Oct;12(2):337-40.
57. Leshinskaya A, Caramazza A. *Nonmotor aspects of action concepts. J Cogn Neurosci.* 2014 Dec;26(12):2863-79.
58. Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, Sokhadze GE, El-Baz AS, Williams E, Klapheke R, Casanova MF. *Event-related potential study of attention regulation during illusory figure categorization task in adhd, autism spectrum disorder, and typical children. J neurother.* 2012;16(1):12-31.

59. Laurens KR, Kiehl KA, Ngan ET, Liddle PF. *Attention orienting dysfunction during salient novel stimulus processing in schizophrenia. Schizophr Res. 2005 Jun 15;75(2-3):159-71.*

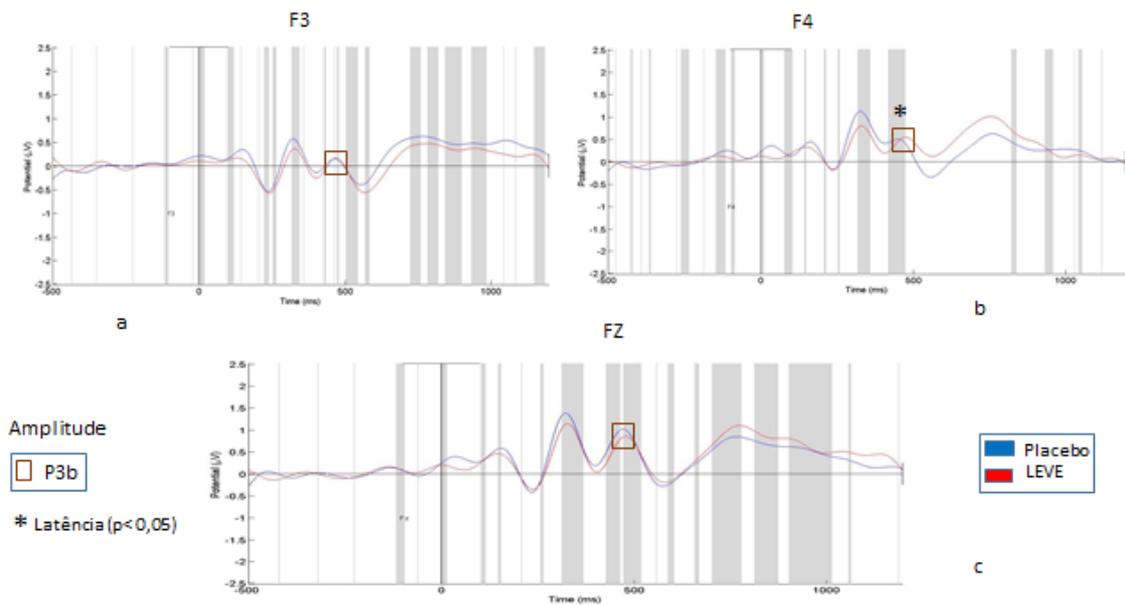


Fig. 1. ERP na região frontal nos eletrodos F3, F4 e FZ comparando as condições Placebo e LEVE para o componente P3b (marcado com um quadrado nas figuras). Faixas (cinzas) denotam as regiões de significância para amplitude e o (*) para Latência (ms) entre as condições ($p < 0,05$).

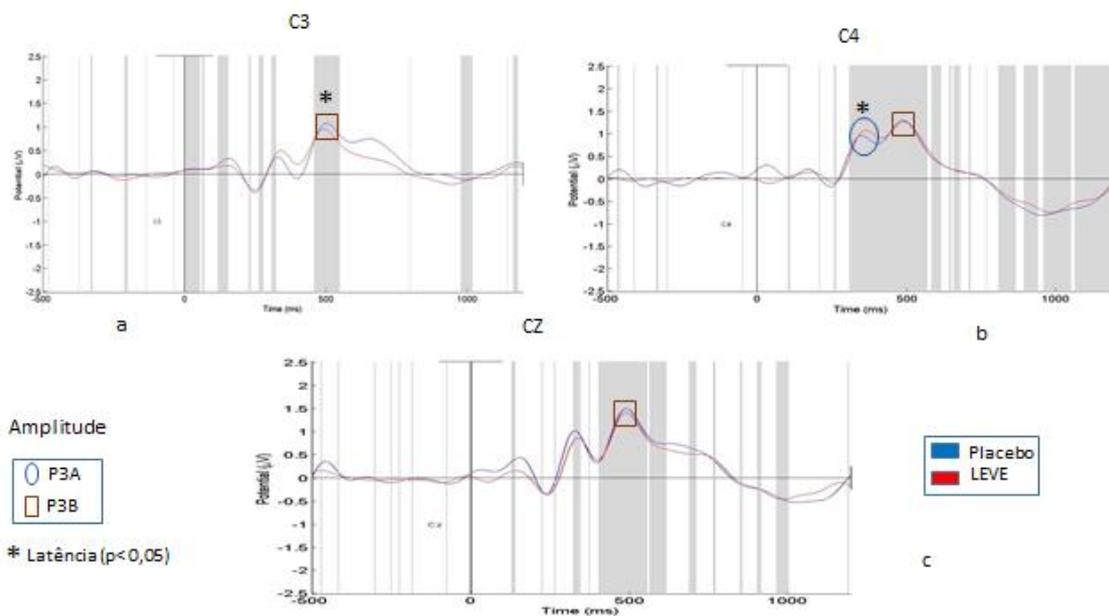


Fig. 2. ERP na região central para os eletrodos C3, C4 e CZ comparando as condições Placebo e LEVE para os componentes P3a e P3b (P3a=marcado com um círculo; P3b=marcado com um quadrado nas figuras). Faixas (cinzas) denotam as regiões de significância para amplitude e o (*) para Latência (ms) entre as condições ($p < 0,05$).

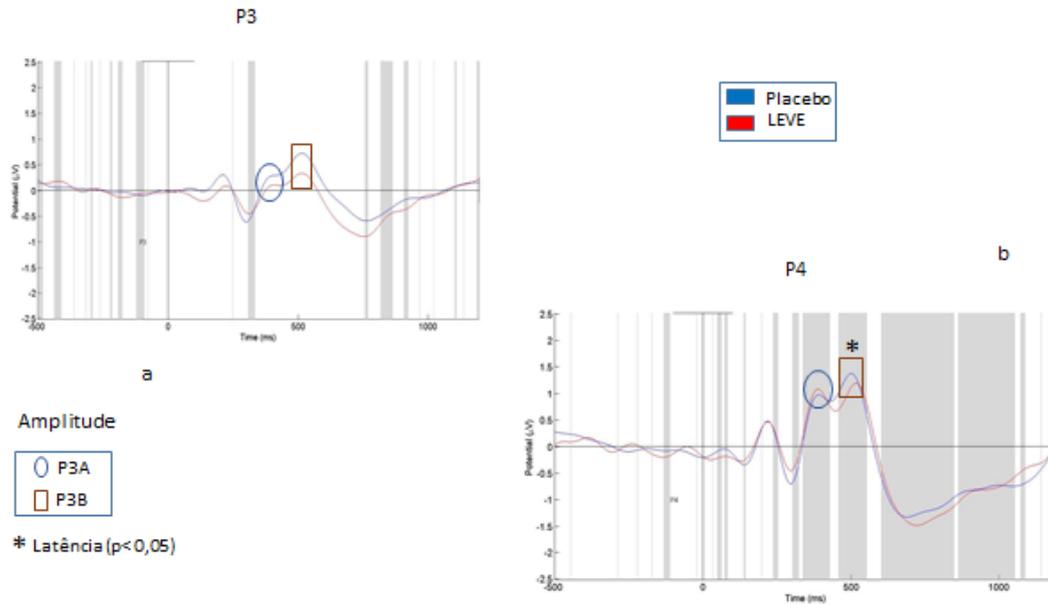


Fig. 3. ERP na região frontal nos eletrodos P3 e P4 comparando as condições Placebo e LEVE para os componentes P3a e P3b (P3a=marcado com um círculo; P3b= marcado com um quadrado nas figuras). Faixas (cinzas) denotam as regiões de significância para amplitude e o (*) para Latência (ms) entre as condições ($p < 0,05$).

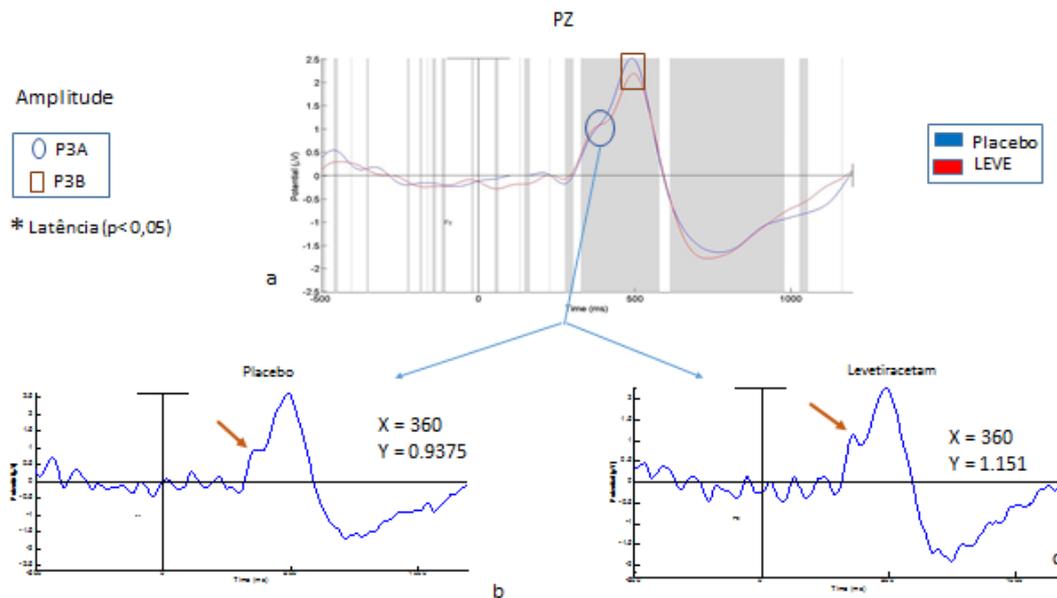


Fig. 4. ERP na região parietal no eletrodo PZ comparando as condições Placebo e LEVE para os componentes P3a e P3b (P3a=marcado com um círculo; P3b= marcado com um quadrado nas figuras). Faixas (cinzas) denotam as regiões de significância para amplitude e o (*) para Latência (ms) entre as condições ($p < 0,05$).

REFERÊNCIAS

Anderson NJ, Slough S, Watson WP. *In vivo* characterisation of the small-conductance KCa (SK) channel activator 1-ethyl-2-benzimidazolinone (1-EBIO) as a potential anticonvulsant. *Eur J Pharmacol.* 2006 Sep 28;546(1-3):48-53. Epub 2006 Jul 21. Erratum in: *Eur J Pharmacol.* 2008 Sep 11;592(1-3):167.

Akhondzadeh S, Tavakolian R, Davari-Ashtiani R, Arabgol F, Amini H. *Selegiline in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children: a double-blind and randomized trial.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:841–5.

Baltes S, Gastens AM, Fedrowitz M, Potschka H, Kaefer V, Loscher W. *Differences in the transport of the antiepileptic drugs phenytoin, levetiracetam and carbamazepine by human and mouse P-glycoprotein.* *Neuropharmacology.* 2007 Feb; 52(2):333-46. Epub 2006 Oct 10.

Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santos PJ, Rothenberger A. *Nonstimulant medications in the treatment of ADHD.* *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:102–16.

Benda RN. *Sobre a natureza da aprendizagem motora: mudança e estabilidade... e mudança.* *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte.* São Paulo, 2006.

Brasil HHA. *Princípios gerais do emprego de psicofármacos.* *Revista Brasileira de Psiquiatria,* 22 (Supl. II): 40-1, 2000.

Brickenkamp R. *Teste d2: atenção concentrada: manual; instruções, avaliação, interpretação.* São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia, 2000.

Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, Kim DY, Hong SB. *Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients.* *Clin Neurophysiol* (2011), doi:10.1016/j.clinph.2011.09.012

Conrad P. *Medicalization and social control.* *Annual Review of Sociology,* 18 (1992),209–232.

Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM, Sielski M, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ, Luszczki JJ. *Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction profiles of levetiracetam in combination with gabapentin, tiagabine and vigabatrin in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model: an isobolographic analysis.**Eur J Pharmacol.* 2009 Mar 1;605(1-3):87-94. Epub 2009 Jan 11.

Donato Di Paola E, Gareri P, Davoli A, Gratteri S, Scicchitano F, Naccari C, Dessarro G. *Influence of levetiracetam on the anticonvulsant efficacy of conventional antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice.* *Epilepsy Res.* 2007 Jul;75(2-3):112-21. Epub 2007 Jun 5.

Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ, Luszczki JJ. *Isobolographic characterization of the anticonvulsant interaction profiles of levetiracetam in combination with clonazepam, ethosuximide, phenobarbital and valproate in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model. Department of Pathophysiology, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 8, PL 20-090 Lublin, Poland.* *Seizure*. 2009 Nov;18(9):607-14. Epub 2009 Jul 23.

Genton P, Van Vleymen B. *Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles.* *Epileptic Disord*. 2000 Jun;2(2):99-105. Review.

Gilbert CD, Sigman M. *Brain states: top-down influences in sensory processing.* *Neuron*. 54(5):677-696, 2007.

Gower AJ, Falter U, Lamberty Y. *Anxiolytic effects of the novel anti-epileptic drug levetiracetam in the elevated plus-maze test in the rat.* *Eur J Pharmacol*. 2003 Nov 14;481(1):67-74.

Gower AJ, Noyer M, Verloes R, Gobert J, Wulfert E. *ucb L059, a novel anti-convulsant drug: pharmacological profile in animals.* *Eur J Pharmacol*. 1992 Nov 10;222(2-3):193-203. Erratum in: *Eur J Pharmacol* 1993 Jan 19; 230(3):389.

Hodges EVE, Finnegan RA, Perry DG. *Skewed autonomy-relatedness in preadolescents' conceptions of their relationships with mother, father, and best friend.* *Developmental Psychology*, Vol 35(3), May 1999, 737-748

Jedlicka P, Backus KH. *Inhibitory Transmission, Activity-Dependent Ionic Changes and Neuronal Network Oscillations.* **Physiological Research; Praha** 55.2 (2006): 139-49.

Johnson R. *On the neural generators of the P300 component of the event-related potential.* *Psychophysiology* 1993; 30:90-7.

Kaiviainen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, Eriksson K, Vanninen R, Mervaala E. *Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease.* *Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease.* *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):549-56. Epub 2008 Mar 5. Review.

Kitano Y, Komiyama C, Makino M, Takasuna K, Takazawa A, Sakurada S. *Anticonvulsant properties of the novel nootropic agent nefiracetam in seizure models of mice and rats.* *Epilepsia*. 2005 Jun;46(6):811-8.

Klitgaard H. *Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs?* *Epilepsia*. 2001;42Suppl 4:13-8. Review.

Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. *Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy.* *Eur J Pharmacol*. 1998 Jul 24;353(2-3):191-206.

- Lamberty Y, Gower AJ, Klitgaard H. *The new antiepileptic drug levetiracetam normalises chlordiazepoxide withdrawal-induced anxiety in mice.* *Eur J Pharmacol.* 2002 Mar 29;439(1-3):101-6.
- Leskiewicz M, Budziszewska B, Lason W. *[Endocrine effects of antiepileptic drugs]* *Przegl Lek.* 2008;65(11):795-8. Review. Polish.
- Loscher W, Honack D. *Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats.* *Eur J Pharmacol.* 1993 Mar 2;232(2-3):147-58.
- Luszczki JJ, Andres-Mach MM, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ. *Levetiracetam and felbamate interact both pharmacodynamically and pharmacokinetically: an isobolographic analysis in the mouse maximal electroshock model.* *Epilepsia.* 2007 Apr;48(4):806-15. Epub 2007 Feb 5.
- Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ. *Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographic analysis.* *Epilepsia.* 2006 Jan;47(1):10-20.
- Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Wojcik-Cwicla J, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ. *Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Dec;15(6):609-16.
- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Baijajalieh SM, Matagne A, Fuks B. *The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jun 29;101(26):9861-6. Epub 2004 Jun 21.
- Martinez-Graneron MA, Garcia-Pereza A, Montanes F. *Levetiracetam as an alternative therapy for Tourette syndrome.* *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010 Jun 24;6:309-16.
- Matagne A, Klitgaard H. *Validation of corneally kindled mice: a sensitive screening model for partial epilepsy in man.* *Epilepsy Res.* 1998 Jun;31(1):59-71.
- Mota et al. *Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância.* *Ciências & Saúde Coletiva*, 15 (3): 717-724, 2010.
- Oldfield RC. *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.* *Neuropsychologia.* 1971 Mar;9(1):97-113.
- Oliveira AA, Almeida JP, Freitas RM, Nascimento VS, Aguiar LM, Junior HV, Fonseca FN, Viana GS, Sousa FC, Fonteneles MM. *Effects of levetiracetam in lipid peroxidation level, nitrite-nitrate formation and antioxidant enzymatic activity in mice*

brain after pilocarpine-induced seizures. CellMolNeurobiol. 2007 May;27(3):395-406. Epub 2007 Jan 5.

Polich J. *Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. Clinical Neurophysiology 118 (2007) 2128-2148.*

Raevskii KS, Malikova LA, Kalinin VV. *[Neuronal and neurochemical mechanisms underlying the effect of a novel antiepileptic drug levetiracetam]. EkspKlinFarmakol. 2007 Mar-Apr;70(2):70-4. Review.Russian.*

Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Leprince P, Moonen G, Selak I, Matagne A, Klitgaard H. *The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. Br J Pharmacol.2002 Jul;136(5):659-72.*

Schmidt RA, Wrisberg CA. *Aprendizagem e Performance Motora: Uma abordagem da aprendizagem baseada no problema.São Paulo: Artmed. 2ª ed., 2001.*

Sutton S. *P300 – thirteen years later. In: Begleiter H, editor. Evoked brain potentials and behavior. New York: Plenum Press; 1979. p. 107–25.*

Sutton S, Braren M, Zubin J, John E. *Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. Science 1965;150:1187–8.*

Velasques B. *Correlatos Eletrofisiológicos e Comportamentais de Processos Atencionais. Tese de Mestrado, Instituto de Psiquiatria – IPUB / UFRJ, 2009.*

Wang H, Gao J, Lassitter TF, Mc Donagh DL, Sheng H, Warner DS, Lynch JR, Laskowitz DT. *Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2006; 5(1):71-8.*

Williams SJ. *Sleep and health: reflections on the dormant society. Health,6 (2), 2002, 173–200.*

Wojda E, Wlaza A, Ppatsalos PN, Luszczki JJ. *Isobolographic characterization of interactions of levetiracetam with the various antiepileptic drugs in the mouse 6 Hz psychomotor seizure model. Epilepsy Res. 2009 Oct;86(2-3):163-74. Epub 2009 Jul 10.*

Zhang Y, Lehmann M, Shobeiry A, Höfer D, Johannes S, Emrich HM, Dietrich DE. *Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenic patients: a preliminary single-trial ERP analysis. Pharmacopsychiatry 2009;42(4):129-134.*

TM 2009 The United States Pharmacopeial Convention *All Rights Reserved. Revision Bulletin*

Levetiracetam