

Possíveis interfaces entre TDAH e epilepsia

Possible interfaces between attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy

Karina Soares Louf¹, Alysson Massote Carvalho²

RESUMO

Objetivo: Identificar na literatura elementos para explicar uma possível associação entre o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e a epilepsia e orientar quanto ao manejo clínico dos pacientes que compartilham esses transtornos. **Métodos:** Realizou-se revisão da literatura dos últimos 10 anos nas bases de dados MedLine e Lilacs com a combinação dos descritores “*attention deficit hyperactivity disorder*”, “*ADHD*” e “*epilepsy*”. **Resultados:** Sintomas de TDAH são frequentes em síndromes epilépticas idiopáticas. Vários fatores podem contribuir para a coexistência desses transtornos: 1) possibilidade de uma mesma propensão genética; 2) participação dos neurotransmissores noradrenalina e dopamina no TDAH e na modulação da excitabilidade neuronal; 3) anormalidades estruturais do cérebro evidenciadas em epilépticos portadores de TDAH; 4) influência dos efeitos crônicos das crises e das descargas epileptiformes interictais sob a atenção; 5) efeitos adversos das drogas antiepilépticas sob a cognição. **Conclusões:** As evidências atuais apontam que crises epilépticas e TDAH podem apresentar bases neurobiológicas comuns. Estudos que avaliam disfunções nas vias de sinalização das catecolaminas cerebrais e o papel das descargas epileptiformes interictais na geração dos sintomas são fundamentais na investigação desses mecanismos. Drogas psicoestimulantes são seguras e eficazes para o tratamento do TDAH na maioria dos portadores de epilepsia.

Palavras-chave

Transtorno da falta de atenção com hiperatividade, TDAH, epilepsia.

ABSTRACT

Objective: To investigate in the literature elements that explain the association between the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and epilepsy and to provide clinical guidelines for the management of patients that share these disorders. **Methods:** Review of literature of the last 10 years in MedLine and Lilacs databases. The keywords used were “*attention deficit hyperactivity disorder*”, “*ADHD*” and “*epilepsy*”. **Results:** Symptoms of ADHD are more frequent in idiopathic epilepsies. Several factors may contribute to this comorbidity: 1) common genetic environment; 2) participation of neurotransmitters norepinephrine and dopamine in ADHD and in neuronal excitability modulation; 3) the underlying brain structural abnormalities found in epileptic patients with ADHD; 4) the chronic effects of seizures and of the epileptiform interictal EEG discharges in attention; 5) the cognitive side effects of antiepileptic drugs. **Conclusions:** Recent evidences suggest that seizures and ADHD may have common neurobiological bases. Researches that investigate dysfunctions in cerebral catecholamines pathways and the role of the interictal epileptiform discharges in the generation of the symptoms are essential to understand these mechanisms. Treatment for ADHD with stimulant drugs are safe and effective in most epileptic patients.

Keywords

Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD, epilepsy.

Recebido em
4/1/2010
Aprovado em
8/3/2010

1 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde — Saúde da Criança e do Adolescente.

2 UFMG, Instituto Presbiteriano Gammon, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde — Saúde da Criança e do Adolescente.

Endereço para correspondência: Karina Soares Louf
Av. do Contorno, 9681/sala 205, Prado — 30110-130 — Belo Horizonte, MG
E-mail: karinalouf@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A epilepsia é descrita como uma das doenças mais antigas da humanidade. Porém, apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a associação entre epilepsia e problemas comportamentais é ainda pouco compreendida. A Comissão de Terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia conceitua a epilepsia como um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro em gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição¹. O reconhecimento das consequências da epilepsia sob a cognição e o comportamento dos pacientes veio modificar a abordagem do indivíduo epilético. Atualmente, a comunidade médica busca compreender a epilepsia em seus aspectos neurológicos e psiquiátricos, promovendo uma integração entre as duas especialidades.

Estima-se que aproximadamente 40% a 50% das crianças e adolescentes com epilepsia apresentam comorbidades psiquiátricas^{2,3}. A prevalência do TDAH na população pediátrica é em torno de 3% a 7%^{4,5}. Em pacientes portadores de epilepsia, o TDAH ocorre em cerca de 20% a 40%, portanto muito acima da prevalência do TDAH na população em geral⁶⁻⁹. Existem evidências de que crianças com epilepsia apresentam comprometimento da atenção sustentada nos testes neuropsicológicos⁷. Muitos mecanismos relacionados à epilepsia tentam justificar essa alta prevalência, como os efeitos adversos das drogas antiepiléticas utilizadas, a cronicidade da epilepsia, a influência das descargas epileptiformes interictais na vigília, atenção, memória e linguagem dos pacientes portadores de epilepsia^{8,9}. As evidências atuais apontam para uma relação bidirecional entre crises epiléticas, transtornos do humor e TDAH, de modo que não apenas pacientes com epilepsia apresentam um risco maior de desenvolver esses transtornos, mas também pacientes com transtorno do humor e com TDAH apresentam maior suscetibilidade para o desenvolvimento de crises epiléticas^{9,10}. Pesquisas que investigam a participação de neurotransmissores, particularmente a noradrenalina, a dopamina e a serotonina, no TDAH e na modulação da excitabilidade neuronal, parecem promissoras na compreensão de possíveis mecanismos comuns envolvidos nessas doenças¹¹.

O objetivo desta revisão é buscar na literatura elementos que tentariam explicar a associação entre os dois transtornos e orientar quanto ao manejo clínico desses pacientes.

MÉTODO

Foram pesquisadas as bases de dados MedLine e Lilacs com a combinação dos seguintes descritores: "*attention deficit hyperactivity disorder*", "*ADHD*" e "*epilepsy*", para a busca de periódicos publicados entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009, na língua inglesa e portuguesa. Foram encontrados

128 artigos na base MedLine e apenas um artigo na base Lilacs. Foram selecionados 46 artigos que abordam a associação entre TDAH e epilepsia, tendo sido incluídos os artigos relacionados aos mecanismos fisiopatológicos comuns, aos achados neurofisiológicos, neuroimagem, avaliação neuropsicológica e terapêutica. Na tabela 1 estão relacionados os artigos selecionados e a área de conhecimento correspondente. Foram excluídos os artigos referentes a outros transtornos associados à epilepsia que cursam com disfunção da atenção como autismo, deficiência mental, doenças genéticas e lesões cerebrais. Alguns artigos anteriores ao período de busca, presentes em citações, porém considerados de relevância para o tema, também foram incluídos. Para fins didáticos, o material referente a esses artigos foi organizado em cinco grandes grupos que englobam importantes questões a serem discutidas nesta revisão: 1) Existem mecanismos neurobiológicos comuns que poderiam explicar a associação entre TDAH e epilepsia? 2) Qual é a relevância dos achados eletroencefalográficos no TDAH? 3) Problemas atencionais na epilepsia permitem o diagnóstico de TDAH? 4) Qual é o papel dos fármacos antiepiléticos nos problemas de atenção? 5) Seria seguro o uso de psicoestimulantes em epiléticos?

DISCUSSÃO

1) Existem mecanismos neurobiológicos comuns que poderiam explicar a associação entre TDAH e epilepsia?

Para uma adequada abordagem dos possíveis mecanismos que poderiam explicar a interface entre essas duas doenças, faz-se necessário compreender alguns aspectos neurofisiológicos relacionados à atenção e ao controle dos impulsos.

A atenção faz parte de um complexo domínio neurocomportamental que se constitui como base fundamental de quase todas as funções cognitivas superiores. Por sua ampla participação em várias funções mentais, uma grande quantidade de áreas cerebrais participa desse processo. Teoricamente, são reconhecidas três redes de atenção diferenciadas que interagem entre si: a rede atencional posterior, a rede atencional anterior e a rede de alerta¹².

A rede atencional posterior é responsável pelo desvio da atenção para uma localização espacial determinada e estaria envolvida na detecção de eventos sensoriais. Dela participam estruturas do córtex parietal, do pulvinar do tálamo e do colículo superior, áreas cerebrais que cooperam entre si para o desempenho de operações necessárias à orientação. A rede atencional anterior envolve estruturas do córtex cingulado anterior e das áreas motoras suplementares do córtex frontal. Esta seria a rede capaz de exercer o "controle executivo" do comportamento voluntário e dos processos mentais conscientes. A rede de alerta tem como componente principal neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus* e

Tabela 1. Principais estudos incluídos nesta revisão e área de conhecimento

Autor	Área de conhecimento
Hamoda <i>et al.</i> , 2009 ⁹	Epidemiologia e terapêutica
Kaufmann <i>et al.</i> , 2009 ⁷⁶	Epidemiologia, etiologia e terapêutica
Dunn <i>et al.</i> , 2009 ⁷	Epidemiologia e diagnóstico
González-Heydrich <i>et al.</i> , 2007 ⁷⁵	Epidemiologia e neuropsicologia
Oostrom <i>et al.</i> , 2003 ⁴⁷	Epidemiologia e etiologia
Holtmann e Schmidt, 2003 ³¹	Epidemiologia e diagnóstico
Hesdorffer <i>et al.</i> , 2004 ¹⁷	Epidemiologia e neurofisiologia
Duane, 2003 ³⁵	Epidemiologia, diagnóstico e fisiopatologia
Dunn <i>et al.</i> , 2005 ⁴⁶	Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica
Schubert, 2005 ³⁶	Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica
Dunn <i>et al.</i> , 2009 ⁹	Epidemiologia e diagnóstico
Pellock, 2004 ²	Epidemiologia e terapêutica
Schreibman <i>et al.</i> , 2009 ³¹	Patologia e neuroimagem
Bechtel <i>et al.</i> , 2009 ²²	Patologia e neuroimagem
Hermann <i>et al.</i> , 2007 ²⁰	Etiologia, neuroimagem e psicologia
Gilby, 2009 ¹⁶	Fisiopatologia e genética
Zhang <i>et al.</i> , 2009 ⁵²	Fisiopatologia
Kanner, 2008 ¹⁰	Fisiopatologia, etiologia e terapêutica
Fonseca <i>et al.</i> , 2008 ²⁷	Diagnóstico e neurofisiologia (EEG)
Kavros <i>et al.</i> , 2008 ³⁵	Fisiopatologia e neurofisiologia (EEG)
Fonseca <i>et al.</i> , 2007 ⁴⁰	Fisiopatologia, neurofisiologia (EEG) e neuropsicologia
Silvestri <i>et al.</i> , 2007 ³³	Fisiopatologia e neurofisiologia (EEG e polissonografia)
Holtmann <i>et al.</i> , 2006 ²⁶	Fisiopatologia e neuropsicologia
Tan e Appleton, 2005 ¹⁴	Fisiopatologia, neurofisiologia (EEG) e neuropsicologia
Duane, 2003 ³⁵	Fisiopatologia, diagnóstico e neurofisiologia (EEG)
Sánchez-Carpintero e Neville, 2003 ⁷	Fisiopatologia e neurofisiologia
Holtmann <i>et al.</i> , 2003 ²⁵	Fisiopatologia e neurofisiologia (EEG)
Deputy, 2002 ²⁸	Fisiopatologia e neurofisiologia (EEG)
Richer <i>et al.</i> , 2002 ²⁹	Fisiopatologia e neurofisiologia (EEG)
Oostrom <i>et al.</i> , 2002 ⁴¹	Fisiopatologia, diagnóstico e neuropsicologia
Baglietto <i>et al.</i> , 2001 ³⁹	Fisiopatologia, etiologia e psicologia
Hemmer <i>et al.</i> , 2001 ²⁴	Fisiopatologia, terapêutica e neurofisiologia (EEG)
Austin <i>et al.</i> , 2001 ⁴⁹	Epidemiologia, neurofisiologia (EEG)
Hughes <i>et al.</i> , 2000 ³²	Fisiopatologia e neurofisiologia (EEG)
Fastenau <i>et al.</i> , 2004 ⁴⁸	Diagnóstico e neuropsicologia
Borgatti <i>et al.</i> , 2004 ⁵³	Etiologia e neuropsicologia
Becker <i>et al.</i> , 2004 ³⁰	Diagnóstico e neurofisiologia (EEG)
Stella e Maciel, 2003 ⁵⁴	Etiologia, diagnóstico e neuropsicologia
Hernandez <i>et al.</i> , 2003 ⁵¹	Fisiologia e psicologia
McAfee <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁹	Terapêutica
Baptista Neto <i>et al.</i> , 2008 ⁷⁰	Terapêutica
Torres <i>et al.</i> , 2008 ⁶⁵	Terapêutica
Aldenkamp <i>et al.</i> , 2006 ⁵⁹	Terapêutica
Feltz-Cornelis <i>et al.</i> , 2006 ⁷⁴	Terapêutica
Nicolai <i>et al.</i> , 2006 ²³	Terapêutica
Gucuyener <i>et al.</i> , 2003 ⁷³	Terapêutica e neurofisiologia (EEG)

seria responsável pela ativação cortical para manter o estado de alerta e preparação para a entrada de estímulos no campo da consciência¹².

Apesar de a neurobiologia do TDAH ainda não estar totalmente esclarecida, a maioria dos estudos investiga a participação do córtex dorsolateral da região pré-frontal, relacionada às funções de planejamento, organização, memória de trabalho e atenção, e na região orbitofrontal, envolvida nas respostas sociais e controle dos impulsos. Várias evidências sugerem que no TDAH ocorre algum tipo de disfunção na transmissão dopaminérgica da rede anterior, especialmente nos lobos frontais e no estriado¹³.

O sistema noradrenérgico, representado pela rede de alerta, também tem sido relacionado a vários aspectos da atenção e na regulação do sono-vigília. Uma desregulação do metabolismo de noradrenalina no *locus ceruleus* poderia ser um dos mecanismos responsáveis por sintomas de TDAH e déficits cognitivos¹³.

Os estudos que sugerem que o TDAH poderia resultar de uma alteração funcional ou desequilíbrio de neurotransmissores no cérebro baseiam-se principalmente no fato de que crianças com TDAH respondem a diferentes medicamentos. As drogas psicoestimulantes, como o metilfenidato, agem por um aumento de dopamina disponível e produzem também alguns efeitos em vias noradrenérgicas. Portadores de TDAH também respondem a antidepressivos tricíclicos, dando suporte a uma possível base noradrenérgica na fisiopatologia desse transtorno^{13,14}.

As explicações para a coexistência de TDAH e epilepsia têm sido alvo de muitas investigações^{6-9,14-16}. Algumas sugerem que as duas condições estariam conectadas por uma mesma propensão genética. Diferentes genes envolvidos no TDAH estão sendo investigados, especialmente aqueles que codificam componentes dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico¹⁵. Entretanto, as pesquisas ainda não identificaram um gene principal, e a maioria dos estudos aponta para o envolvimento de poligenes que confeririam maior vulnerabilidade ao indivíduo para apresentar TDAH ao longo da vida¹⁵. Outros argumentam que a participação de catecolaminas cerebrais na modulação da excitabilidade neuronal poderia ser a explicação de um mecanismo comum entre o TDAH e as epilepsias^{11,17}. Uma diminuição da atividade de catecolaminas, especialmente dopamina, noradrenalina e serotonina, tem sido demonstrada como um facilitador nos processos de abasamento do foco epileptogênico, na exacerbação da gravidade das crises e na intensificação da predisposição a crises epiléticas em alguns modelos animais. Camundongos com propensão genética para o desenvolvimento de epilepsia apresentam baixos níveis de catecolaminas em determinadas regiões cerebrais¹¹. A epilepsia é um transtorno caracterizado pela recorrência de crises não provocadas causadas por padrões anormais da atividade elétrica cerebral. A natureza das crises depende das áreas cerebrais envolvidas e dos padrões de espraio da atividade elétrica. A maioria dos neurônios noradrenérgicos ascende do *locus ceruleus* e projeta-se para o córtex. Para que os neurônios noradrenérgicos possam promover maior suscetibilidade a crises epiléticas, estes necessitam inervar regiões cerebrais críticas para engatilhar o início e a propagação de descargas epileptiformes. Regiões cerebrais, especialmente vulneráveis a hiperexcitabilidade, como o hipocampo, o córtex e a amígdala, recebem densa inervação do *locus ceruleus*. Experimentos em animais *in vivo* confirmaram um aumento da liberação de noradrenalina durante crises epiléticas em animais normais e uma redução da liberação de noradrenalina em animais ge-

neticamente modificados para uma maior predisposição para o desenvolvimento de crises epiléticas¹¹.

Esses resultados sugerem que os neurônios do *locus ceruleus*, diante de vias noradrenérgicas deficitárias, seriam capazes de iniciar o disparo e propagar as descargas para geração de crises. Além disso, modificações na síntese e liberação da noradrenalina que acontecem logo após uma crise podem afetar a taxa e a severidade de recorrência de crises. Animais com sistema noradrenérgico deficitário são geralmente mais suscetíveis a crises epiléticas, sugerindo que a noradrenalina endógena apresenta efeito anticonvulsivante, o que foi demonstrado principalmente em estudos envolvendo modelos de roedores com epilepsia audiogênica¹¹. Os antidepressivos tricíclicos atuam como bloqueadores da recaptação de noradrenalina. Essas drogas apresentaram resultados controversos na modulação de crises epiléticas. Embora alguns estudos tenham demonstrado efeito anticonvulsivante em roedores, outros evidenciaram efeitos pró-convulsivantes^{10,11,18}. Estudos recentes sugerem que os efeitos pró-convulsivantes dos antidepressivos tricíclicos estão ligados aos efeitos anti-histaminérgicos, e não aos efeitos noradrenérgicos^{11,18}.

O papel da dopamina na suscetibilidade de crises epiléticas foi bem menos demonstrado que o da noradrenalina. O uso de camundongos *Knockout* com vias de sinalização dopaminérgica deficitárias, especialmente para receptores D2 e D4, foi associado a uma maior excitabilidade neuronal e maior suscetibilidade às crises^{11,19}. Assim, esses dados da literatura sugerem que pelo menos esses dois neurotransmissores (dopamina e noradrenalina) parecem estar envolvidos no TDAH e não há dúvidas de que as vias de sinalização das catecolaminas, especialmente da noradrenalina, participam na modulação de crises epiléticas.

Outro possível mecanismo que explicaria a associação entre TDAH e epilepsia seria a interação de fatores genéticos com ambientais¹⁶. A presença de anormalidades estruturais cerebrais em uma proporção considerável de pacientes epiléticos com TDAH evidenciados por estudos com ressonância magnética volumétrica quantitativa sugere que fatores epigenéticos poderiam desencadear uma cascata de mudanças nas vias de transcrições cerebrais que afetariam a plasticidade cerebral, a apoptose e a neurogênese de áreas responsáveis pelo comportamento e pela cognição antes mesmo do surgimento de crises epiléticas²⁰⁻²².

2) Qual é a relevância dos achados eletroencefalográficos no TDAH?

Uma proporção considerável de indivíduos com TDAH apresenta descargas epileptiformes focais subclínicas ao registro eletroencefalográfico. Apesar de a relevância clínica dessas descargas ainda não estar totalmente esclarecida, questiona-se se há alguma influência delas nos aspectos da atenção e da cognição nesses pacientes²³. Registros eletroencefalo-

gráficos (EEG) realizados em crianças portadoras de TDAH e que nunca apresentaram crises epiléticas encontraram uma incidência de alterações epileptiformes focais ao EEG entre 3,7%-5,6%²⁴⁻³¹. Essas anormalidades eletroencefalográficas são mais frequentes em regiões rolândicas, bilaterais ou com predomínio em hemisfério direito, especialmente no TDAH de subtipo hiperativo²⁶. Um estudo que comparou crianças com TDAH e espículas rolândicas pareadas quanto a sexo, idade e quociente de inteligência com crianças com TDAH e EEG normal evidenciou que a presença dessas anormalidades eletroencefalográficas esteve associada com um curso mais grave dos sintomas de TDAH e uma maior predisposição à impulsividade²⁶. Hughes *et al.*³² encontraram anormalidades epileptiformes em 30% dos pacientes com TDAH de sua casuística, e essa elevada estatística certamente se deve à inclusão de registros eletroencefalográficos feitos durante o sono. Estudos com polissonografia realizados em 44 crianças portadoras de TDAH detectaram descargas epileptiformes interictais subclínicas em 53,1% – 28,2% apresentavam descargas centrotemporais, 12,5%, frontais, 9,3%, descargas têmporo-occipitais e 2,3%, atividade epileptiforme tipo ponta-onda generalizada. Em três pacientes foram registradas crises clínicas noturnas. Houve correlação significativa entre a presença de crises epiléticas noturnas, baixos escores de QI na avaliação neuropsicológica e em testes de memória visuoespacial e descargas eletroencefalográficas rolândicas³³. A presença de anormalidades focais e/ou generalizadas em registros polissonográficos noturnos em indivíduos com TDAH sem história prévia de crises epiléticas, especialmente em pacientes com descargas epileptiformes frequentes como padrões de ponta-onda contínua durante o sono, abre um leque de questionamentos se os sintomas comportamentais desses pacientes seriam a expressão clínica das anormalidades eletroencefalográficas registradas, as quais poderiam ter implicações diagnóstica e terapêutica³⁴. Sabe-se que a presença de descargas epileptiformes rolândicas pode ocorrer em 1,3% a 2,4% dos indivíduos normais e não implica necessariamente que o indivíduo manifestará crises epiléticas^{25,31}. No entanto, essas descargas consistem no achado mais encontrado nos quadros de epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais, sendo essa forma de epilepsia uma das mais comuns na infância. Apesar de o prognóstico desse tipo de epilepsia ser favorável, déficits neuropsicológicos já foram descritos em uma proporção considerável de pacientes³⁰. Crianças com elevada frequência de descargas interictais nessa forma de epilepsia apresentam escores mais baixos nos testes neuropsicológicos²³. Problemas relacionados à atenção sustentada também foram identificados³⁵⁻³⁷, principalmente naquelas com predomínio de descargas epileptiformes no hemisfério direito³⁸ e com elevada incidência de paroxismos epileptiformes durante o sono³⁹. Se na epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais a ocorrência de tais descargas es-

teve associada a pior desempenho cognitivo, especialmente em testes com demanda da atenção, questiona-se qual seria a implicação dessas descargas nas queixas atencionais nos indivíduos com TDAH que nunca apresentaram crises epilépticas⁴⁰. Postula-se que a presença das descargas epileptiformes e o TDAH poderiam resultar de diferentes manifestações de uma mesma disfunção na maturação cerebral e que não teriam, na verdade, uma relação de causa-efeito. Justificar a presença de descargas rolândicas ao EEG como a causa de prejuízo cognitivo e sintomas de TDAH levaria obrigatoriamente ao tratamento de indivíduos com drogas antiepilépticas que visariam à “normalização” do EEG com o objetivo de “conter” um possível prejuízo cognitivo. No entanto, a utilização rotineira de fármacos antiepilépticos em indivíduos com TDAH associada a descargas epileptiformes subclínicas e que nunca desenvolveram crises epilépticas não é recomendada⁸.

3) Problemas atencionais na epilepsia permitem o diagnóstico de TDAH?

Alguns estudos que realizaram medidas neuropsicológicas da atenção em portadores de epilepsia evidenciaram problemas atencionais significativos quando comparados com controles, porém em muitos deles não há uma diferenciação entre os achados relativos aos problemas de atenção e a consistência com o diagnóstico de TDAH. Sánchez-Carpintero e Neville⁷, em um artigo de revisão, enumeraram alguns estudos que realizaram medidas da atenção entre portadores de epilepsia^{37-39,41-45} e observaram que crianças com síndromes epilépticas bem definidas apresentam menor desempenho em testes que avaliam a atenção sustentada, porém menos frequentemente prejuízo nos testes de atenção dividida. De modo semelhante, em outro estudo que incluiu 173 crianças com epilepsia crônica, foi documentado um pior desempenho em medidas neuropsicológicas da atenção e da velocidade de processamento na casuística de epilépticos⁴⁶. Oostrom *et al.*⁴⁷, contrariando estudos anteriores, usaram uma extensa bateria de testes neuropsicológicos e perceberam que crianças com epilepsia recém-diagnosticada e crises não complicadas apresentavam mais problemas na avaliação neuropsicológica que o grupo de controle. Entretanto, seus problemas relacionados à atenção eram, em geral, transitórios e não apresentavam relação direta com fatores relativos às crises. Em seu estudo longitudinal prospectivo não foram encontradas diferenças entre as crianças epilépticas e os controles normais em relação a testes executivos e de velocidade motora. Os erros mais frequentes foram em testes de flexibilidade cognitiva e atenção sustentada. Os pacientes com dificuldades escolares prévias ao início da epilepsia e aqueles cujos pais reagiram de forma menos adaptada ao diagnóstico tiveram um pior desempenho, de forma que os autores concluíram que variáveis relacionadas à epilepsia não justificavam os achados⁴⁷.

Dunn *et al.*⁶ avaliaram 175 crianças com epilepsia, utilizando escalas comportamentais para investigar a presença de sintomas de TDAH. Foram registrados maiores escores relacionados à desatenção nos epilépticos que os valores esperados na população normal. Porém, não houve correlação significativa entre o diagnóstico de TDAH e os tipos de crises apresentadas nessa população estudada, nem quanto à localização das descargas epileptiformes ao EEG. Houve elevada proporção do TDAH de subtipo desatento.

Dunn e Kronenberger⁴⁶, em artigo de revisão, enumeraram os estudos que avaliaram os fatores de risco para o desenvolvimento de problemas de atenção e TDAH em crianças epilépticas. Em relação aos fatores demográficos, o TDAH é mais frequente em meninos do que em meninas da população em geral, independentemente da presença de epilepsia^{46,48}. Porém, entre indivíduos epilépticos, tanto os estudos realizados por Dunn *et al.*⁶ quanto os feitos por Hesdorffer *et al.*¹⁷ não demonstraram diferenças quanto ao sexo. Schoenfeld *et al.*⁴⁴ encontraram que o início precoce das crises seria forte fator preditivo de comprometimento cognitivo. Uma história familiar de TDAH e a presença de déficits neurológicos poderiam ser fatores de risco em potencial, porém estudos que respondam a essa questão ainda são limitados⁴⁶. Déficits cognitivos globais e transtornos invasivos do desenvolvimento são condições complexas que, quando estão associadas aos sintomas de TDAH, consistem em um verdadeiro desafio diagnóstico. A real prevalência do TDAH associado a essas desordens é difícil de ser estimada, uma vez que pode haver sobreposição de sintomas e, de acordo com os critérios diagnósticos do DSM IV, a presença desses transtornos por si só poderia justificar os sintomas do TDAH⁴⁶. Outras evidências que sugerem que uma disfunção cerebral de base predispõe tanto à epilepsia quanto ao TDAH são os estudos que envolvem pacientes com epilepsia recém-diagnosticada. Austin *et al.*⁴⁹ entrevistaram pais de crianças epilépticas usando o *Child Behaviour Checklist* com questões referentes ao comportamento delas no período de seis meses que antecederam a primeira crise e encontraram que 10,7% delas apresentavam queixas atencionais quando comparadas com a presença dessas queixas em 3% de seus irmãos. Hesdorffer *et al.*¹⁷ avaliaram a presença de sintomas de TDAH em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e crises incidentais não provocadas. Esse estudo de caso-controle analisou a ocorrência de TDAH em 109 crianças e adolescentes com crises epilépticas (primeira crise ou epilepsia estabelecida recém-diagnosticada) e 218 crianças controle saudáveis. Quinze das 109 crianças (13,7%) com crises epilépticas, mas apenas 9 das 218 crianças (4,1%), sem história de crises, preenchiam os critérios para o diagnóstico de TDAH. Um histórico compatível com TDAH foi 2,5 vezes mais frequente entre crianças com crises recém-diagnosticadas que em controles normais, e essa associação foi ainda mais marcada para o tipo predomi-

minantemente desatento. Neste estudo, concluiu-se que a presença de TDAH esteve associada a um aumento do risco de desenvolvimento de crises incidentais não provocadas. O estudo sugere antecedentes comuns a ambas as condições, e não simplesmente uma relação de causalidade da epilepsia em relação ao déficit de atenção.

Hermann *et al.*²⁰ avaliaram 75 crianças portadoras de epilepsia idiopática de início recente e submeteram essa casuística à entrevista psiquiátrica semiestruturada (K-SADS) para identificar a presença e o subtipo do TDAH, além de realização de avaliação neuropsicológica, de ressonância magnética volumétrica quantitativa e entrevista com os pais para averiguar a presença de distúrbios das funções executivas, de problemas acadêmicos e de fatores de risco relacionados à gravidez e ao parto. Os resultados desse estudo demonstraram que o TDAH foi mais prevalente em portadores de epilepsia de início recente do que em controles saudáveis (31% *versus* 6%), sendo o subtipo desatento o mais frequente, com o início dos sintomas comportamentais precedendo o diagnóstico da epilepsia na maioria dos casos. Problemas acadêmicos e disfunção executiva também foram muito prevalentes. Não houve correlação entre a presença de TDAH com fatores demográficos com fatores ligados à idade gestacional e ao parto ou com características clínicas da epilepsia. A ressonância magnética volumétrica quantitativa revelou que o TDAH na epilepsia esteve associado a um aumento da substância cinzenta em regiões frontais e a uma redução no volume do tronco encefálico, confirmando a suspeita de que o TDAH em indivíduos epiléticos pode estar associado a anormalidades cerebrais estruturais²⁰⁻²².

Quanto à localização do foco epileptógeno, alguns estudos observaram um risco maior de TDAH em pacientes com epilepsia do lobo frontal^{50,51}, enquanto outros, uma prevalência maior em portadores de foco temporal⁵²⁻⁵⁴. Estudos epidemiológicos que incluíram uma casuística maior não encontraram associação entre a localização do foco e a presença de TDAH^{6,17}. Em relação à lateralidade do foco e à presença de TDAH, os achados foram inconsistentes; enquanto em alguns estudos foram encontrados mais problemas de atenção em pacientes com maior frequência de descargas à direita^{25,38,55,56}, em outros houve maior frequência desses problemas em pacientes com predomínio de descargas em hemisfério esquerdo⁴².

Os dados da literatura mostram que queixas atencionais são frequentes em indivíduos epiléticos. No entanto, existem divergências nos resultados dos estudos em relação à influência dos fatores intimamente ligados à epilepsia, tais como o tipo de síndrome epilética, o número de crises, a localização e lateralização do foco epileptógeno sob disfunções da atenção, de modo que na grande maioria dos pacientes é possível realizar um delineamento diagnóstico adequado quanto à presença de TDAH.

4) Qual é o papel dos fármacos antiepilépticos nos problemas de atenção?

Outro fator de extrema relevância quando se estudam problemas comportamentais e distúrbios da atenção entre indivíduos com epilepsia é o potencial que as drogas antiepilépticas têm em causar prejuízo cognitivo e queixas atencionais. Tonekaboni *et al.*⁵⁷ estudaram os efeitos neurocognitivos após a suspensão do fenobarbital em crianças epiléticas e compararam com um grupo de controle formado por epiléticos que continuaram fazendo uso de fenobarbital. Após a interrupção do fenobarbital, foi observado, por meio da realização de testes neuropsicológicos, que houve aumento significativo nos escores de QI com importante melhora no desempenho de itens não verbais, tendo demonstrado também efeitos deletérios nos testes que envolvem maior demanda da atenção nos pacientes que continuaram em uso da droga. O impacto negativo do uso do fenobarbital sobre o desempenho cognitivo foi confirmado por outros autores⁵⁸. Apesar de os barbitúricos apresentarem propriedades sedativas em adultos, em crianças essa droga pode cursar com alterações comportamentais importantes, como induzir ao surgimento de sintomas de hiperatividade, irritabilidade, além de sintomas depressivos^{58,59}. Em estudos em voluntários saudáveis, benzodiazepínicos e barbitúricos produziram efeitos adversos cognitivos moderados, especialmente se comparados com os efeitos da carbamazepina e da fenitoína, drogas que interferem pouco no desempenho cognitivo^{60,61}. Herranz *et al.*⁶² detectaram alterações comportamentais em 56/71 crianças em uso de valproato (64%), sendo irritabilidade e sintomas de hiperatividade os mais frequentes, com sedação numa minoria desses pacientes.

A nova geração de fármacos antiepilépticos também foi considerada como sendo de drogas com potencial prejuízo na cognição^{63,64}. Estudos em humanos evidenciaram declínio cognitivo e problemas comportamentais associados ao uso de topiramato e gabapentina, com prejuízo significativo em testes atencionais^{36,61}. A lamotrigina, embora seja uma droga muito utilizada na psiquiatria por apresentar eficácia para o tratamento de transtornos do humor, particularmente a depressão bipolar, também cursou com alterações comportamentais em pacientes portadores de epilepsia associada ao retardo mental⁶³. Fármacos como a carbamazepina apresentam evidências de alguns efeitos positivos nos distúrbios de comportamento e de humor que frequentemente acompanham o TDAH⁶⁵. Em alguns casos, valproato também pode resultar em melhora comportamental, apesar de poder ocasionar efeitos tóxicos sobre o comportamento^{62,65}. Estudos com sulthiame para tratamento de epilepsia benigna da infância com pontas centropolares demonstraram resultados controversos: enquanto alguns autores documentaram melhora cognitiva acompanhada de redução no número de descargas ao EEG^{66,67}, em outros casos houve piora cognitiva apesar do controle de crises e melhora eletroencefalográfica com essa droga⁶⁸.

5) Seria seguro o uso de psicoestimulantes em epiléticos?

Outro aspecto relevante na abordagem do paciente epilético com TDAH diz respeito ao uso de fármacos psicoestimulantes em relação ao controle da epilepsia. Há décadas se difunde a informação de que o metilfenidato reduz o limiar convulsivante e que o uso desse fármaco poderia resultar em ocorrência de crises epiléticas. O *Physician's Desk Reference* afirma que o metilfenidato deve ser evitado em pacientes com crises epiléticas, baseando-se principalmente no fato de o metilfenidato apresentar um mecanismo de ação que promove um aumento da dopamina e, em menor intensidade, da noradrenalina, nas sinapses corticais^{8,65,69,70}. Além disso, o metilfenidato, por ser um medicamento estimulante, poderia levar à privação de sono e reduzir o limiar convulsivante. No entanto, as pesquisas que investigam a participação das vias dopaminérgicas na modulação da excitabilidade neuronal mostram que esses circuitos envolvem mecanismos de sinalização celular bastante complexos. Os estudos que se basearam em experimentos com agonistas e antagonistas da dopamina por meio do bloqueio ou ativação de receptores dopaminérgicos mostraram que os efeitos pró-convulsivantes ou anticonvulsivantes dependem, em parte, da seletividade dos receptores a serem ativados¹¹. Classicamente, são reconhecidos cinco subtipos de receptores da dopamina classificados em duas categorias, conforme sua resposta à ativação por drogas agonistas: receptores D1-like (D1 e D5), que promovem ativação da adenilato ciclase, e receptores D2-like (D2, D3 e D4), que inibem a adenilato ciclase. Estudos que utilizaram agonistas seletivos dos receptores D1 tiveram efeito pró-convulsivante em modelos de epilepsia experimental, enquanto agonistas do receptor D2 apresentaram efeito anticonvulsivante¹¹. Apesar de a influência do metilfenidato na recaptção de neurotransmissores como dopamina e noradrenalina ter uma ação simpaticomimética, a repercussão da medicação sob a excitabilidade de neurônios piramidais e seus mecanismos neuroquímicos ainda não estão totalmente esclarecidos^{70,71}. Estudos sugerem que em doses terapêuticas a ação do metilfenidato responsável pela melhora dos sintomas do TDAH se deve em parte à ativação de receptores D1-like e alfa-2 adrenérgicos no córtex pré-frontal, de modo que se especula se esse seria um mecanismo que conferiria um risco de precipitação de crises⁷¹. No entanto, o metilfenidato não interfere em neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato ou aspartato e não atua em canais de sódio ou cálcio, que são os mecanismos mais envolvidos na fisiopatologia das crises epiléticas. Portanto, não há evidências claras na literatura que suportem a hipótese de que o metilfenidato poderia agravar ou induzir o aparecimento de crises epiléticas^{14,24,46,65,69,70}.

Gross-Tsur *et al.*⁷² acompanharam 30 pacientes com epilepsia tratados com metilfenidato, 26 em monoterapia e 4 em politerapia antiepilética. Após um período de oito semanas

de observação, foi usada dose única matinal de 0,3 mg/kg/dia de metilfenidato em um período de mais oito semanas. Os 25 pacientes que estavam com crises controladas assim permaneceram no período de uso da medicação. Entre os 5 pacientes que apresentavam epilepsia ativa previamente à administração do metilfenidato, 3 apresentaram piora no padrão de crises. Cerca de 70% dos pacientes apresentaram melhora dos sintomas do TDAH em uso do metilfenidato, de acordo com o relato dos pais e mensuração da atenção em testes computadorizados. Os autores concluíram que o uso do metilfenidato é seguro em pacientes com crises controladas, porém recomenda cautela em pacientes com epilepsia ativa.

Gucuyener *et al.*⁷³ avaliaram o uso de metilfenidato em crianças com TDAH e crises convulsivas em atividade (n = 57) e um outro grupo de pacientes com TDAH e anormalidades eletroencefalográficas sem história de crises (n = 62). A escala de Conners para pais e professores foi utilizada para avaliar a resposta da droga quanto aos sintomas de TDAH. Em ambos os grupos, o metilfenidato resultou em melhora satisfatória quanto aos sintomas de TDAH e não houve piora na frequência de crises após a introdução da droga. Os pacientes com epilepsia foram mantidos com os fármacos antiepiléticos nas doses habituais, tendo sido inclusive registrada melhora eletroencefalográfica em muitos pacientes.

Felts-Cornelis e Aldenkamp⁷⁴ avaliaram a eficácia e a segurança do uso do metilfenidato em adultos com TDAH e epilepsia. Dos 156 pacientes atendidos naquele serviço com história de crises epiléticas, 126 eram portadores de epilepsia e 30 pacientes foram diagnosticados como portadores de crises psicogênicas não epiléticas. Destes, três em cada grupo apresentavam quadro compatível com o diagnóstico de TDAH e foram tratados com metilfenidato. Em nenhum paciente houve piora da frequência de crises após a introdução da droga.

Hemmer *et al.*²⁴ avaliaram o risco de surgimento de crises epiléticas em pacientes com TDAH tratados com psicoestimulantes, mesmo sem história de epilepsia. Esse estudo avaliou 234 crianças com TDAH (179 meninos e 55 meninas) com registro eletroencefalográfico. Dessas, 36 pacientes (15,4%) apresentavam alterações epileptiformes no traçado e 198 (84,6%) tinham traçado de EEG normal ou com anormalidades inespecíficas, mas sem alterações epileptiformes. Dos traçados com alterações epileptiformes, 40% apresentavam pontas rolândicas e 60%, outras anormalidades focais. A terapia com psicoestimulantes (metilfenidato em doses de 0,3 a 1 mg/kg/dia) foi instituída em 205 pacientes (87,6%). Crises convulsivas ocorreram em 4 pacientes tratados com metilfenidato (2%) e ocorreu em 1 paciente dos 175 com EEG normal (0,6%) e três pacientes dos 30 pacientes com anormalidades epileptiformes (10%). O autor sugere que o EEG pode ser uma alternativa para identificar os pacientes com TDAH que possuem um potencial maior para o desenvolvimento de crises epiléticas. Porém, a maior incidência de crises no

grupo com alterações epileptiformes tratado com metilfenidato não pode ser atribuída ao uso da droga, uma vez que esses pacientes, provavelmente, apresentariam maior predisposição para o surgimento de crises, independentemente de estarem fazendo uso da medicação psicoestimulante.

González-Heydrich *et al.*⁷⁵ realizaram um ensaio clínico duplo-cego com metilfenidato-OROS *versus* placebo. Foram incluídas no estudo 27 crianças com epilepsia que tiveram pelo menos uma crise nos últimos cinco anos, porém que estavam livres de crises há pelo menos um mês, além de estarem em uso de pelo menos um fármaco antiepiléptico. Todos os pacientes receberam metilfenidato-OROS titulado até uma dose máxima de 2 mg/kg/dia ou placebo. O tratamento com metilfenidato resultou em melhora dos sintomas de TDAH, sem efeitos colaterais sérios. Crises epiléticas ocorreram em 2 participantes. Um paciente teve duas crises em uso de metilfenidato na dose de 36 mg e uma crise no período de uso do placebo 54 mg. O outro paciente teve uma crise em uso do placebo 54 mg. A análise posterior dos dados observou que no paciente que teve a crise em uso do metilfenidato, esta ocorreu mais precocemente que as crises registradas em uso do placebo. No entanto, o número de pacientes incluídos no estudo foi muito pequeno para análise estatística e generalização dos resultados.

CONCLUSÕES

A investigação da relação entre as epilepsias e o TDAH apresenta uma série de desafios, pois portadores de epilepsia podem apresentar baixo desempenho em testes neuropsicológicos por causa de vários fatores, tais como a presença de lesões cerebrais estruturais, fatores neurobiológicos hereditários que antecedem a primeira crise epilética, fatores intimamente relacionados à epilepsia como a etiologia, a idade de início, a frequência e o tipo de crises, além de possíveis efeitos adversos dos fármacos antiepilépticos usados e a possibilidade de desenvolvimento de fármaco-resistência. Problemas atencionais em portadores de epilepsia são frequentes e devem ser compreendidos não apenas no contexto do TDAH, e sim por meio de uma avaliação neuropsicológica mais ampla que inclua não só a avaliação da atenção em suas diversas modalidades, mas também de uma criteriosa análise de diversos aspectos da cognição, tais como funções executivas, memória e inteligência.

Questões intrigantes em relação à associação de TDAH e elementos epileptogênicos permitem fazer algumas especulações. As características do TDAH em epiléticos diferem das do TDAH visto na população em geral, especialmente em relação à maior prevalência do subtipo desatento e de não haver predomínio em relação ao sexo^{6,17}. A presença de TDAH por si só parece conferir um aumento de risco ao redor de 2,5 vezes de ocorrerem crises epiléticas¹⁷. Sintomas de TDAH são comuns em síndromes epiléticas idio-

páticas, como na epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais^{23,35,37,39,40}, na epilepsia do lobo frontal^{50,51} e na epilepsia mioclônica juvenil⁴³. Os estudos que realizaram ressonância magnética volumétrica quantitativa cerebral revelaram diferenças anatômicas, confirmando a suspeita de que o TDAH em epiléticos pode estar associado a anormalidades cerebrais estruturais²⁰⁻²². Essas alterações cerebrais poderiam ser responsáveis por problemas comportamentais e cognitivos e também pela ocorrência de crises. Outra questão de grande relevância é saber o quanto a atividade epileptiforme pode ser responsável por comprometimento cognitivo de pacientes com epilepsia. A elevada frequência de descargas presentes nos registros eletroencefalográficos de portadores de epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais não esteve relacionada ao número de crises ocorridas ao longo da vida, mas sim a déficits cognitivos^{35,37,39,40}. Por outro lado, os avanços nas pesquisas de genética molecular buscam marcadores genéticos de suscetibilidade para a ocorrência de ambos os transtornos. As altas taxas de prevalência do TDAH em indivíduos epiléticos geram o questionamento de que se realmente isso ocorre por uma simples comorbidade, ou de forma alternativa, se existe um complexo síndrome comum, possivelmente é decorrente de uma mesma predisposição genética. As pesquisas que investigam o papel da dopamina e da noradrenalina no TDAH e na modulação da excitabilidade neuronal apontam para possíveis mecanismos comuns envolvidos em ambos os transtornos¹¹.

A partir dessa revisão, podem-se elencar alguns princípios práticos a serem seguidos ao tratar pacientes que compartilham o diagnóstico de TDAH e epilepsia. Segundo Torres *et al.*⁶⁵, o primeiro passo seria o adequado diagnóstico do TDAH e a avaliação dos sintomas dentro do contexto da epilepsia. Um maior controle da epilepsia com redução da politerapia, com o intuito de evitar possíveis interações medicamentosas, e a priorização do uso de fármacos que afetam menos a cognição pode favorecer a redução dos sintomas do TDAH. Para os pacientes com piora dos sintomas do TDAH, deve-se avaliar a necessidade de realização de novos estudos eletroencefalográficos ou possibilidade de outros neurodiagnósticos para distinção se a melhor conduta se baseará em ajuste ou modificação do fármaco antiepiléptico em uso ou no início de drogas específicas para o tratamento do TDAH. Além disso, deve-se ter em mente que o tratamento do TDAH é multidisciplinar. Deve-se enfatizar a necessidade da colaboração ativa entre pais, criança, escola e profissional da saúde para o bom andamento de um plano de intervenção e indicar a terapia comportamental, quando necessária. O monitoramento cuidadoso e frequente dos resultados positivos e negativos da medicação é imprescindível para o sucesso terapêutico.

A literatura mostra que, pelo menos a curto prazo, o tratamento do TDAH com metilfenidato em pessoas portadoras de epilepsia é eficaz. Todavia, mais estudos são necessários

para averiguar se esse efeito persiste a longo prazo e se é adequado para todos os subtipos de TDAH.

Alguns autores sugerem que seria prudente o ajuste da dose dos fármacos antiepilépticos antes de iniciar o tratamento com o metilfenidato^{8,59}. Nos pacientes com crises controladas, a medicação psicoestimulante poderia ser utilizada^{65,70}. Naqueles com crises em atividade, são necessárias cuidadosa observação clínica e monitorização eletroencefalográfica durante o tratamento^{59,65,70,72-76}. Em portadores de TDAH que apresentam descargas epiléticas focais ao EEG e que nunca apresentaram crises, o uso de psicoestimulantes sem associação a drogas anticonvulsivantes parece seguro^{8,59,76}.

O receio na prescrição de psicoestimulantes em portadores de epilepsia que apresentam o TDAH como comorbidade leva uma considerável proporção de pacientes a persistir com os sintomas. Isso pode ser extremamente relevante em crianças e adolescentes em idade escolar que já vivem sob o estigma da epilepsia e acabam sendo ainda mais estigmatizadas pelo prejuízo acadêmico e social decorrente do TDAH.

Esta revisão da literatura não trouxe respostas definitivas quanto a importantes questões práticas. Estudos bem elaborados que investiguem o efeito de fármacos antiepilépticos para o tratamento do TDAH em pacientes com descargas eletroencefalográficas frequentes ainda são escassos. Apesar de terem sido encontrados alguns trabalhos na literatura que descrevem melhora cognitiva após tratamento com fármacos antiepilépticos com o objetivo de suprimir essas descargas, especialmente quando o déficit cognitivo é acompanhado de padrões eletroencefalográficos do tipo ponta-onda contínua durante o sono, deve-se ter cautela na prescrição de antiepilépticos com esse objetivo, pois, reconhecidamente, alguns fármacos antiepilépticos podem afetar as funções cognitivas e gerar piora dos sintomas^{66-68,76}.

Essas questões devem servir de estímulo para o desenvolvimento de pesquisas que busquem desvendar os intrigantes mecanismos e processos subjacentes relativos à associação de TDAH e elementos epileptogênicos.

Não há conflitos de interesse na elaboração deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Fisher RS, Van Den Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
- Pellock JM. Understanding comorbidities affecting children with epilepsy. *Neurology*. 2004;62(5 Suppl 2):S17-23.
- Dunn DW, Austin JK, Perkins SM. Prevalence of psychopathology in childhood epilepsy: categorical and dimensional measures. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(5):364-72.
- Rohde LA, Constantino E, Miguel Filho EC, Benetti L, Gallois C, Kieling C. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood and adolescence: clinical and therapeutic aspects. *Rev Psiq Clin*. 2004;31(3):124-31.
- Polanczyk G, De Lima MS, Horta BI, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
- Dunn DW, Austin KJ, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(1):50-4.
- Sánchez-Carpintero R, Neville BGR. Attentional ability in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(10):1340-9.
- Palmini A. Transtorno de hiperatividade/déficit de atenção, descargas ao EEG, crises epiléticas e epilepsia: abordagem prática de intrigantes associações. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2004;10(4 Suppl 2):53-8.
- Hamoda HM, Guild DJ, Gumlak S, Travers BH, Gonzalez-Heydrich J. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(12):1747-54.
- Kanner AM. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. *Semin Neurol*. 2008;28(3):379-88.
- Weinshenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. *Pharmacol & Ther*. 2002;94(3):213-33.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25-42.
- Barkley RA. Behavior disorders: attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Mash EJ, Barkley RA, eds. *Treatment of childhood disorders*. 2. ed. New York, NY: The Guilford Press; 1998, p. 55-110.
- Tan M, Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):57-9.
- Roman T, Rohde LA, Hutz MH. Genes de suscetibilidade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24(4):196-201.
- Gilby KL. Investigating epigenetic influences on seizure disposition. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(Suppl 2):S78-81.
- Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser A. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):731-6.
- Ago J, Ishikawa T, Matsumoto N, Ashequr Rahman M, Kamei C. Mechanism of imipramine-induced seizures in amygdala-kindled rats. *Epilepsy Res*. 2006;72(1):1-9.
- Rubinstein M, Cepeda C, Hurst RS, Flores-Hernandez J, Ariano MA, Falzone TL, et al. Dopamine D4 receptor-deficient mice display cortical hyperexcitability. *J Neurosci*. 2001;21(11):3756-63.
- Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3135-48.
- Schreibman Cohen A, Daley M, Siddarth P, Levitt J, Loesch IK, Altshuler L, et al. Amygdala volumes in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;16(3):436-41.
- Bechtel N, Kobel M, Penner IK, Klarhöfer M, Scheffler K, Opwis K, Weber P. Decreased fractional anisotropy in the middle cerebellar peduncle in children with epilepsy and/or attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary study. *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):294-8.
- Nicolai J, Aldenkamp AP, Arendas J, Weber JW, Vles JSH. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2006;8(1):56-70.
- Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol*. 2001;24(2):99-102.
- Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Chmidt MH. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*. 2003;44(9):1241-4.
- Holtmann M, Matei A, Hellmann U, Becker K, Poustka F, Schmidt MH. Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD-A neuropsychological pilot study. *Brain Dev*. 2006;28(10):633-40.
- Fonseca LC, Tedrus GM, Moraes C, Vicente Machado A, Almeida MP, Oliveira DO. Epileptiform abnormalities and quantitative EEG in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):462-7.
- Deputy SR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(9):737.
- Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*. 2002;26(2):125-9.

30. Becker K, Sinzig JK, Holtmann M. Attention deficits and subclinical epileptiform discharges: are EEG diagnostics in ADHD optional or essential? *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(7):501-2.
31. Holtmann M, Schmidt MH. Behavior problems in nonepileptic children with rolandic epileptiform discharges. *Epilepsia.* 2003;44(6):875.
32. Hughes JR, Deleo AJ, Melyn MA. The electroencephalogram in attention deficit-hyperactivity disorder: emphasis on epileptiform discharges. *Epilepsy Behav.* 2000;1(4):271-7.
33. Silvestri R, Gagliano A, Calareso T, Aricó I, Cedro C, Conduro R, et al. Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography. *Epilepsy Res.* 2007;75(2-3):130-7.
34. Castañeda-Cabrero C, Lorenzo-Sanz G, Caro-Martínez AE, Galán-Sánchez AJM, Sáez-Álvarez AJ, Quintana-Aparicio AP, et al. Alteraciones electroencefalográficas en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol.* 2003;37(10):904-8.
35. Kavros PM, Clarke T, Strug LJ, Halperin JM, Dorta NJ, Pal DK. Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. *Epilepsia.* 2008;49(9):1570-80.
36. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2005;32(1):1-10.
37. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Eeg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:813-8.
38. Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarra T, Cantoni C, Dioguardi C, Giuglietti M, et al. Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptic focus. *Epilepsia.* 1994;35(5):1091-6.
39. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili I, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. Neuropsychological disorders relate to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(6):407-12.
40. Fonseca LC, Tedrus GMAS, Pacheco EMC, Berretta MF, Campregher AA, Costa DM. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: correlation between clinical, cognitive and EEG aspects. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3-A):569-75.
41. Oostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CI, Peters AC, Jennekens-Schinkel A. Attention deficits are not characteristic of school children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43(3):301-10.
42. D'Alessandro P, Piccirilli M, Tiacci C, Ibba A, Maiotti M, Sciarra T, et al. Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Ital J Neurol Sci.* 1990;11(3):265-9.
43. Gülgönen S, Demirbilek V, Korkmaz B, Dervent A, Townes BD. Neuropsychological functions in idiopathic occipital lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41(4):405-11.
44. Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A, Hecox K, Inglese C, Mack K, et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(11):724-31.
45. Semrud-Clikeman M, Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia.* 1999;40(2):211-5.
46. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol.* 2005;12(4):222-8.
47. Oostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL, Peters AC, Jennekens-Schinkel A; Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with "epilepsy only" – a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):1338-44.
48. Fastenau PS, Shen J, Dunn DW, Perkins SM, Hermann BP, Austin JK. Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia.* 2004;45(10):1261-72.
49. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics.* 2001;107(1):115-22.
50. Sherman EMS, Armitage LL, Connolly MB, Wambara KM, Strauss E. Behaviors symptomatic of ADHD in pediatric epilepsy: relationship to frontal lobe epileptiform abnormalities and other neurological predictors. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl 7):191.
51. Hernandez MT, Sauerwein HC, Jambaque I, De Guise E, Lussier F, Lortie A, et al. Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(5):522-36.
52. Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Yang Z, Liao W, et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRI study. *Neurosci Lett.* 2009;458(3):97-101.
53. Borgatti R, Piccinelli P, Montirosso R, Donati G, Rampani A, Molteni L, et al. Study of attentional processes in children with idiopathic epilepsy by Conners' Continuous Performance Test. *J Child Neurol.* 2004;19(7):509-15.
54. Stella F, Maciel JA. Attentional disorders in patients with complex partial epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(2-b):335-8.
55. Duane DD. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia.* 2003;44(9):1241-4.
56. Duane DD. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia.* 2004;45(5):564-5; author reply 565-6.
57. Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz SH, Bahreynian SA, Aghamohammadpoor M. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behav.* 2006;8:145-8.
58. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr (Phila).* 1999;38(7):387-94.
59. Aldenkamp AP, Arzimanoglou A, Rejis R, Mil SV. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology.* 2006;67(12 Suppl 4):S49-51.
60. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology.* 1995;45(8):1494-9.
61. Shannon EH, Love PL. Effects of antiepileptic drugs on learning as assessed by a repeated acquisition of response sequences task in rats. *Epilepsy Behav.* 2007;10:16-25.
62. Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Side-effects of sodium valproate in monotherapy, controlled plasma levels: a study of 88 pediatric patients. *Epilepsia.* 1982;23:203-14.
63. Ettinger AB, Weisbrot DM, Saracco J, Dhoon A, Kanner A, Devinsky O. Positive and negative psychotropic effects of lamotrigine in patients with epilepsy and mental retardation. *Epilepsia.* 1998;39(8):874-7.
64. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 14):27-33.
65. Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav.* 2008;12(2):217-33.
66. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Medicine Child Neurol.* 2000;42:595-603.
67. Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, Deonna T. Treatment with Sulthiame (Ospolot®) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. *Neuropediatrics.* 2003;34(2):105-9.
68. Wirrell E, Sherman EMS, Vanmastrigt R, Hamiwka L. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *J Child Neurol.* 2008;23(1):14-21.
69. McAfee AT, Holdridge KC, Johannes CB, Hornbuckle K, Walker AM. The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Curr Drug Saf.* 2008;3(2):123-31.
70. Baptista Neto L, Dodds A, Rao S, Whitney J, Torres A, Gonzalez-Heydrich J. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(1):77-84.
71. Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(4):322-8.
72. Gross-Tsur V, Manor O, Van Der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr.* 1997;130(1):670-4.
73. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Sedaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol.* 2003;18(2):109-12.
74. Feltz-Cornelis CM, Aldenkamp AP. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav.* 2006;8(3):659-62.
75. González-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, MacMillan C, Waber D, Faraone SV, et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):384-8.
76. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol.* 2009;24(6):727-33.