

# TDAH nas epilepsias: prevalência e fatores de risco

Luciana Cristina Pimentel<sup>1</sup>

Universidade Presbiteriana Mackenzie, SP, Brasil

Roberta Monterazzo Cysneiros

Universidade Presbiteriana Mackenzie, SP, Brasil

**Resumo:** O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) representa uma das comorbidades mais prevalentes da epilepsia, mas a associação entre ambas as condições é pouco compreendida. Esta revisão sistemática da literatura foi realizada em base de dados eletrônica (Medline/Pubmed), no recorte 2011-2016, com o objetivo de investigar os fatores associados à comorbidade. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 15 artigos. A prevalência de TDAH na epilepsia variou amplamente de 5,3% a 64,9%. Apesar de o TDAH estar presente nas epilepsias focais e generalizadas, alguns tipos ou síndromes epilépticas, como a epilepsia rolândica e a epilepsia frontal, foram fortemente associados aos sintomas de TDAH, especialmente naqueles indivíduos com epilepsia recém-diagnosticada, com crises pouco controladas e com eletroencefalograma anormal.

**Palavras-chave:** epilepsia; TDAH; comorbidade; fatores de risco; prevalência.

## ADHD IN EPILEPSY: PREVALENCE AND RISK FACTORS

**Abstract:** Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) represents one of the most prevailing comorbidities of epilepsy. However, the association between both conditions is little understood. This systematic literature review was conducted based on electronic data (Medline/Pubmed), in the 2011-2016 period, with the purpose of investigating the contributing factors for the co-occurrence. After applying the eligibility criteria, 15 articles were selected. The prevalence of ADHD in epilepsy varied widely from 5.3% to 64.9%. Although ADHD is present in focal and generalized epilepsies, some epileptic types or disorders, such as rolandic epilepsy and frontal epilepsy, were strongly associated with ADHD symptoms, especially in those individuals with newly diagnosed epilepsy, poorly controlled seizures, and abnormal electroencephalogram.

**Keywords:** epilepsy; ADHD; comorbidity; risk factors; prevalence.

## TDAH EN LA EPILEPSIA: PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

**Resumen:** El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) representa una de las comorbidades más prevalentes de la epilepsia, pero la asociación entre ambas condiciones es poco comprendida. Esta revisión sistemática de la literatura fue realizada en base de datos electrónica (Medline/Pubmed), en el recorte 2011-2016, con el objetivo de investigar los factores contribuyentes para la co-ocurrencia. Aplica-

<sup>1</sup> **Endereço para correspondência:** Luciana Cristina Pimentel, Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Presbiteriana Mackenzie, Rua da Consolação, 930, Prédio 28, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01302-907. E-mail: pimentelfarmacia@gmail.com

dos los criterios de elegibilidad, fueron seleccionados 15 artículos. La prevalencia de TDAH en epilepsia varió ampliamente de 5,3% a 64,9%. A pesar del TDAH está presente en las epilepsias focales y generalizadas, algunas clases de síndromes epilépticas, como la epilepsia rolándica y la epilepsia frontal se asociaron fuertemente con los síntomas de TDAH, particularmente en aquellos individuos con epilepsia recién diagnosticadas, crisis poco controladas y con electroencefalograma anormal.

**Palabras clave:** epilepsia; TDAH; comorbidad; factores de riesgo; prevalencia.

## Introdução

A epilepsia, uma doença cerebral caracterizada pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição (Fisher *et al.*, 2005), acomete cerca de 65 milhões de pessoas no mundo (Thurman *et al.*, 2011). A epilepsia é a doença neurológica mais comum em crianças e adolescentes até 16 anos, e a prevalência estimada varia de 3,2-5,5/1.000 nos países desenvolvidos e de 3,6-44/1.000 nos países em vias de desenvolvimento (Camfield e Camfield, 2015).

Crianças com epilepsia apresentam frequentemente transtornos neuropsiquiátricos. O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), o Transtorno de Aprendizagem e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) são mais prevalentes em crianças com epilepsia do que naquelas sem epilepsia e aproximadamente metade das crianças com epilepsia requerem maior assistência educacional (Ferrie *et al.*, 1997).

O TDAH, caracterizado por *deficit* de atenção, desorganização e/ou hiperatividade e impulsividade, acomete de 5% a 7% dos escolares, e são reconhecidas três apresentações: Predominantemente Desatenta, Predominantemente Hiperativa e Impulsiva e a apresentação Combinada (American Psychiatric Association [APA], 2014).

A alta comorbidade de TDAH e epilepsia sugere a existência de um mecanismo neurobiológico comum e de uma relação bidirecional entre ambas as condições, aventando-se a participação de fatores genéticos subjacentes a transtornos do neurodesenvolvimento, tipo de epilepsia, efeito das crises epilépticas recorrentes e mecanismos iatrogênicos (Hamoda, Guild, Gumlak, Travers, & Gonzalez-Heydrich, 2009; Gonzalez-Heydrich *et al.*, 2012). Considerando que a epilepsia e o TDAH são comuns na infância e que ambos podem provocar significativas consequências negativas para o comportamento, aprendizado e comportamento social, o objetivo desta revisão sistemática é investigar os fatores associados à comorbidade; o que poderá trazer subsídios para o acompanhamento e a intervenção precoce, com o intuito de minimizar os prováveis prejuízos dos sujeitos acometidos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e familiares.

## Método

Os artigos foram selecionados pela autora principal, no primeiro semestre de 2016, na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, por meio do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica, utilizando “ADHD” e “epilepsy”

como descritores. Foram encontrados 311 artigos em periódicos indexados publicados entre janeiro de 2011 e abril de 2016. A partir da leitura de títulos e resumos dos periódicos, foram selecionados 23 artigos que avaliaram os valores de prevalência de TDAH em indivíduos com epilepsia, e excluídos os artigos de revisão. Posteriormente, a apuração foi efetuada por duas juízas, de modo independente, as quais realizaram leituras criteriosas do material e excluíram aqueles que não identificaram o tipo de epilepsia na casuística, elegendo 15 manuscritos para serem discutidos criticamente na presente revisão sistemática (Quadro 1). Para a exclusão dos artigos, as juízas realizavam a leitura integral dos textos conjuntamente e, após análise minuciosa dos artigos, decidiam consensualmente pela exclusão. Para a avaliação dos fatores preditores de TDAH nas epilepsias (Quadro 2), foram selecionados os artigos que investigaram uma das seguintes variáveis: tipo de epilepsia, idade de início e duração da epilepsia, frequência de crises, história de *status epilepticus*, história de convulsão febril, história familiar, utilização de fármacos antiepilépticos, descargas epileptiformes não convulsivas e outras doenças associadas.

## Resultados e Discussão

Epilepsia e TDAH são distúrbios neurológicos comuns na infância, mas a relação entre ambos é complexa e mal compreendida. A ampla dispersão na prevalência de TDAH na epilepsia aponta para um conjunto de variáveis contribuintes. Neste estudo foram registradas prevalências de TDAH em crianças com epilepsia que variaram de 5,3% a 64,9% (Quadro 1). As variáveis contribuintes identificadas nos artigos incluíram o tipo de epilepsia ou síndrome epiléptica associada com pouco controle das crises e as descargas epileptiformes, particularmente durante a fase ativa da epilepsia (Quadro 2).

A maior prevalência de TDAH foi de 64,9% em crianças com epilepsia rolândica, a síndrome epiléptica mais comum da infância, com maior prevalência em meninos e elevado determinante genético (Kim, Yum, Kim, & Ko, 2014). Entre as 198 crianças acompanhadas pelo serviço terciário de referência, 74 crianças foram incluídas, uma vez que a maioria dos pais refutou a participação dos filhos por não considerar necessária uma avaliação neuropsicológica. As crianças com maior frequência de crises e com descargas centrotemporais foram as que apresentaram maior prejuízo na atenção seletiva. A prevalência elevada de TDAH nessa casuística pode ser atribuída a uma combinação de fatores, como o tipo de epilepsia, a amostra de conveniência que apresentava crises não controladas e eletroencefalograma anormal, aliada a não utilização de escalas padronizadas para o diagnóstico de TDAH. Este estudo corrobora o de Fonseca, Tedrus, Tonelotto, Antunes, & Chiodi (2004), que relataram que crianças com epilepsia rolândica apresentaram desempenho inferior no subteste de leitura e no escore total mais frequentemente do que as sem epilepsia, e aquelas com maior número de descargas centrotemporais apresentam desempenho inferior em leitura comparativamente àquelas com desempenho médio e superior.

**Quadro 1. Prevalência de TDAH em indivíduos com epilepsia.**

Prevalência (casuística)	Origem amostral	Idade dos voluntários (anos)	Epilepsia	Doenças excluídas	Outras comorbidades no grupo com TDAH	Apresentação de TDAH	Referências
6,6% (n = 106)	Hospitais, clínicas particulares e públicas, Grécia	6 a 9	Focal e generalizada	DI, paralisia cerebral, TEA, doença neurodegenerativa, hemiplegia espástica, isquemia encefalopática, meningoencefalite, distúrbios neurológicos, psiquiátricos, de linguagem ou auditivos, história de contusão crânio-cerebral, cirurgia, infecção ou trauma do SNC	Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno de Conduta Disruptivo e/ou Bulimia Psicogênica (100%)	-	Dafoulis & Kalyva, 2012
6,9% (n = 102)	Hospital Universitário de Ansan, Coreia do Sul	6 a 12	Focal e generalizada	DI, condição médica ou psiquiátrica relevante ou que afete humor ou cognição	-	C (100%)	G. H. Kim et al., 2012
13% (n = 60)	Hospital Universitário, Brasil	6 a 16	Focal e generalizada	DI	-	D (87,5%); C (12,5%)	Duran et al., 2014

(continua)

**Quadro 1. Prevalência de TDAH em indivíduos com epilepsia.**

Prevalência (casuística)	Origem amostral	Idade dos voluntários (anos)	Epilepsia	Doenças excluídas	Outras comorbidades no grupo com TDAH	Apresentação de TDAH	Referências
14,2% (n = 113)	Hospital de Ensino da Universidade da Nigéria, Nigéria	4 a 16	Focal e generalizada	DI, paralisia cerebral	Heterogênea (56%)	D (68,8%); H/I (18,8%); C (12,5%)	Chidi <i>et al.</i> , 2014
16,7% (n = 36)	Hospital Universitário Antônio Pedro, Brasil	11,2 ± 2,1	Focal e generalizada	DI, anormalidades em exames neurológicos, clínicos e de imagem	-	D (50%); C (50%)	Costa <i>et al.</i> , 2015
23,7% (n = 122)	Hospital Tuen Mun, China	10 a 18	Focal e generalizada	Portador de necessidades especiais, anormalidades cerebrais estruturais progressiva, pseudocriases	Heterogênea (52%), Transtorno Opositor Desafiante (59%)	C (41,4%); D (34,5%); H/I (24,1%)	Kwong <i>et al.</i> , 2016
24% (n = 68)	Clínicas, Estados Unidos	6 a 15	Focal	DI, anormalidades multilobares, tumores, doenças de etiologia vascular, trauma	-	D (79,4%); C (16,2%); H/I (4,4%)	Berl <i>et al.</i> , 2015

(continua)

**Quadro 1. Prevalência de TDAH em indivíduos com epilepsia.**

Prevalência (casuística)	Origem amostral	Idade dos voluntários (anos)	Epilepsia	Doenças excluídas	Outras comorbidades no grupo com TDAH	Apresentação de TDAH	Referências
25,6% (n = 43)	Escolas, França	6 a 22	Focal	DI, doença cerebral pré-natal, anormalidade neurológica, doença psiquiátrica relevante	Dislexia (9%)	-	Bedoin et al., 2012
26,9% (n = 182)	Clínicas, República Tcheca	9 a 14	Focal e generalizada	DI moderada e grave, doença psiquiátrica	Transtorno Específico de Aprendizagem (71%)	-	Brabcova et al., 2015
31% (n = 196)	Centros médicos afiliados à Universidade Tel Aviv, Israel	-	Focal	DI, regressão em compreensão ou produção de discurso	TEA (2%); Transtorno Específico de Aprendizagem (43%)	-	Tovia et al., 2011
31,7% (n = 101)	Hospital no Centro de Epilepsia, Noruega	10 a 19	Focal e generalizada	DI, cirurgia cerebral ou estimulação do nervo vago, distúrbio cerebral progressivo	-	-	Alfstad et al., 2016

(continua)

**Quadro 1. Prevalência de TDAH em indivíduos com epilepsia.**

Prevalência (casuística)	Origem amostral	Idade dos voluntários (anos)	Epilepsia	Doenças excluídas	Outras comorbidades no grupo com TDAH	Apresentação de TDAH	Referências
32,4% (n = 68)	Clinica Infantil Tanabe Kadobayashi, Japão	4 a 17	Focal e generalizada	Deficiente físico ou mental, portador de necessidades especiais, incapacidade de andar sozinho ou de se comunicar com palavras	-	C (63,6%); D (36,4%)	Tanabe <i>et al.</i> , 2014
49,2% (n = 120)	Hospital Universitário de Ansan, Coreia do Sul	6 a 16	Focal e generalizada	DI, doenças que afetem o cotidiano, lesões cerebrais subjacentes	-	-	Kang <i>et al.</i> , 2015
59% (n = 161)	Hospital Universitário Qilu, China	6 a 18	Focal	DI, anormalidades neurológicas visíveis	-	C (60%); D (30,5%); H/I (9,5%)	Zhang <i>et al.</i> , 2014
64,9% (n = 74)	Hospital Universitário de Ansan, Coreia do Sul	6 a 16	Focal	DI, paralisia cerebral, doenças neurometabólicas	Heterogênea (19%)	-	E. H. Kim <i>et al.</i> , 2014

Nota. DI = Deficiência Intelectual; TEA = Transtorno do Espectro Autista; SNC = Sistema Nervoso Central; D = Predominantemente desatenta; H/I = Predominantemente hiperativa e impulsiva; C = combinada

Fonte: Elaborado pelos autores.

## Quadro 2. Significância dos aspectos clínicos da epilepsia com relação à predisposição ao TDAH.

Tipo de epilepsia	Idade de início da epilepsia	Duração da epilepsia	Frequência de crises	História de SE	História de febril convulsão	História familiar	Uso de mono ou politerapia antiepiléptica	Descargas epileptiformes não convulsivas	Outras doenças associadas	Referências
NS	NS	-	NS	NS	-	-	NS	-	-	G. H. Kim et al., 2012
NS	NS	-	NS	-	-	-	-	NS	-	Duran et al., 2014
NS	NS	-	NS	S	-	S	NS	N	S	Chidi et al., 2014
NS	NS	-	S	-	S	NS	NS	S	NS	E. H. Kim et al., 2014
NS	NS	-	NS	-	-	NS	-	S	-	Zhang et al., 2014
NS	-	NS	-	-	-	-	-	-	-	Costa et al., 2015
NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Kang et al., 2015
NS	S	S	NS	NS	-	-	NS	NS	S	Kwong et al., 2016

Nota. NS = não significante; S = significante; SE = status epilepticus.

Fonte: Elaborado pelos autores.



A literatura aponta que as descargas epileptiformes clínicas impactam o desempenho nos testes neuropsicológicos relacionadas com o lobo frontal (Chaudhary *et al.*, 2013; Dinkelacker, Xin, Baulac, Samson, & Dupont, 2016). A epilepsia do lobo frontal é o segundo tipo mais comum de epilepsia da infância e fortemente associada com TDAH. Está amplamente estabelecido que o lobo frontal medeia um papel importante no controle das funções executivas que abarca, entre outros, o controle inibitório, a atenção seletiva e o planejamento de ações direcionados a uma meta, e que ambas, lesões estruturais ou funcionais, como um foco epiléptico nos lobos frontais, podem interferir com essas funções e levar a prejuízos cognitivos e comportamentais. Zhang, Li, Zhu, & Sun (2014) diagnosticaram TDAH em 59% das crianças com epilepsia do lobo frontal, e 89% delas estavam na fase ativa da doença e apresentavam alteração do eletroencefalograma na ocasião do diagnóstico, sugerindo uma estreita associação entre as descargas epileptiformes e o prejuízo das funções corticais frontais com a incidência elevada de TDAH.

As pesquisas de G. H. Kim *et al.* (2012) e de Kang, Yum, Kim, Kim, & Ko (2015) reforçam as evidências que pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e com crises não controladas apresentam mais sintomas de TDAH, independentemente do tipo de epilepsia. G. H. Kim *et al.* (2012) e Kang *et al.* (2015) não encontraram diferença na estimativa de TDAH entre a epilepsia focal e generalizada, porém a prevalência foi extremamente distinta (6,9% e 49,2%, respectivamente). A baixa prevalência de TDAH apontada por G. H. Kim *et al.* (2012) pode estar relacionada à exclusão da casuística de crianças na fase ativa da doença e que apresentaram crises nos últimos três meses que antecederam o diagnóstico de TDAH. Nos demais estudos, nos quais a frequência das crises não foi considerada como um fator de risco para os sintomas de TDAH (Duran *et al.*, 2014; G. H. Kim *et al.*, 2012; E. H. Kim *et al.*, 2014; Kwong *et al.*, 2016), a prevalência pode estar relacionada à baixa frequência de crises na casuística estudada, em decorrência dos estritos critérios de exclusão. Corroborando essa hipótese, Chidi, Chidi, Ebele, & Chinyelu (2014) identificaram, na regressão logística, a frequência de crises acima de 24 crises anuais e o eletroencefalograma anormal como fatores significativamente associados com TDAH.

Ademais, é amplamente aceito que os medicamentos antiepilépticos causam prejuízos atencionais e que, por conseguinte, poderiam contribuir para a associação entre a epilepsia e o TDAH. No entanto, nos estudos analisados não foram encontradas evidências que os medicamentos antiepilépticos tenham contribuído para os sintomas do TDAH (G. H. Kim *et al.*, 2012; E. H. Kim *et al.*, 2014; Kwong *et al.*, 2016). Em três estudos, a avaliação se restringiu em caracterizar em mono ou politerapia, sem ponderar os medicamentos utilizados individualmente (G. H. Kim *et al.*, 2012; E. H. Kim *et al.*, 2014; Kwong *et al.*, 2016). No estudo de Chidi *et al.* (2014) não foi identificada associação entre a presença de TDAH com a utilização de carbamazepina, fenobarbital ou ácido valproico. Entretanto, está bem estabelecido que os medicamentos antiepilépticos produzem vários efeitos adversos que poderiam impactar o desempenho

cognitivo e comportamental. O fenobarbital produz sintomas cognitivos, incluindo problemas com atenção e hiperatividade. Fenitoína, carbamazepina e ácido valproico também produzem os mesmos efeitos, porém em menor extensão que o fenobarbital. Gabapentina, tiagabina, vigabatrina e lamotrigina produzem poucos efeitos colaterais cognitivos (Williams, Giust, Kronenberger, & Dunn, 2016). Uma possível explicação para a ausência de efeito da terapia antiepiléptica seria o diagnóstico de TDAH ter sido realizado na vigência da farmacoterapia antiepiléptica e os potenciais efeitos adversos minimizados por adaptação fisiológica com a utilização em longo prazo.

Na população pediátrica com TDAH, em geral, a apresentação combinada é a mais prevalente, mas, na epilepsia, a apresentação desatenta usualmente é a mais prevalente. Dentre os 15 artigos analisados, somente 8 se propuseram a identificar o tipo de apresentação de TDAH. A apresentação predominantemente desatenta foi a mais prevalente nos estudos de Berl *et al.* (2015), Chidi *et al.* (2014) e Duran *et al.* (2014), a apresentação combinada foi a mais prevalente na casuística de G. H. Kim *et al.* (2012), Kwong *et al.* (2016), Tanabe, Kashiwagi, Shimakawa, Tamai, & Wakamiya (2014) e Zhang *et al.* (2014), e Costa, Oliveira, Gomes, & Maia Filho (2015) não observaram diferença significativa entre essas apresentações. Três variáveis podem ter contribuído para a maior ocorrência de uma das apresentações: o gênero predominante na casuística, o controle de crises e a presença de outras comorbidades. Tanabe *et al.* (2014) correlacionaram a apresentação desatenta ao sexo feminino e a apresentação combinada ao gênero masculino. A predominância de um dos gêneros pode explicar a prevalência da apresentação desatenta no estudo de Duran *et al.* (2014), em que 87,5% dos pacientes com TDAH eram do sexo feminino, bem como a prevalência da apresentação combinada no estudo de Zhang *et al.* (2014), no qual 81,0% da casuística era do gênero masculino. Nos estudos nos quais não houve diferença na predominância de gênero (Kim *et al.* 2012; Kwong *et al.* 2016), a apresentação combinada foi a mais prevalente. No estudo de Costa *et al.* (2015), o déficit de atenção alternada foi associado a uma maior frequência de crises e talvez tenha sido esse o fator que determinou a predominância da apresentação desatenta na casuística de Chidi *et al.* (2014), apesar de a casuística ser composta em sua maioria por meninos.

A relação entre a epilepsia e o TDAH é complexa e não existe um único mecanismo fisiopatológico para explicar a associação entre ambas as condições. Nesse contexto, algumas hipóteses não excludentes têm sido propostas. A primeira argumenta que a co-ocorrência se deve a fatores circunstanciais independentes pelo fato de a epilepsia e o TDAH serem comuns na infância (Kaufmann, Goldberg-Stern, & Shuper, 2009).

A segunda sugere a presença de fatores subjacentes comuns, como genéticos ou interação gene-ambiente (Gonzalez-Heydrich *et al.*, 2012). Em um elegante artigo de revisão, Lo-Castro e Curatolo (2014) apontam que a co-ocorrência entre epilepsia e TDAH ou TEA tem uma patogênese complexa que resulta da alteração de vários mecanismos neurológicos envolvidos com o desenvolvimento cerebral, plasticidade sináptica, transmissão gabaérgica e com a conectividade funcional. Os genes candidatos identificados

estão envolvidos na manutenção, formação e remodelagem sináptica (*NRX1, CNTN4, DCLK2, CNTNAP2, TRIM32, ASTN2, CTNTN5*), na neurotransmissão (*SYNGAP1, GABRG1, CHRNA7*) e na remodelagem da cromatina ou metilação do DNA (*MBD5*).

Crianças com epilepsia apresentam maiores chances, comparativamente aos seus pares sem epilepsia, de apresentarem, além do TDAH, depressão, transtorno de ansiedade, problemas de conduta, atraso no desenvolvimento e TEA, e, por consequência, maiores dificuldades sociais e acadêmicas (Williams *et al.*, 2016). A população pediátrica investigada nestes estudos frequentemente apresentou outros transtornos neuropsiquiátricos. Os principais transtornos psiquiátricos presentes nos estudos analisados foram transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de conduta disruptivo, bulimia psicogênica, transtorno de oposição desafiante, transtorno específico de aprendizagem, dislexia e TEA (Bedoin *et al.*, 2012; Brabcova, Zarubova, Kohout, Jošt, & Kršek, 2015; Chidi *et al.*, 2014; Dafoulis & Kalyva, 2012; E. H. Kim *et al.*, 2014; Kwong *et al.*, 2016; Tovia *et al.*, 2011). Nesses casos, existe a possibilidade de que os sintomas de TDAH sejam resultantes, além da epilepsia, da combinação das manifestações clínicas de outras doenças neuropsiquiátricas, sugerindo que fatores genéticos subjacentes possam ter desempenhando um papel relevante para a prevalência e para a apresentação do TDAH.

A terceira hipótese sugere que uma condição tem efeito causativo sobre a outra, por exemplo, o prejuízo das funções executivas tem sido frequentemente observado nas epilepsias focais (Bedoin *et al.*, 2012; Filippini *et al.*, 2016; Rai *et al.*, 2015) e generalizadas (Gencpinar *et al.*, 2016) e apontado como um fator de risco independente para doenças psiquiátricas na epilepsia, como o TDAH (Alfstad *et al.*, 2016). Em consonância com a condição humana, os modelos animais de epilepsia sugerem a existência de uma associação entre os sintomas de TDAH e de epilepsia. Quando a epilepsia foi induzida em ratos, eles apresentaram hiperatividade e prejuízo das funções executivas, como impulsividade e desatenção (Faure *et al.*, 2014; Pineda *et al.*, 2014; Ramos, Carreiro, Scorza, & Cysneiros, 2016), ou seja, foram secundárias à epilepsia. Pineda *et al.* (2014) associaram o comportamento desatento e impulsivo dos animais com epilepsia do lobo temporal com o prejuízo da transmissão noradrenérgica no *locus coeruleus*. Nos estudos analisados, a casuística foi composta por pacientes com epilepsia, que poderiam ter ou não ter TDAH. Entretanto, o desenho metodológico não excluiu a possibilidade de o TDAH ter se manifestado antes do diagnóstico de epilepsia, de tal maneira que as variáveis clínicas da epilepsia deixariam de ser um fator de risco para os sintomas de TDAH. Com exceção, Chidi *et al.* (2014) estabeleceram como critério de inclusão o diagnóstico primário de epilepsia.

## Conclusão

Com base nos estudos analisados, a prevalência de TDAH na epilepsia varia amplamente, mas é em geral maior do que na população geral. O TDAH está presente nas

epilepsias focais e generalizadas, e as apresentações predominantemente desatenta e combinada foram as mais prevalentes. Alguns tipos ou síndromes epilépticas, como a epilepsia rolândica e a epilepsia frontal, foram fortemente associadas com os sintomas de TDAH, especialmente naqueles indivíduos com epilepsia recém-diagnosticada, crises pouco controladas e com eletroencefalograma anormal. Apesar de os medicamentos antiepilépticos apresentarem em teoria efeitos adversos que poderiam contribuir para os sintomas de TDAH, a farmacoterapia não desempenhou papel relevante para a sintomatologia. As conclusões mais contundentes deste estudo não excluem que outras variáveis, como a presença de outras comorbidades neuropsiquiátricas, frequentemente presentes em sujeitos com epilepsia, não tenham contribuído para os sintomas de TDAH, mas realça que, devido às limitações metodológicas dos estudos referente ao controle das variáveis clínicas e a benignidade das casuísticas, não foi possível identificar fatores preditores unânimes para a co-ocorrência.

## Referências

- Alfstad, K. Å., Torgersen, H., Van Roy, B., Hessen, E., Hansen, B. H., Henning, O., Clench-Aas, J., Mowinckel, P., Gjerstad, L., & Lossius, M. I. (2016). Psychiatric comorbidity in children and youth with epilepsy: An association with executive dysfunction? *Epilepsy & Behavior*, *56*, 88-94. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.01.007.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (5º ed) (M. I. C. Nascimento et al., Trad.). Porto Alegre: Artmed.
- Bedoin, N., Ciumas, C., Lopez, C., Redsand, G., Herbillon, V., Laurent, A. & Rylvlin, P. (2012). Disengagement and inhibition of visual-spatial attention are differently impaired in children with rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy & Behavior*, *25*(1), 81-91. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.05.025.
- Berl, M. M., Terwilliger, V., Scheller, A., Sepeta, L., Walkowiak, J., & Gaillard, W. D. (2015). Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*, *56*(6), 833-840. DOI: 10.1111/epi.12985.
- Brabcova, D., Zarubova, J., Kohout, J., Jošt, J. & Kršek, P. (2015). Effect of learning disabilities on academic self-concept in children with epilepsy and on their quality of life. *Research in Developmental Disabilities*, *45*, 120-128. DOI: 10.1016/j.ridd.2015.07.018.
- Camfield, P. & Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disorders*, *17*(2), 117-123. DOI: 10.1684/epd.2015.0736.
- Chaudhary, U. J., Centeno, M., Carmichael, D. W., Vollmar, C., Rodionov, R., Bonelli, S., Stretton, J., Pressler, R., Eriksson, S. H., Sisodiya, S., Friston, K., Duncan, J. S., Lemieux, L., & Koepp, M. (2013). Imaging the interaction: epileptic discharges,

- working memory, and behavior. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2910-2917. DOI: 10.1002/hbm.22115.
- Chidi, I. R., Chidi, N. A., Ebele, A. A., & Chinyelu, O. N. (2014). Co-Morbidity of attention deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and epilepsy in children seen In University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: Prevalence, Clinical and social correlates. *The Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 21(4), 273-278.
- Costa, C. R. C. M. D., Oliveira, G. D. M., Gomes, M. D. M., & Maia Filho, H. D. S. (2015). Clinical and neuropsychological assessment of attention and ADHD co-morbidity in a sample of children and adolescents with idiopathic epilepsy. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 73(2), 96-103. DOI: 10.1590/0004-282X20140219.
- Dafoulis, V. & Kalyva, E. (2012). Factors associated with behavioral problems in children with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Research*, 100(1), 104-112. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.01.014.
- Dinkelacker, V., Xin, X., Baulac, M., Samson, S. & Dupont, S. (2016). Interictal epileptic discharge correlates with global and frontal cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 62, 197-203. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.009
- Duran, M. H., Guimarães, C. A., Montenegro, M. A., Neri, M. L., & Guerreiro, M. M. (2014). ADHD in idiopathic epilepsy. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 72(1), 12-16. DOI: 10.1590/0004-282X20130193.
- Faure, J. B., Marques-Carneiro, J. E., Akimana, G., Cosquer, B., Ferrandon, A., Herbeaux, K., ... & Cassel, J. C. (2014). Attention and executive functions in a rat model of chronic epilepsy. *Epilepsia*, 55(5), 644-653. DOI: 10.1111/epi.12549
- Ferrie, C. D., Madigan, C., Tilling, K., Maisey, M. N., Marsden, P. K. & Robinson, R. O. (1997). Adaptive and maladaptive behaviour in children with epileptic encephalopathies: correlation with cerebral glucose metabolism. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39(9), 588-595. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07494.x
- Filippini, M., Ardu, E., Stefanelli, S., Boni, A., Gobbi, G., & Benso, F. (2016). Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): Focusing on executive functions. *Epilepsy & Behavior*, 54, 71-79. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.11.010
- Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M., Tonelotto, J. M. D. F., Antunes, T. D. A., & Chiodi, M. G. (2004). School performance in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 62(2B), 459-462. DOI: S0004-282X2004000300015

- Gencpinar, P., Kalay, Z., Turgut, S., Bozkurt, Ö., Duman, Ö., Ozel, D., & Haspolat, S. (2016). Evaluation of Executive Functions in Patients With Childhood Absence Epilepsy. *Journal of Child Neurology*, *31*(7), 824-30. DOI: 10.1177/0883073815623632
- Gonzalez-Heydrich, J., Hamoda, H. M., Luna, L., Rao, S., McClendon, J., Rotella, P., Waber, D., Boyer, K., Faraone, S. V., Whitney, J., Guild, D., & Biederman, J. (2012). Elevated rates of ADHD in mothers of children with comorbid ADHD and epilepsy. *Neuropsychiatry*, *2*(5), 385-391. DOI: 10.2217/npv.12.53
- Hamoda, H. M., Guild, D. J., Gumlak, S., Travers, B. H., & Gonzalez-Heydrich, J. (2009). Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *9*(12), 1747-1754. DOI: 10.1586/ern.09.128.
- Kang, S. H., Yum, M. S., Kim, E. H., Kim, H. W., & Ko, T. S. (2015). Cognitive function in childhood epilepsy: importance of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurology*, *11*(1), 20-25. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.1.20.
- Kaufmann, R., Goldberg-Stern, H., & Shuper, A. (2009). Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *Journal of Child Neurology*, *24*(6), 727-733. DOI: 10.1177/0883073808330165.
- Kim, E. H., Yum, M. S., Kim, H. W., & Ko, T. S. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, *37*, 54-58. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.030.
- Kim, G. H., Kim, J. Y., Byeon, J. H., Eun, B. L., Rhie, Y. J., Seo, W. H., & Eun, S. H. (2012). Attention deficit hyperactivity disorder in epileptic children. *Journal of Korean Medical Science*, *27*(10), 1229-1232. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.10.1229
- Kwong, K. L., Lam, D., Tsui, S., Ngan, M., Tsang, B. & Lam, S. M. (2016). Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adolescents With Epilepsy. *Pediatric Neurology*, *57*, 56-63. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.022
- Lo-Castro, A. & Curatolo, P. (2014). Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: Is there a genetic link? *Brain and Development*, *36*(3), 185-193. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.04.013
- Pineda, E., Jentsch, J. D., Shin, D., Griesbach, G., Sankar, R. & Mazarati, A. (2014). Behavioral impairments in rats with chronic epilepsy suggest comorbidity between epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy & Behavior*, *31*, 267-275. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.10.004.
- Rai, V. K., Shukla, G., Afsar, M., Poornima, S., Pandey, R. M., Rai, N., Goyal, V., Srivastava, A., Vibha, D., & Behari, M. (2015). Memory, executive function and language function are similarly impaired in both temporal and extra temporal re-



fractory epilepsy – a prospective study. *Epilepsy Research*, 109, 72-80. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.031

Ramos, F. O., Carreiro, L. R. R., Scorza, F. A. & Cysneiros, R. M. (2016). Impaired executive functions in experimental model of temporal lobe epilepsy. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 74(6), 470-477. DOI: 10.1590/0004-282X20160070.

Tanabe, T., Kashiwagi, M., Shimakawa, S., Tamai, H. & Wakamiya, E. (2014). Outpatient screening of Japanese children with epilepsy for attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Brain and Development*, 36(4), 301-305. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.05.005

Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E., Berg, A. T., Buchhalter, J. R., Ding, D., Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Kasis, L., Kobau, R., Kroner, B., Labiner, D., Liow, K., Logroscino, G., Medina, M.T., Newton, C. R., Parko, K., Paschal, A., Preux, P. M., Sander, J. W., Selassie, A., Theodore, W., Tomson, T., Wiebe, S., & ILAE Commission on Epidemiology (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 52(s7), 2-26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x

Tovia, E., Goldberg-Stern, H., Ben Zeev, B., Heyman, E., Watemberg, N., Fattal-Valevski, A., & Kramer, U. (2011). The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 52(8), 1483-1488. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03136.x.

Williams, A. E., Giust, J. M., Kronenberger, W. G., & Dunn, D. W. (2016). Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 287. DOI: 10.2147/NDT.S81549

Zhang, D. Q., Li, F. H., Zhu, X. B. & Sun, R. P. (2014). Clinical observations on attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with frontal lobe epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 29(1), 54-57. DOI: 10.1177/0883073812470004.

Submissão: 11.10.2016

Aceitação: 20.6.2017