

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ALINE CUNHA TERRA

EFEITOS DOS ANTICONVULSIVANTES NA APRENDIZAGEM

Belo Horizonte – Minas Gerais

2013

ALINE CUNHA TERRA

EFEITOS DOS ANTICONVULSIVANTES NA APRENDIZAGEM

Monografia apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial do Programa de Pós-Graduação em Neurociências, para a obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício de Araújo
Moreira

Belo Horizonte – Minas Gerais

2013

ALINE CUNHA TERRA

EFEITOS DOS ANTICONVULSIVANTES NA APRENDIZAGEM

Monografia apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial do Programa de Pós-Graduação em Neurociências, para a obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Fabrício de Araújo Moreira

Aprovada em 19 de dezembro de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabrício de Araújo Moreira

Prof. Dr. Luciano Rezende Vilela

Prf^a. Mestre Maíra do Amaral

Belo Horizonte – Minas Gerais

2013

“A inteligência humana somente se desenvolve no indivíduo em função de interações sociais que são, em geral, demasiadamente negligenciadas.” (Piaget)

RESUMO

Este trabalho propõe o estudo da aprendizagem, dos anticonvulsivantes, seus efeitos colaterais e a relação entre eles. Tal estudo busca conhecer o impacto do uso de anticonvulsivantes na aprendizagem ou a inexistência deste. O aprendizado é a aquisição de novas informações e alterações no comportamento, ou na potencialidade do comportamento. A memória é uma importante ferramenta na aprendizagem e uma abordagem que explica o aprendizado pela memória diz que a informação flui a partir do ambiente por meio do armazenamento sensorial e da memória de curta e de longa duração. Os anticonvulsivantes são medicamentos utilizados no tratamento de epilepsia e causam efeitos indesejados aos pacientes que podem ou não prejudicar o aprendizado.

Palavras chave: aprendizagem, anticonvulsivante, efeitos colaterais.

ABSTRACT

This work proposes to study learning, anticonvulsants, the side effects of this drugs and the relationship between them. It also seeks to understand the impact of anticonvulsants on learning or the lack there of. Learning is the acquisition of new information and change in behavior or potential behavior. Memory is an important component in learning and an approach that explains learning by memory says that information flows from the environment through short and long term sensory memory storage. Anticonvulsant medications are used to treat epilepsy and cause unwanted effects to patients who may or may not impair learning.

Keywords: learning, anticonvulsant, side effects.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	05
1 Aprendizagem	05
2 Anticonvulsivantes	07
3 Efeitos colaterais dos anticonvulsivantes	09
JUSTIFICATIVA	11
OBJETIVOS	12
MATERIAIS E MÉTODOS	13
REVISÃO DA LITERATURA	16
DISCUSSÃO	23
- Perspectiva	23
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

INTRODUÇÃO

1 Aprendizagem

Os clientes de terapia ocupacional dispõem a maior parte do tempo do tratamento com o aprendizado, por isso é necessário que tal profissional conheça um pouco mais sobre a teoria da aprendizagem. Segundo Neistadt¹, o aprendizado pode ser definido como uma alteração relativamente permanente no comportamento, ou na potencialidade de comportamento, que resulta da experiência e não pode ser atribuída a estados corporais temporários induzidos por doença, fadiga ou medicamentosos¹. Os filósofos, desde Platão e Aristóteles, têm debatido se a natureza do conhecimento é determinada principalmente pela mente ou pela experiência sensorial. Alguns teóricos como Pavlov (1849 a 1936), Watson (1878 a 1958) e Skinner (1904 a 1990), acharam que o aprendizado era mais bem explicado pela observação e descrição das relações entre os comportamentos e os eventos observáveis¹.

Outra definição diz que o aprendizado é a aquisição de novas informações e/ou conhecimentos. Todo novo comportamento que um organismo apresenta, tanto em decorrência das variações no ambiente, como no organismo, é entendido como aprendizado. A intenção e a motivação para aprender não são essenciais por si mesmas, mas são importantes no foco da atenção do aprendiz². A simples repetição em geral não é o melhor método para a aprendizagem, mas provavelmente é ampliado pelo processo de elaboração, que liga o material novo ao já conhecido. Entretanto, a repetição mecânica pode ser útil para certos protocolos, como a aprendizagem da pronúncia de palavras em idiomas estrangeiros².

A partir da perspectiva de processamento da informação, o aprendizado exige a eficácia da recepção sensorial, do processamento cerebral e do comportamento motor para movimentação ou comunicação¹.

A memória é uma importante ferramenta na aprendizagem. Uma abordagem que explica o aprendizado pela memória diz que a informação flui a partir do ambiente por meio do armazenamento sensorial e da memória de curta e de longa duração².

Existem algumas classificações para memória, relevantes à compreensão do processo. São elas²:

- Memória sensorial – armazenamento pelo sistema perceptivo por tempo suficiente para esconder o intervalo entre as imagens estáticas.
- Memória de curta duração – usamos este termo de forma neutra em relação à teoria, para nos referirmos à retenção temporária de pequenas quantidades de material sobre breves períodos de tempo.
- Memória de trabalho – sistema de memória que serve de base à nossa capacidade de “manter as coisas em mente” ao realizarmos tarefas complexas.
- Memória de longa duração – sistemas que servem de base à capacidade de armazenar informação por longos períodos de tempo.
- Memória explícita/declarativa – memória que está aberta à evocação intencional, seja com base na recordação de eventos pessoais (memória episódica) ou fatos (memória semântica).
- Memória implícita/não declarativa – evocação de informação da memória de longa duração por meio de desempenho em vez de lembrança ou do reconhecimento conscientes.
- Memória semântica – sistema que se supõe armazenar conhecimento sobre o mundo.
- Memória episódica – sistema que se supõe servir de base à capacidade de relembrar eventos específicos.

Diversos sistemas têm demonstrado que a memória pode resultar de alterações dependentes da experiência na transmissão sináptica. Em quase todos os casos, a transmissão sináptica é modificada como resultado de uma alteração no número de grupos fosfato ligados a proteína da membrana sináptica³.

O aprendizado e a memória podem ocorrer nas sinapses e os eventos são representados primeiramente como mudanças na atividade elétrica do encéfalo, seguindo para moléculas de segundos mensageiros e posteriormente aparecem como modificações em proteínas sinápticas preexistentes. Essas alterações temporárias são convertidas em alterações permanentes por modificações na estrutura da sinapse³. Independentemente da espécie, da localização no encéfalo e do tipo de memória, muitos mecanismos responsáveis por esses eventos parecem ser universais, sendo também uma característica universal o envolvimento de íons Ca^{2+} . Este, claramente, não

participa apenas da construção de ossos e dentes, nem apenas da secreção de neurotransmissores e na contração muscular, mas também em qualquer forma de plasticidade sináptica³.

2 ANTICONVULSIVANTES

A epilepsia é um distúrbio muito comum, caracterizado por crises que, dependendo da área cerebral afetada, podem tomar várias formas e ocorre por motivo de descargas neuronais episódicas⁴. O que se inicia como uma descarga anormal local, pode se espalhar para outras áreas do cérebro. Os sintomas particulares produzidos dependem da função da região cerebral afetada, sendo assim, o envolvimento do córtex motor causa convulsões, o envolvimento do hipotálamo causa descarga autonômica periférica e o envolvimento da formação reticular na parte superior do tronco encefálico leva a uma perda da consciência⁴.

A epilepsia é tratada principalmente com fármacos - anticonvulsivantes, sendo estes eficazes para controlar convulsões em 50-80% dos casos⁴. Os pacientes que com epilepsia geralmente necessitam utilizar os anticonvulsivantes de modo contínuo por muitos anos, portanto é essencialmente importante evitar os efeitos colaterais⁴. Na tabela 2.1 encontram-se as propriedades dos principais fármacos anticonvulsivantes utilizados no tratamento da doença.

Três *mecanismos de ação* parecem ser importantes na ação dos anticonvulsivantes: (a) potencialização da ação do GABA; (b) inibição da função do canal de sódio; (c) inibição da função do canal de cálcio.

(a) Potencialização da ação do GABA:

Alguns fármacos facilitam a abertura dos canais de cloreto mediado pelo GABA. Alguns atuam inibindo a enzima GABA transaminase, que é responsável pela inativação do GABA, e outras inibem a captação de GABA; ambas, portanto, reforçam a ação do GABA como transmissor inibitório⁴.

(b) Inibição da função do canal de sódio:

A excitabilidade da membrana é afetada por uma ação nos canais de sódio dependentes de voltagem. Os fármacos bloqueiam preferencialmente a excitação das células que estão disparando repetitivamente em quanto maior a frequência de disparos, maior o bloqueio produzido. Importante salientar a capacidade de estes discriminarem entre os canais de sódio em seus estados de repouso, aberto e inativo⁴.

(c) Inibição da função do canal de cálcio:

Alguns fármacos têm efeito discreto sobre os canais de cálcio, mas um (etossuximida) bloqueia os canais de cálcio tipo T – cuja ativação desempenha um papel na descarga rítmica associada com as crises de ausência⁴.

Tabela 2.1 – Propriedades dos principais fármacos anticonvulsivantes

FÁRMACO	LOCAIS DE AÇÃO				PRINCIPAIS USOS
	Canal de sódio	Receptor GABA	Canal de Cálcio	Outros	
Fenitoína	++				Todos os tipos exceto crises de ausência
Carbamazepina ^a	++				Todos os tipos exceto crises de ausência Especialmente epilepsia do lobo temporal (também usada na nevralgia do trigêmeo) O fármaco antiepilético mais amplamente usado
Valproato	++	+		Inibição do GABA transaminase	A maior parte dos tipos, incluindo as crises de ausência.
Etossuximida ^b			++		Crises de ausência Pode exacerbar as convulsões tônico-clônicas
Fenobarbital ^c	+	+			Todos os tipos exceto as crises de ausência
Benzodiazepínicos: p.ex.: clonazepam, clobazepam,		++			Todos os tipos Diazepam usado intravenosamente

diazepam					para controlar o estado de mal epilético
Vigabatrina				Inibição do GABA transaminase	Todos os tipos Parece ser eficaz em pacientes resistentes a outros fármacos
Lomotrigina	++		+	Inibe a liberação de glutamato	Todos os tipos
Gabapentina			+		Ainda não completamente avaliado

^a**Oxcarbazepina**, recentemente introduzida é semelhante, admite-se ter menos efeitos colaterais.

^b**Trimetadiona** é semelhante à etossuximida, pois atua seletivamente contra as crises de ausência. Sua maior toxicidade (especialmente o risco de reações severas hipersensibilidade) significa que a etossuximida a substituiu largamente no uso clínico.

^c**Primidona** é farmacologicamente semelhante ao fenobarbital e é convertida no organismo a fenobarbital. Não há vantagens ^{claras} e é mais su^{jeita} a produzir reações de hipersensibilidade, portanto é agora raramente usada.

Fonte: RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**. Rio de Janeiro – Elsevier, 2004. 5a edição. pag:637.

3 EFEITOS ADVERSOS DOS ANTICONVULSIVANTES

O anticonvulsivante ideal deveria suprimir todas as convulsões sem causar quaisquer efeitos indesejáveis. Infelizmente, os medicamentos utilizados atualmente não apenas deixam de controlar a atividade epilética em alguns pacientes, como também causam efeitos adversos cuja intensidade varia desde comprometimento mínimo do sistema nervoso central, à morte por anemia aplásica ou insuficiência hepática⁵.

Na tabela 3.1 estão descritos alguns efeitos colaterais dos principais medicamentos anticonvulsivantes utilizados.

Tabela 3.1 – Principais efeitos colaterais de alguns anticonvulsivantes

FÁRMACOS	PRINCIPAIS EFEITOS COLATERIAS
----------	-------------------------------

Fenitoína	Ataxia, vertigem Hipertrofia gengival Hirsutismo Anemia megaloblástica Má-formação fetal Reações de hipersensibilidade
Carbamazepina	Sedação, ataxia Visão turva Retenção de água Reações de hipersensibilidade Leucopenia, falência hepática (rara).
Valproato	Geralmente menos do que com outros fármacos Náusea Perda de cabelo Ganho de peso Mús-formações fetais
Etossuximida	Náusea, anorexia Alterações de humor Cefaleia
Fenobarbital	Sedação, depressão Contraindicado em porfíria (como os demais barbitúricos)
Benzodiazepínicos	Sedação Síndrome de abstinência
Vigabatrina	Sedação Alterações comportamentais e de humor (ocasionalmente psicose) Defeitos do campo visual
Lomotrigina	Tontura Sedação Erupções cutâneas
Gabapentina	Poucos efeitos colaterais, principalmente sedação.

Fonte: RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia.** Rio de Janeiro – Elsevier, 2004. 5a edição. pag:637

JUSTIFICATIVA

A prática Terapêutica Ocupacional mostra um uso elevado de anticonvulsivantes por pacientes entendidos em clínica pediátrica (0-18 anos). Um levantamento em clínica infantil que atende adversas deficiências mostrou que aproximadamente 67,67% dos pacientes fazem uso de anticonvulsivantes.

Estudos em animais já mostraram a influência destes medicamentos^{6, 7,8,9} nas habilidades cognitivas, resta-nos conhecer os efeitos destes em humanos.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos dos anticonvulsivantes na aprendizagem.

Objetivos específicos

- I. Identificar os efeitos adversos dos anticonvulsivantes;
- II. Analisar os possíveis prejuízos na aprendizagem causados pelo uso do anticonvulsivante.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados para execução da pesquisa foram coletados através do banco de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS – que engloba o LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, SciELO) e PubMed.

Foram utilizados como critérios de escolha dos artigos os que foram publicados após o ano de 2007 até a presente data, que sejam de língua inglesa e portuguesa, procurando-se alcançar um número suficiente de artigos que abordem o tema escolhido e os critérios de escolha. Para a pesquisa foram utilizados os descritores: *learning* (aprendizagem), *anticonvulsant* (anticonvulsivante), *collateral effects* (efeitos colaterais). Na tabela 4.1 estão descritos a quantidade de artigos encontrados (lista anexada ao final deste trabalho).

Tabela 4.1 – Artigos encontrados

DESCRITOR	FONTE	DATA DE PUBLICAÇÃO	LÍNGUA	FILTROS	QUANTIDADE DE ARTIGOS
Aprendizagem	BVS	2007 a 2013	Português	<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Aprendizagem • Estudo de coorte • Humanos, feminino, masculino, criança, pré-escolar, lactente, recém-nascido. • América do norte, Brasil. • Artigo 	0
	PubMed	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Fulltextavailable • Age: 1-23 months, 6-12 years 	0
Anticonvulsivante	BVS	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Anticonvulsivante, ácido valpróico • Estudo de coorte • Humanos, feminino, masculino, criança, pré-escolar, lactente, recém-nascido • Artigo 	1
	PubMed	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Fulltextavailable • Age: 1-23 months, 6-12 years, preschool child 	0
Aprendizagem; anticonvulsivante	BVS	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Anticonvulsivantes, transtornos cognitivos • Estudo de coorte • Humanos, feminino, masculino, criança, pré-escolar, lactente, recém-nascido 	2

				• Artigo	
	PubMed	2007 a 2013			0
Efeitos colaterais; anticonvulsivantes	BVS	2007 a 2013		• Disponível • Estudo de coorte • Humanos, feminino, masculino, criança, pré- escolar, lactente, recém- nascido • Artigo	0
	PubMed	2007 a 2013			0
TOTAL					3

Tabela 2.2

DESCRITOR	FONTE	DATA DE PUBLICAÇÃO	LÍNGUA	FILTROS	QUANTIDADE DE ARTIGOS
Learning	BVS	2007 a 2013	Inglês	<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Aprendizagem • Estudo de coorte • Humanos, feminino, masculino, criança, pré-escolar, lactente, recém-nascido • América do norte, Brasil • Artigo 	5
	PubMed	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Classical article • Fulltextavailable • Humans • Age: 1-23 months, 6-12 years, preschool child 	0
Anticonvulsant	BVS	2007 a 2012		<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Anticonvulsivante, ácido valpróico • Estudo de coorte • Humanos, feminino, masculino, criança, pré-escolar, lactante, recém-nascido • Artigo 	5
	PubMed	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Fulltextavailable • Ages: 1-23 months, 6-12 years, preschool child, newborn 	0
Learning; anticonvulsant	BVS	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Anticonvulsivantes, transtornos cognitivos • Estudo de coorte • Humanos, feminino, masculino, criança, pré-escolar, lactante, recém-nascido • Artigo 	1
	PubMed	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Review • Free full text available • Humans • Ages: Child: birth-18 years, Infant: birth-23 	0

				months, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years	
Collateral effects; anticonvulsant	BVS	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Disponível • Artigo 	1
	PubMed	2007 a 2013		<ul style="list-style-type: none"> • Review • Free full text available • Human • Ages: 1-23 months, 6-12 years, preschool child, newborn 	0
TOTAL					12

REVISÃO DA LITERATURA

Foram encontrados 15 (quinze) artigos disponíveis, e apenas 03 (três) estão relacionados ao assunto deste trabalho. Os artigos a serem analisados estão descritos abaixo.

ARTIGO 1: Neuropsychological status at seizure onset in children - Risk factors for early cognitive deficits.

Objetivo: Este estudo caracteriza a função neuropsicológica e o desempenho acadêmico na época da primeira crise e identifica os fatores de risco para déficits cognitivos.

Métodos: Foram comparadas 282 crianças (entre 6-14 anos, QI 70), com a primeira crise a 147 irmãos saudáveis, em uma bateria de testes padronizados, amplamente utilizados na avaliação neuropsicológica e examinadas as relações com as variáveis clínicas e demográficas. Na tabela 1 deste estudo são apresentadas as características do grupo.

Table 1 Sample characteristics		
	Seizure group, n = 282	Sibling group, n = 147
Age at testing, y, mean (SD)	9.7 (2.5)	10.8 (2.9)
IQ, mean (SD)	103.0 (13.3)	104.8 (12.6)
Primary caregiver's education, mean (SD)	13.9 (2.3)	14.0 (2.4)
% Female	52.1	53.1
Handedness, % left	11.4	10.2
Race, % Caucasian/non-Hispanic	83.7	87.1
Age at onset of FRS, mean (SD)	9.5 (2.5)	N/A
Developmental history, % abnormal	1.1	N/A
Neurologic examination, % abnormal	3.2	N/A
MRI, % with significant abnormality	12.1	N/A
EEG, % with epileptiform activity	61.8	N/A
EEG, % with slow wave activity	10.7	N/A
EEG, % with electrographic seizures	1.1	N/A
Multiple seizure types, %	10.0	N/A
Primary seizure type, %*		
Generalized non-absence	19.2	N/A
Generalized absence	13.8	N/A
Simple partial	6.0	N/A
Complex partial	25.6	N/A
Partial w/secondary generalization	33.3	N/A
Undetermined	2.1	N/A
Etiology of seizures, %		
Idiopathic	47.5	N/A
Symptomatic/cryptogenic	48.2	N/A
Unknown	4.3	N/A
Primary epileptic syndrome, %*		
Generalized Idiopathic absence	13.8	N/A
Generalized Idiopathic tonic clonic	14.9	N/A
Generalized symptomatic/cryptogenic	2.8	N/A
Localization-related Idiopathic	18.8	N/A
Localization-related cryptogenic	39.4	N/A
Localization-related symptomatic	6.0	N/A
Undetermined	4.3	N/A
Prior unrecognized seizures, %	35.9	N/A
Multiple seizures by baseline interview, %	66.2	N/A
Prescribed AEDs at testing, %†	50.0	N/A

Tabela 1 – Características do grupo

Resultados: Nessa avaliação intelectual, 27% com apenas uma crise e até 40% dos que apresentam fatores de risco exibiram déficits neuropsicológicos no início. Fatores de risco associados com déficits neuropsicológicos incluem múltiplas convulsões, uso de drogas antiepiléticas, etiologia sintomática/criptogênica e atividade epilética no início do eletroencefalograma; uma criança com os três fatores de risco tem três vezes mais chances que seus irmãos saudáveis de apresentar déficits neurológicos na primeira visita à clínica. Crise de ausência tem maior chance de comprometimento neuropsicológico. As tabelas 1 e 2 mostram os valores dos scores nas avaliações realizadas.

Figure 1 Neuropsychological factor scores by epileptic syndrome

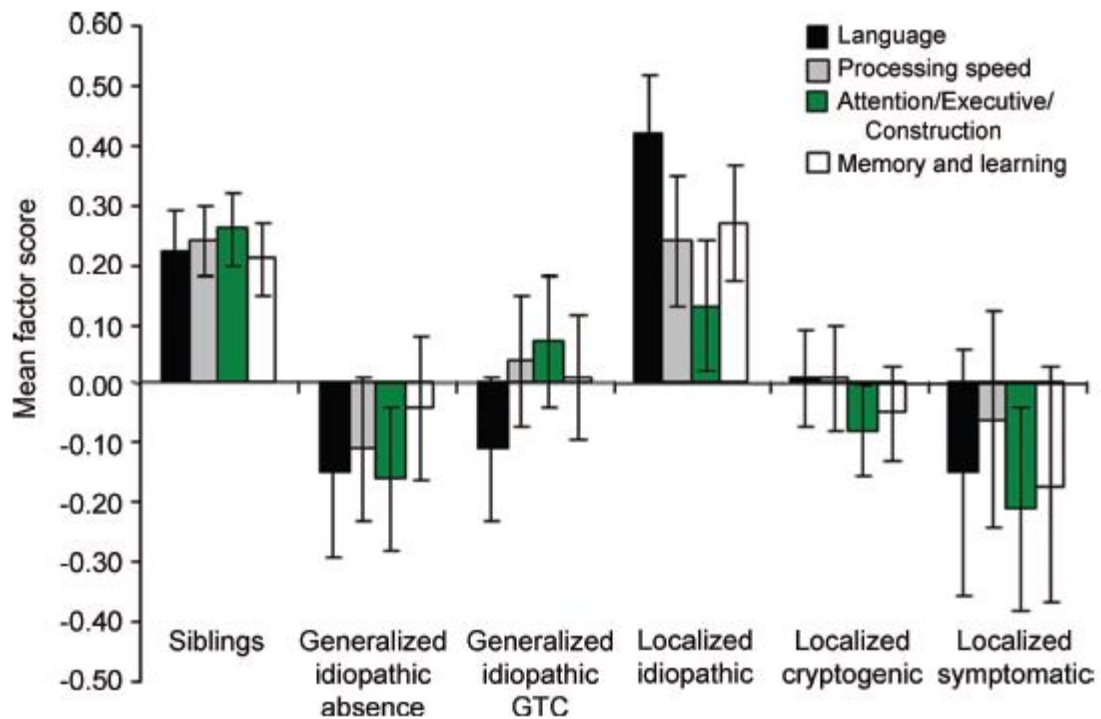


Figura 1 – Scores de fatores neuropsicológicos em síndromes epiléticas

Figure 2 Neuropsychological factor scores by antiepileptic drug (AED) use, multiple seizures, and epileptiform activity on initial EEG

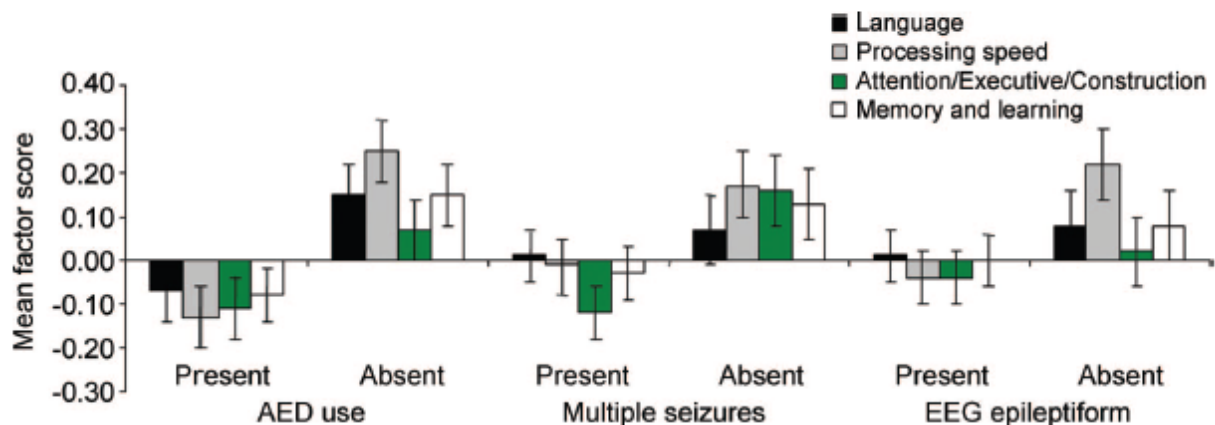


Tabela 2 – Scores dos fatores neuropsicológicos referentes aos antiepiléticos, múltiplas crises e atividade epilética no primeiro eletroencefalograma.

Conclusões: Um subgrupo de crianças intelectualmente normais, com crises, apresentam déficits cognitivos no início. O desempenho acadêmico não foi afetado, sugerindo a existência de uma janela de intervenção no início da doença para a melhora no desempenho escolar.

ARTIGO 2: **How is epilepsy treated in people with a learning disability? A retrospective observational study of 183 individuals.**

Introdução: Epilepsia em pacientes com déficits de aprendizagem (DA) é atualmente administrada por várias agências de saúde, sem critérios óbvios para selecionar caminhos de cuidados específicos e limitadas descrições sobre o melhor tratamento.

Objetivo: Examinar as relações entre as estratégias administrativas e resultados clínicos, em um estudo de coorte, em indivíduos com epilepsia e DA.

Métodos: Foram feitas tentativas para recrutar todos os indivíduos com epilepsia e DA conhecidos nos serviços de saúde, numa determinada área geográfica. Entretanto, os indivíduos com DA profunda foram sub-representados no grupo final. Informações relativas à epilepsia, a gravidade do DA, comorbidades e manejo foram obtidos retrospectivamente, tanto em notas clínicas quanto em entrevistas com cuidadores e médicos.

Resultados: Foram recrutados 183 indivíduos, dos quais 33% não tinham relatos de convulsões nos três meses anteriores, 12% registraram mais de 20 crises por mês. 73

indivíduos foram tratados com monoterapia, 66 foram tratados com duas drogas antiepiléticas e 42 com prescrição de três ou mais drogas antiepiléticas no momento do estudo. Não houve diferença na frequência das crises mensais entre os grupos que tomam diferentes drogas e os que fazem monoterapia. Na tabela 1 pode-se ver a média de crises epiléticas de acordo com o regime de tratamento adotado.

Table 1

Mean monthly seizure frequencies associated with different antiepileptic drug regimens – for all regimens used in at least two individuals – (includes data from 137 individuals and excludes data from the 4 participants with >100 seizures per month).

AED regimen	Number of times prescribed in sample	Mean monthly seizure frequency	sd
Carbamazepine	22	2.3	4.4
Carbamazepine + lamotrigine	8	6.6	6.6
Carbamazepine + topiramate	2	25.4	34.8
Carbamazepine + sodium valproate	18	6.9	12.1
Carbamazepine + clonazepam + sodium valproate	5	4.0	8.4
Carbamazepine + lamotrigine + sodium valproate	6	9.2	9.5
Lamotrigine	6	4.7	8
Lamotrigine + levetiracetam	3	20.7	23
Lamotrigine + sodium valproate	10	3.0	3.6
Levetiracetam + sodium valproate	3	5.4	5.6
Levetiracetam + sodium valproate + phenytoin	3	18.7	23.6
Phenobarbitone	2	0	0
Phenobarbitone + phenytoin	4	0.8	1.0
Phenytoin	3	0.3	0.5
Phenytoin + sodium valproate	4	6.0	6.6
Sodium valproate	39	4.1	15.0

Tabela 1 – média de frequências mensais de crises de acordo com o tipo de tratamento

Da mesma forma, para aqueles prescritos com duas drogas antiepiléticas, nenhuma combinação especial foi associada com a frequência de crises significativamente menor. Na tabela 2 pode-se encontrar o número de prescrições dos regimes de tratamento em toda a população.

Table 2

Number of prescriptions of specific AEDs regimens across the study population prescribed to those with and without any seizures in the preceding three months.

AED treatment	No seizures in past 3 months	Any seizures in past 3 months
CBZ	12	10
CBZ + LTG	1	7
CBZ + SVP	4	14
CBZ + LTG + SVP	0	6
CBZ + SVP + CLON	3	2
LTG	3	3
LTG + SVP	1	9
SVP	21	18

AED: antiepileptic drug; CBZ: carbamazepine; LTG: lamotrigine; SVP: sodium valproate; CLON: clonazepam.

Tabela 2 – Número de prescrições em toda a população

Um terço da amostra estava recebendo cuidados da equipe de epilepsia a partir de serviços de neurologia do hospital, mas não foram identificados critérios que determinam a escolha da via de tratamento. Na tabela 3 vê-se o número de prescrições dos antiepiléticos nos serviços de neurologia e distúrbio de aprendizagem.

Table 3

Rates of individual AED prescription by neurology and LD services (as a percentage of the number of participants seen in each service)

AED	Neurology service	LD service
Carbamazepine	38	49
Clobazam	7	1
Lamotrigine	29	17
Levetiracetam	7	7
Phenobarbitone	3	9
Phenytoin	9	12
Topiramate	0	2
Valproate	43	70

Tabela 3 – Número de prescrições de anti-epiléticos nos serviços de neurologia e distúrbio de aprendizagem

Os resultados sugerem que mais estudos precisam ser realizados para identificar tanto os melhores cuidados, o percurso e estratégias para o uso de drogas anti-epiléticas.

ARTIGO 3: Regulation of Hippocampal and Behavioral Excitability by Cyclin-Dependent Kinase 5.

Quinase dependente da ciclina 5 (Cdk5) é uma serinotreonina-quinase e seu envolvimento na aprendizagem, plasticidade sináptica, neurotransmissão, e numerosos distúrbios neurológicos tem sido pesquisado. Anteriormente foi mostrado que a perda de Cdk5 condicional em ratos adultos melhora a aprendizagem e a plasticidade do hipocampo através da modulação do receptor de degradação do ácido glutâmico, mediada por N-metil-D-aspartato (NMDAR).

Objetivo: Caracterizar a plasticidade sináptica melhorada e examinar os efeitos da perda de Cdk5 a longo prazo sobre a excitabilidade hipocámpica em ratos adultos.

Resultados: Potenciais excitatórios do campo pós-sináptico (fEPSPs) de Schaffer, sub-região CA1 do hipocampo (SC/CA1), revelam que a perda de Cdk5 altera a topografia e gera maior potencial pós-tetânico. Desde que Cdk5 coordena níveis da subunidade NMDAR NR2B, foram investigados os efeitos a longo prazo da queda de Cdk5 sobre a excitabilidade neuronal no hipocampo, medindo magnitudes fEPSP NMDAR mediadas e limites da população-pico. Perda a longo prazo de CDK5 levou a um aumento de Mg^{2+} - sensíveis potenciais e um limite inferior para a atividade epiléptica e convulsões. As análises bioquímicas foram realizadas para compreender melhor o papel de Cdk5 em convulsões. A indução de convulsões em animais do tipo selvagem levou a valores

elevados de p25, o co-fator de ativação Cdk5. A longo prazo, mas não de forma aguda, a perda de CDK5 levou à diminuição de níveis da p25, sugerindo que Cdk5/p25 pode ser ativado como um mecanismo homeostático para atenuar a atividade epiléptica.

Conclusão: Estes resultados indicam que Cdk5 regula a plasticidade sináptica, controla a excitabilidade neuronal e o estímulo comportamental induzido e pode ser um novo alvo farmacológico de terapias cognitivas e anticonvulsivantes.

DISCUSSÃO

Pode-se fazer considerações sobre o assunto: pensando nas condições ideais para uma aprendizagem eficaz (concentração, atenção, nível alto de alerta, entre outros) e os efeitos adversos de alguns medicamentos (visão turva, vertigem, cefaleia, ataxia, entre outros), os primeiros vão de encontro aos outros, o que prejudica o processo de aprendizagem. Percebe-se também a interferência dos anticonvulsivantes nos canais de Ca^{2+} , importantes na plasticidade sináptica – essencial na aprendizagem e memória².

Quatro estudos realizados em animais (ratos) mostraram a influência de alguns fármacos em algumas habilidades cognitivas. O primeiro fala da exposição à carbamazepina no período pré-natal reduzindo a população de células neuronais do hipocampo e córtex cerebral em ratos recém-nascidos e jovens, podendo ser detectados efeitos na aprendizagem e memória⁶. O segundo falados efeitos do lítio e carbamazepina no aprendizado espacial⁷. O terceiro fala da exposição ao valproato de sódio durante o crescimento cerebral prejudicando o aprendizado espacial em ratos na pre-puberdade⁸. O último diz que topiramato diminui a consolidação da memória de medo e extingue o medo condicional em ratos⁹. Todos estes estudos laboratoriais conseguiram comprovar parcialmente, ou totalmente, seus questionamentos. Levando-se em consideração que todos os fármacos utilizados nos estudos são amplamente utilizados por pacientes humanos, é plausível questionarmos os efeitos dos anticonvulsivantes na aprendizagem.

Para a Terapia Ocupacional a comprovação deste estudo é bastante relevante, pois o profissional teria maior embasamento teórico para nortear seu tratamento, mudando assim algumas de suas estratégias. Levando-se em conta a falta da disciplina “farmacologia” na grade curricular desse profissional, artigos e trabalhos como este poderiam ajuda-lo na obtenção do conhecimento.

6.1 – Perspectivas

Uma proposta para estudos posteriores é a indução de convulsão em animais, o uso de medicamentos anticonvulsivantes e o *labirinto aquático de Morris* (neste teste, um rato é colocado em um tanque cheio de água, onde também está uma plataforma que permite ao rato fugir da água). Tal teste seria utilizado, pois envolve aprendizagem e

memória. Dessa forma, talvez pudéssemos comprovar os efeitos do uso dos anticonvulsivantes na aprendizagem.

Tais estudos teriam o objetivo de ajudar em pesquisas para elaboração de medicamentos com menores efeitos colaterais, já que os indivíduos que utilizam tais medicamentos não podem ficar sem os mesmos e necessitam continuar o processo de aprendizagem durante a vida.

CONCLUSÃO

Os anticonvulsivantes têm efeitos colaterais importantes e neste estudo pode-se notar a possível influência na aprendizagem, mas tal influência não pode ser comprovada, apenas sugerida, deixando a resposta para posteriores estudos. Os três artigos encontrados e analisados não foram suficientes para uma revisão bibliográfica eficaz e conclusiva.

REFERÊNCIAS

1. NEISTADT, M.E. *Teorias derivadas das perspectivas de aprendizado*. Cap. 26. Pág. 51-525. In **Willard & Spackman - Terapia Ocupacional**. Rio de Janeiro – Editora Guanabara Koogan S.A.
2. BADDELEY, Alan; ANDERSON, Michael C.; EYSENCK, Michael. **Memória**. Porto Alegre – Artmed, 2011.
3. BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. *Mecanismos moleculares do aprendizado e memória*. Cap. 24. Pág. 775-807. In **Neurociências – desvendando o sistema nervoso**. Porto Alegre – Artmed, 2002. 2ª edição.
4. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia**. Rio de Janeiro – Elsevier, 2004. 5ª edição.
5. BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **Goodman e Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro – McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. 10ª edição.
6. ÄBERG, E., HOLST, S., NEAGU, A., ÖGREN, S.O., LAVEBRATT, C. **Prenatal exposure to carbamazepine reduces hippocampal and cortical neuronal cell population in new-born and young mice without detectable effects on learning memory**. *Plos one*. November 2013, volume 8, issue 11.
7. WANG, Y.C., et al. **Effects of lithium and carbamazepine on spatial learning and depressive behavior in a rat model of bipolar disorder induced by ouabain**. *Pharmacology, biochemistry and behavior*. 2013, volume 105, p. 118-127.
8. FILGUEIRAS, C.C. et al. **Sodium valproate exposure during the brain growth spurt transiently impairs spatial learning in prepubertal rats**. *Pharmacology, biochemistry and behavior*. 2013, volume 103, p. 684-691.
9. LIMA, P.A.S.P, et al. **Topiramate diminishes fear memory consolidation and extinguishes conditioned fear in rats**. *J Psychiatry Neurosci*. 2011, 36(4).