

**ANÁLISE DAS
CARACTERÍSTICAS
EPIDEMIOLÓGICAS DA
POPULAÇÃO INFANTO-
JUVENIL COM EPILEPSIA
COEXISTENTE A
TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA EM
UMA INSTITUIÇÃO
ESPECIALIZADA NO
EXTREMO SUL
CATARINENSE**

**ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CHILD
AND ADOLESCENT POPULATION WITH COEXISTING EPILEPSY AND
AUTISM SPECTRUM DISORDER IN A SPECIALIZED INSTITUTION IN THE
EXTREME SOUTH OF SANTA CATARINA**

Rafael Ernesto Riegel¹

Laura Niero Lucchese²

Amanda de Farias Kíquio³

Vitória Izidorio de Souza⁴

Laura Zavaski Ricken⁵

Pedro Henrique Machado da Motta⁶

João Vitor de Novaes Burigo Carvalho⁷

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a Epilepsia frequentemente coexistem no mesmo indivíduo, possivelmente por compartilharem propriedades fisiopatológicas. Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar as características epidemiológicas de indivíduos com Epilepsia coexistente ao Transtorno do Espectro Autista em uma instituição especializada no Extremo Sul Catarinense. Foram analisados os prontuários de todos os indivíduos entre 0 e 19 anos matriculados na Associação de Pais e Amigos de Autistas da Região Carbonífera localizada na cidade de Criciúma, Santa Catarina, totalizando 74 indivíduos. Dentre as informações analisadas dos prontuários, foram destacados sexo, idade e dados clínicos julgados relevantes para o estudo. Foi demonstrado uma porcentagem de 8,3% de diagnóstico de epilepsia na população com TEA, sendo que 100% possuíam deficiência intelectual. Conclui-se, portanto, que a incidência de epilepsia na população autista é superior à da população geral, provavelmente por compartilharem mecanismos fisiopatológicos em comum.

Palavras-chave: Transtorno de Espectro Autista; Epilepsia; Epidemiologia Clínica.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) and Epilepsy frequently coexist within the same individual, possibly due to shared pathophysiological properties. Thus, the aim of the present study was to analyze the epidemiological characteristics of individuals with coexisting Epilepsy and Autism Spectrum Disorder at a specialized institution in the southernmost region of Santa Catarina. Medical records were reviewed for all individuals aged 0 to 19 years enrolled at the Associação de Pais e Amigos de Autistas da Região Carbonífera, located in Criciúma, Santa Catarina, totaling 74

individuals. Among the data analyzed from the records, sex, age, and clinically relevant information were highlighted. The results demonstrated an 8.3% rate of epilepsy diagnosis in the population with ASD, with 100% of these individuals also presenting with intellectual disabilities. It is concluded, therefore, that the incidence of epilepsy in the autistic population is higher than that in the general population, likely due to shared pathophysiological mechanisms.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Epilepsy; Clinical Epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido com base na existência de problemas sociais e de comunicação e, ainda, de comportamentos repetitivos e restritivos (Lord, 2018). Nesse contexto, o diagnóstico de TEA pode ser feito já aos 18-24 meses de idade, pois é por volta desta faixa etária que muitas características do autismo podem ser distinguidas do desenvolvimento infantil típico e de outras condições de atraso cognitivo. Ainda sobre a faixa pediátrica, a estimativa global atualizada é de 65 diagnósticos a cada 10.000 crianças, tratando-se de uma prevalência mediana (Zeidan, 2022). Outra característica do transtorno é a maior associação a comorbidades médicas, especialmente se falando de condições neurológicas, das quais a epilepsia é a mais comum (Kohane, 2012; Pei-Yin, 2020). Sendo assim, há uma notória diferença percentual na ocorrência de epilepsia em indivíduos autistas comparado à população geral (12,1-17,2% versus 0,5-1%) (Lukmanji, 2019; Pei-Yin, 2020)

A epilepsia é definida como um distúrbio cerebral capaz de gerar uma predisposição duradoura à ocorrência de crises epiléticas, sendo necessário o acontecimento de, pelo menos, uma crise para a definição (Fisher, 2005). Tal mudança no comportamento cerebral pode ter como causa uma série de fatores, como predisposição genética, alteração no desenvolvimento neurológico, lesão cerebral traumática, hipóxia e convulsões febris. Esses gatilhos participam da geração de um estado neuronal hiperexcitável, caracterizado por uma disparidade entre o sistema excitatório e inibitório (glutamatérgica e gabaérgica, respectivamente) do Sistema Nervoso Central (SNC) (Rakhane, 2009).

Apesar da frequente coexistência entre o TEA e a epilepsia, essa relação não é necessariamente causal. É muito mais provável que as duas condições compartilhem propriedades fisiopatológicas comuns entre si (Buckley, 2016). Sendo assim, os fatores de risco associados a essa associação, em ordem de frequência, são: nível cognitivo e deficiência intelectual (DI), sexo, história de regressão no desenvolvimento infantil, presença de alterações comportamentais/psiquiátricas, idade cronológica, lesões e acidentes e dificuldades linguísticas (Zarakoviti, 2022).

Há uma alta prevalência de casos de epilepsia em indivíduos com TEA descrita na literatura. Apesar do impacto que essa associação causa tanto no desenvolvimento da criança quanto nas relações familiares, ainda faltam estudos disponíveis sobre o assunto. O aumento dos dados clínicos e epidemiológicos sobre a associação das duas condições induz uma maior visibilidade do tema por parte da sociedade científica, viabilizando uma aprimoração dos métodos terapêuticos e diagnósticos. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar as características epidemiológicas da população infanto-

juvenil com epilepsia coexistente ao Transtorno do Espectro Autista em uma instituição especializada no Extremo Sul Catarinense.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Transtorno do Espectro Autista

2.1.1. Definição

O TEA é definido como um transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado por uma ampla variedade de prejuízos sociais e comportamentos restritos e repetitivos presentes desde a infância (American Psychiatric Association, 2014). Possui um fenótipo sindrômico heterogêneo e hereditariedade poligênica, com diferenças no nível de gravidade e, em alguns casos, na patogênese (Kaplan; Sadock, 2017).

2.1.2. Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos mostram uma proporção de 2-3:1 para meninos e meninas autistas (Kaplan; Sadock, 2017). Também é mais comum em crianças nascidas prematuramente (Muhle; Rapin; Trentacoste, 2004). Comparado com pessoas sem o TEA, indivíduos com TEA possuem maiores índices de depressão (20% versus 7%), ansiedade (11% versus 5%), dificuldades de sono (13% versus 5%) e epilepsia (21% com coexistência de deficiência intelectual versus 0,8%) (Miller, 2015).

A prevalência do TEA sofreu um aumento de 0,62%, em 2012, para 1,0% em 2021 (Fombonne; Scolah; Zeidan *et al.*, 2022). Houve alterações significativas nos critérios diagnósticos ao longo do tempo, de forma que indivíduos com características mais sutis

estejam sendo reconhecidos, o que pode explicar o aumento da prevalência. Outros fatores que podem explicar esse aumento incluem diferentes métodos usados entre estudos, maior consciência e conhecimento entre pais e profissionais e o desenvolvimento de mais centros especializados, além da possibilidade de um real aumento nos números. Não há evidências confirmadas por investigação científica, entretanto, de existir um componente ambiental sendo responsável por esse aumento (Potter; Wing, 2002).

2.1.3. Fisiopatologia e Fatores de Risco

A fisiopatologia do TEA não é totalmente clara e diversos fatores estão implicados em seu desenvolvimento, além de nem todos eles serem compartilhados por todos os indivíduos com o transtorno. Entre os mais estudados, estão a influência genética e alguns fatores ambientais (Kaplan; Sadock, 2017).

A maior parte dos fatores de risco para o TEA identificados até o momento envolve estrutura e função sináptica ou modificação de cromatina e regulação da expressão de genes. Estimativas de hereditariedade variam de 37% até mais de 90%. Há especulações de que ao menos mil genes estejam envolvidos no TEA, com múltiplas variantes implicadas em sua arquitetura genética heterogênea. (Kaplan; Sadock, 2017); por isso, apesar da evidência substancial de que a genética tem um papel importante na etiologia do TEA (Anney *et al.*, 2010; Gaugler *et al.*, 2014; Pinto *et al.*, 2014; Risch *et al.*, 1999), é complicado delinear a exata contribuição dos genes na sua eventual expressão comportamental. Além disso, fatores ambientais também podem promover alterações epigenéticas que potencializam a sua hereditariedade. (Kaplan; Sadock, 2017).

2.1.4. Clínica

As manifestações precoces do TEA podem, em grande parte das vezes, envolver atraso no desenvolvimento da linguagem associado a pouco comportamento social. Em casos graves, a falta de interesse em interações sociais pode ser notada no primeiro ano, mas o transtorno é tipicamente evidente durante o segundo ano de vida. Atrasos nos marcos de desenvolvimento em crianças na idade pré-escolar também devem ser avaliados se acompanhados de outras características típicas do TEA. Geralmente é diagnosticado na primeira infância, entre os 18 e 24 meses de idade. Entretanto, quando sutis, os sintomas podem não ser identificados até muitos anos depois. Além disso, como crianças pequenas em desenvolvimento normal também têm fortes preferências e gostam de repetição, pode ser difícil distinguir o normal do TEA em pré-escolares (American Psychiatric Association, 2014).

2.1.5. Diagnóstico

Os critérios essenciais para diagnóstico de TEA são prejuízos persistentes na comunicação social e interação social, padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses limitados de intensidade anormal e atividades restritas, incluindo estereotípias motoras simples, uso repetitivo de objetos e fala repetitiva, que se apresentam no início do desenvolvimento, além de excesso de adesão a rotinas e padrões restritos de comportamento, podendo haver resistência a mudanças como manifestação. Alguns sintomas podem não ser tão evidentes até que as demandas sociais ultrapassem as limitações, ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas ao longo da vida, mas é necessário que existam precocemente no período de desenvolvimento. Os sintomas devem

causar prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou outras esferas importantes da vida do indivíduo. O estágio em que o prejuízo funcional se torna evidente é variável, de acordo com características do indivíduo e seu ambiente, e pode estar mascarado por intervenções, mecanismos de compensação e apoio (American Psychiatric Association, 2014).

2.2. Epilepsia

2.2.1. Definição

A definição de epilepsia se baseia em alterações cerebrais capazes de promover uma predisposição permanente a gerar crises epiléticas. Além disso, o distúrbio também é caracterizado por suas consequências sociais, neurobiológicas cognitivas e psicológicas (Fisher *et al.*, 2005). Tal designação, proposta pela Internacional League against Epilepsy (ILAE), ressalta a importância da integralidade na avaliação de uma pessoa com epilepsia, visto a potencialidade da doença neurológica em desencadear distúrbios diversos. Por conseguinte, o objetivo terapêutico não deve contemplar somente o controle das crises, mas também todas as possíveis alterações orgânicas geradas pela doença neurológica (Marenza; Yacubian, 2019).

Objetivamente, a epilepsia é definida como doença encefálica englobando uma das condições seguintes: pelo menos duas crises não provocadas com intervalo superior a 24 horas; uma crise não provocada e uma probabilidade de crises subsequentes com risco geral de recorrência de pelo menos 60% após duas crises não provocadas, com ocorrência nos próximos 10 anos; e diagnóstico de uma síndrome epilética (Fisher, 2014). Por sua vez, a crise epilética

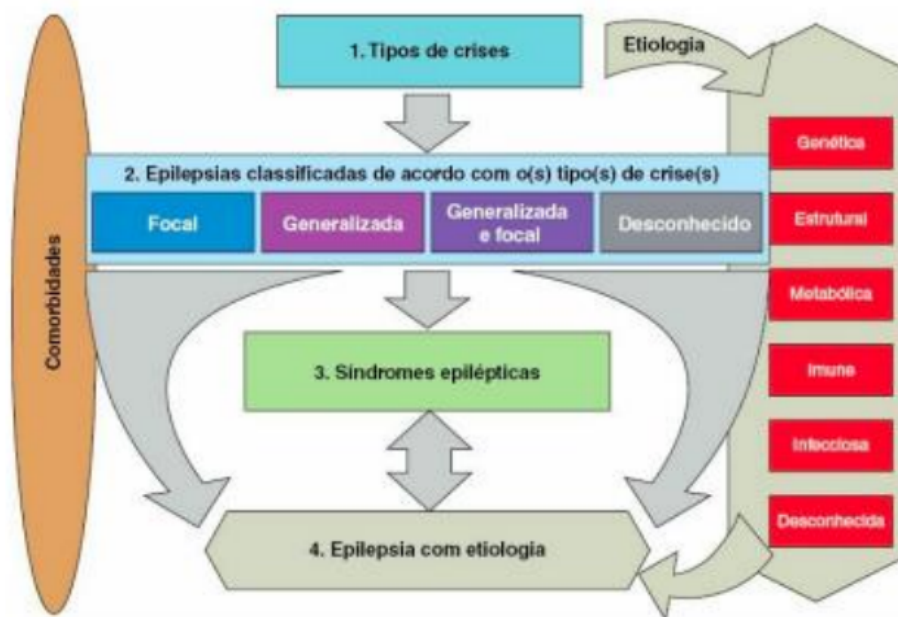
é causada por uma atividade neuronal anormal, excessiva e síncrona, culminando em sinais e/ou sintomas efêmeros (Fisher, 2005).

2.2.2. Definição da Categoria das Epilepsias

A classificação das epilepsias tem suma importância clínica pois, além de auxiliar o diagnóstico, fornece subsídios científicos para pesquisas na área da saúde e na elaboração de novas terapias. Em vista disso, a ILAE elaborou um esquema diagnóstico que permite a categorização das epilepsias em diferentes níveis de saúde, reconhecendo, assim, a ampla diversidade de acesso a recursos diagnósticos em nível global (Scheffer *et al.*, 2017) (Figura 1).

A categorização das epilepsias abrange a confirmação do evento paroxístico como sendo uma crise epiléptica, estabelecimento do tipo de crise, definição do tipo de epilepsia, diagnóstico de Síndrome Epiléptica e diagnóstico etiológico (Marenza; Yacubian, 2019). Por fim, deve-se considerar a presença de comorbidades em cada nível da classificação, sendo que estas variam em tipo e gravidade, como exemplo dificuldades de aprendizado leves até incapacidade intelectual, transtornos de movimento e características psiquiátricas, como TEA e depressão (Scheffer *et al.*, 2017).

Figura 1. Esquema diagnóstico para classificação dos tipos de Epilepsia



Fonte: SCHEFFER, *et al.* (2017).

2.2.3. Epidemiologia

A epilepsia está entre as doenças neurológicas crônicas mais prevalentes no âmbito global, perdendo somente para a doença de Parkinson e para doença de Alzheimer. A doença atinge aproximadamente 70 milhões de indivíduos, tendo uma incidência de 67,8 casos por 100.000 habitantes mundialmente (Vos *et al.*, 2016)

Em relação a sua distribuição sociodemográfica, a epilepsia se concentra em países em desenvolvimento, por um provável fator de risco associado a condições endêmicas, como neurocisticercose e malária (Fisher, 2017). Nesses locais, o acometimento tem um padrão bimodal, tendo picos na adolescência e na idade adulta. Já nos países desenvolvidos, a incidência aumenta proporcionalmente com o avançar da idade (BRASIL., 2023).

No que se refere à faixa etária acometida, a incidência de epilepsia é mais alta no grupo populacional menor de 5 anos e maior de 65 anos. Ademais, o número de casos em crianças menores de 1 ano supera a ocorrência em crianças maiores (82,1-118 por 100.000

peessoas-ano em comparação a 46 por 100.000 pessoas-ano) (Zuberi *et al.*, 2022).

2.2.4. Fisiopatologia

O desenvolvimento da epilepsia é definido como epileptogênese, processo pelo qual um cérebro fisiologicamente normal adquire capacidade de gerar crises epiléticas espontâneas (Cabral; Silva, 2009). Tal mudança no comportamento cerebral pode ter como causa uma série de fatores, como predisposição genética, alteração no desenvolvimento neurológico, lesão cerebral traumática, hipóxia e convulsões febris. Esses gatilhos participam da geração de um estado neuronal hiperexcitável, caracterizado por uma disparidade entre o sistema excitatório e inibitório (glutamatérgica e gabaérgica, respectivamente) do Sistema Nervoso Central (SNC) (Rakhade, 2009; Sierra-Paredes; Sierra-Marcuño, 2007).

Um dos fatores associados à epileptogênese é a geração de um ambiente neuronal alta e persistentemente inflamado (Alyu; Dikmen, 2016). Assim, estudos têm mostrado que a inflamação possui um papel principal no desenvolvimento do estado epilético, causando redução do limiar convulsivo, neurodegeneração, neurogênese, plasticidade sináptica e desregulação da permeabilidade da Barreira hematoencefálica (BHE) (Gorter, 2015). Nesse contexto, muitos mediadores e receptores químicos são importantes para elucidação da neuroinflamação na epilepsia (Musto; Rana, 2018). Dentre essas substâncias, destaca-se as citocinas, produzidas pelas células gliais e pelos neurônios, sendo proteínas moduladoras dos processos inflamatórios (Alyu; Dikmen, 2016). Sua importância se comprova pelo aumento de tais substâncias, que são normalmente escassas no cérebro, após um

quadro de convulsão, como é o caso da Interleucina(IL)-1 β , IL-2 e IL-6 (Scorza *et al.*, 2017). Por conseguinte, o aumento de tais proteínas pró-inflamatórias resulta em modificações nocivas nas sinapses neurais, causando a hiperexcitabilidade característica da epilepsia (Musto; Rana, 2018).

Um dos muitos atributos do SNC é a sua capacidade de reestruturação própria frente a um estímulo fisiológico ou patológico, processo conhecido como neuroplasticidade. Tal habilidade é determinada por mecanismos moleculares e celulares, os quais modificam a estrutura, densidade e funcionalidade das conexões sinápticas (Jarero-Basulto *et al.*, 2018). O fenômeno descrito é essencial para o funcionamento normal do cérebro, tanto para geração de aprendizado quanto para modificações de comportamento. Porém, quando a neuroplasticidade acontece de forma prolongada em transmissões glutamatérgicas e gabaérgicas, há um desequilíbrio entre inibição e excitação, gerando um ambiente neuronal suscetível a gerar convulsões e à epileptogênese. Isso explica a "hipótese do glutamato", uma das principais alterações na fisiopatologia da epilepsia, na qual a atividade excitatória glutamatérgica está anormalmente aumentada (Jarero-Basulto *et al.*, 2018; Bonansco e Fuenzalida, 2016).

2.3. Relação Entre Tea e Epilepsia

TEA e epilepsia frequentemente coexistem no mesmo indivíduo, embora não seja necessariamente uma relação causal e sim uma complexa interação entre ambos, e possivelmente possuem propriedades fisiopatológicas comuns (Buckley; Holmes, 2016). O risco de epilepsia nos indivíduos autistas tem um pico bimodal,

ocorrendo com 1 ano de idade e com aproximadamente 10 anos de idade (Rapin; Tuchman, 2002).

Os principais fatores de risco associados à coexistência de epilepsia e autismo são: nível cognitivo e DI, sexo, história de regressão no desenvolvimento infantil, presença de alterações comportamentais/psiquiátricas, idade cronológica, lesões e acidentes e dificuldades linguísticas (Zarakoviti, 2022). No que diz respeito aos fatores mais frequentes, a prevalência combinada entre TEA e epilepsia é de 21,5% nos indivíduos com a DI, em comparação a 8% na amostra população autista sem a deficiência. Já em relação ao sexo, a proporção de masculino e feminino na população autista com epilepsia é de 2:1, diferentemente daqueles sem epilepsia, na qual a proporção foi de 3,5:1 (Besag, 2017). Tal diferença foi concordante à revisão de 2020, visto que para todos os achados significativos, com exceção de um estudo, o sexo feminino foi associado a um risco aumentado de epilepsia em indivíduos autistas. O estudo discordante em questão foi de Wu *et al* (2016), no qual concluiu-se um maior risco de desenvolvimento de epilepsia em homens autistas (Zarakoviti, 2022).

Várias normalidades de encefalopatia epiléptica na primeira infância parecem estar associadas ao TEA (Rapin; Tuchman, 2002). Tais indivíduos têm muitas convulsões por aberrações estruturais que poderiam, em teoria, levar ao TEA (Benson; Silverman; Velíšková *et al*, 2018). A ocorrência de convulsões em crianças pode levar a alterações em regiões do cérebro que conseqüentemente afetam o autismo e comportamentos maladaptativos associados (Anand; Jauhari, 2019), e convulsões têm efeitos fortes e variáveis em pacientes com TEA. Muitos pesquisadores identificam esses sintomas ou comportamentos específicos comumente exibidos por

indivíduos com epilepsia, e TEA pode indicar regiões cerebrais danificadas por convulsões (Zahra *et al.*, 2022). Evidências emergentes sugerem que convulsões no início da vida podem alterar a função de sistemas de neurotransmissores e propriedades neuronais intrínsecas ao cérebro, possivelmente contribuindo para prejuízo na cognição e aprendizado (Brooks-Kayal, 2010). Evidências também sugerem que TEA e epilepsia possam estar implicados a condições associadas a plasticidade sináptica como resultado de um desequilíbrio entre excitação e inibição (Zahra *et al.*, 2022). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório cerebral e receptores GABA-A medeiam a maior parte das inibições sinápticas rápidas (Brooks-Kayal, 2010). Mudanças na neurotransmissão inibitória afetam o aprendizado, e achados associados à alteração na expressão dos receptores GABA-A por convulsões (Brooks-Kayal *et al.*, 1998; Raol *et al.*, 2006; Sutula *et al.*, 1992; Zhang *et al.*, 2004) sugerem que esses efeitos são idade-dependentes e que o aumento dessa expressão, e consequentemente maior inibição, poderia contribuir para déficits cognitivos após convulsões no início da vida (Brooks-Kayal, 2010).

Mudanças na neurotransmissão excitatória também podem contribuir para diferenças no aprendizado e comportamento após convulsões. O glutamato é o neurotransmissor excitatório primário no cérebro e sua atividade é mediada por uma variedade de subtipos de receptores, incluindo NMDA e não-NMDA (AMPA e kainato) ionotrópicos e metabotrópicos (Brooks-Kayal, 2010).

Apesar das alterações causadas pelas convulsões epiléticas, é improvável que elas sejam a causa do autismo propriamente dito e vice-versa (Besag, 2017).

3. METODOLOGIA

3.1. Aspectos éticos: Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob parecer número 6.581.962

3.2. Desenho do Estudo: Estudo Observacional Descritivo, com Coleta de Dados Secundários e Abordagem Quantitativa

3.3. População: Foram avaliados 74 pacientes entre 0 e 19 anos matriculados na AMA-REC/SC (Associação dos Pais e Amigos dos Autistas da Região Carbonífera) no primeiro semestre de 2024.

3.4. Dados Coletados: Os Pacientes Foram Avaliados Através de Prontuários dos Quais Foram Retiradas as Seguintes Informações: Idade, Sexo, Histórico Familiar de TEA, Histórico de Prematuridade (Se Sim, Qual Idade Gestacional), APGAR no 1º Minuto, APGAR no 5º Minuto, Diagnóstico de Epilepsia (Se Sim, Idade), Histórico de Regressão da Fala, Uso de Anticonvulsivantes (Se Sim, Qual Anticonvulsivante), Sintoma Sentinela, Idade do Diagnóstico de TEA e Deficiência Intelectual.

3.5. Análise de Dados: Os Dados Coletados Foram Analisados com Auxílio do Software IBM Statistical Package For The Social Sciences (SPSS) Versão 23.0. As Variáveis Quantitativas (Idade, APGAR 1º Minuto, APGAR 5º Minuto) Foram Expressas por Meio de Média e Desvio Padrão, e por Mediana (Mínimo – Máximo). As Variáveis Qualitativas [Sexo, Histórico Familiar de TEA, Histórico de Prematuridade (Se Sim, Idade Gestacional), Diagnóstico de Epilepsia (Se Sim, Idade), Regressão no Desenvolvimento da Fala, Uso de Anticonvulsivantes (Se Sim, Qual Anticonvulsivante), Sintoma Sentinela, Idade do Diagnóstico de TEA e Deficiência Intelectual] Foram Expressas por Meio de Frequência e Porcentagem.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Resultados

Na tabela 1, pode-se observar que os indivíduos da amostra tinham uma idade média de $8,45 \pm 3,76$ anos. Em relação ao sexo, a ocorrência masculina foi de 77,8% e a feminina foi de 22,2%. 24,07% apresentavam histórico de prematuridade, sendo que a idade gestacional média dessa população foi $32,38 \pm 2,59$ semanas. A média do valor do APGAR no primeiro minuto foi $8,10 \pm 1,64$ e o do quinto minuto foi $8,81 \pm 0,60$. Por fim, observa-se que 69,2% dos indivíduos possuíam histórico familiar de TEA.

Na tabela 2, observa-se que 8,33% possuíam diagnóstico de epilepsia, sendo que 40% desta população possuía o diagnóstico de Síndrome de West. O uso de anticonvulsivante foi evidenciado em 24,19% da amostra, sendo que 73,33% destes usavam o anticonvulsivante Valproato de Sódio e 13,33% o Topiramato.

Na tabela 3, pode-se observar que 95,45% dos indivíduos possuíam histórico de regressão da fala. Em relação ao sintoma sentinela, 74,2% tiveram regressão na comunicação, 48,4% evitavam relações sociais, 48,4% possuíam movimentos repetitivos e estereotipados, 6,5% apresentavam ausência de imitação de coisas simples e 3,2% apresentavam ausência de demonstração dos sentimentos. Em relação à idade do diagnóstico de TEA, 81,48% foram diagnosticados de 0 a 3 anos, 14,80% de 4 a 7 anos e 3,70% de 8 a 11 anos. Além disso, 90,5% dos indivíduos estudados possuíam deficiência intelectual.

Na tabela 4, pode-se observar que a média de idade dos indivíduos foi $11,40 \pm 5,03$. A mediana de idade do diagnóstico de epilepsia foi de 2 (0,83 – 9,00) anos. Além disso, 80% eram do sexo masculino. 50%

dos indivíduos tinham histórico familiar de TEA. 100% não possuíam histórico de prematuridade. O histórico de regressão da fala foi evidenciado em 80% dos indivíduos. 100% demonstraram o uso de anticonvulsivante, sendo que dentre estes, todos usavam Valproato de Sódio. Em relação ao sintoma sentinela, todos possuíam movimentos repetitivos e estereotipados. O intervalo de idade do diagnóstico de TEA foi 100% de 0 a 3 anos. Por fim, 100% apresentavam deficiência intelectual.

Tabela 1. Fatores epidemiológicos, pré e perinatais, associados ao diagnóstico de TEA da população estudada em instituição especializada do extremo sul catarinense em 2024.

	Média ± DP, n (%)
	n = 74
Idade (anos)	8,45 ± 3,76
Sexo	
Masculino	56 (77,8)
Feminino	16 (22,2)
Não consta	2
Histórico de prematuridade	
Sim	13 (24,1)
Não	41 (75,9)
Não consta	20

	n = 13
Idade gestacional (anos)	32,38 ± 2,59
APGAR no primeiro minuto	8,10 ± 1,64
APGAR no quinto minuto	8,81 ± 0,60
	n = 13
Histórico Familiar	9 (69,2)

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Tabela 2. Dados clínicos de cunho neurológico nos pacientes com TEA em instituição especializada do extremo sul catarinense em 2024.

	Mediana (Mín. – Máx.), n (%)
	n = 60
Diagnóstico de Epilepsia*	5 (8,3)
	n = 62
Uso de anticonvulsivante	15 (24,2)
Nome do anticonvulsivante	n = 15

Valproato de Sódio	11 (73,4)
Topiramato	2 (13,3)
Não sabe informar	2 (13,3)

*Dentre os cinco diagnósticos de epilepsia, dois deles são de Síndrome de West.

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Tabela 3. Dados clínicos sobre o diagnóstico de TEA na população estudada em uma instituição especializada do extremo sul catarinense em 2024.

	n (%)
	n = 66
Histórico de regressão da fala	63 (95,5)
Sintoma sentinela*	
Ausência de demonstração dos sentimentos	1 (3,2)
Ausência da imitação de coisas simples	2 (6,5)
Evitava relações sociais	15 (48,4)
Regressão na comunicação	23 (74,2)
Movimentos repetitivos e estereotipados	15 (48,4)
Não consta	43
Idade do diagnóstico de TEA	

0 a 3 anos	44 (81,5)
4 a 7 anos	8 (14,8)
8 a 11 anos	2 (3,7)
Não consta	20
	n = 21
Deficiência intelectual	19 (90,5)

*Um paciente poderia apresentar mais de um sintoma sentinela;

**Um paciente poderia apresentar mais de um tipo de conduta;

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

Tabela 4. Dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes com epilepsia em instituição especializada do extremo sul catarinense em 2024.

	Média ± DP, n (%)
	n = 5
Idade (anos)	11,40 ± 5,03
Idade do diagnóstico de Epilepsia (anos)	2 (0,83 – 9,00)
Sexo	
Masculino	4 (80,0)
Feminino	1 (20,0)

	n = 2
Histórico familiar	1 (50,0)
Histórico de prematuridade	
Não	2 (100,0)
Não consta	3
Histórico de regressão da fala	4 (80,0)
Uso de anticonvulsivante	5 (100,0)
Valproato de Sódio	5 (100,0)
Sintoma sentinela	
Movimentos repetitivos e estereotipados	1 (100,0)
Não consta	4
Idade do diagnóstico de TEA	
0 a 3 anos	2 (100,0)
Não consta	3
	n = 2
Deficiência intelectual	2 (100,0)

Fonte: dados da pesquisa, 2024.

4.2. Discussão

O presente estudo evidenciou que, na amostra de indivíduos com TEA, 77,8% eram indivíduos do sexo masculino e 22,2% do sexo feminino. O resultado corrobora com dados expostos por Kaplan e Sadock na medida em que os dados epidemiológicos mostram uma proporção de 2-3:1 para meninos e meninas autistas. Juntos, esses estudos mostram uma predileção do transtorno ao sexo masculino (Kaplan, 2007). Tal associação pode ser explicada pelo fenômeno de “proteção feminina”, segundo o qual as meninas necessitam de uma maior carga etiológica familiar para apresentarem os padrões comportamentais do TEA comparado aos meninos (Robinson, 2013).

Houve uma média de 8,45 anos de idade entre os indivíduos estudados nesta pesquisa. O TEA tem início na fase inicial do desenvolvimento, portanto, a média encontrada pode ser explicada pelo habitual diagnóstico relativamente precoce do transtorno, mesmo que alguns casos sejam identificados quando a criança está bem mais velha (Kaplan, 2007). Entretanto, além de a população do nosso estudo incluir apenas indivíduos na faixa de 0 a 19 anos, também há uma escassez de estudos envolvendo indivíduos maiores de 18 anos, o que cria uma dificuldade para comparar nossos resultados com dados preexistentes de forma fidedigna (Zeidan, 2022).

Neste estudo, houve uma evidência de 24,07% de histórico de prematuridade, idade gestacional média de 32,38 e valores médios do APGAR no primeiro e quinto minuto dentro do intervalo de normalidade. Os dados de prematuridade e da idade gestacional

estão de acordo com uma pesquisa feita com 75 pacientes com TEA admitidos em um dos ambulatórios de Neuropediatria do hospital Pequeno Príncipe, em Curitiba, no período de 2008 a 2015. Nela, foi constatado um histórico de prematuridade em 18,7% dos pacientes, sendo que 4% destes apresentaram idade gestacional de 32 semanas. Em relação ao APGAR, há uma discordância de resultados. O estudo curitibano evidenciou a prevalência de 8% de asfixia perinatal (definida como valor de APGAR no quinto minuto menor que 7) na amostra autista, sendo superior à prevalência da população geral (Fezer, 2017). Conclui-se, portanto, que a prematuridade é um fator de risco para o transtorno. Isso acontece porque o cérebro imaturo recebe injúrias que podem influenciar no seu desenvolvimento e ter participação na etiologia do TEA. Além disso, o risco é ampliado por valores baixos de APGAR, visto que a anóxia perinatal, induzida pela asfixia, pode desencadear uma hiperativação dopaminérgica, mecanismo neurobiológico encontrado no TEA (Maia, 2022; Mamidala, 2013). A explicação para a discordância dos resultados em relação ao APGAR pode ser atribuída à amostra de pequeno porte do presente estudo.

Os resultados obtidos neste estudo apontam presença de 69,2% de história familiar de TEA em parentes de primeiro grau da população estudada. Esse índice significativo condiz com o alto risco de TEA em uma mesma família descrito pela literatura, corroborado por estudos entre pares de gêmeos, em que a concordância entre gêmeos monozigóticos chega a ser de 69% (Bailey, 1995). Além do próprio TEA, também há maior presença de transtornos da cognição e da linguagem entre familiares de crianças com TEA, o que sugere a existência de um continuum de sintomas que se associam ao vínculo genético, além do componente ambiental significativo (Hallmayer, 2011; Ronald, 2011). Contudo, a variedade de fenótipos

entre famílias com TEA mostra que há uma heterogeneidade de padrões genéticos envolvidos, com penetrâncias distintas, sendo que apenas 15% dos casos de TEA parecem estar associados a mutações conhecidas (Kaplan, 2007; Ronald, 2011).

A partir dos resultados apresentados no presente estudo, pode-se inferir fatores importantes do diagnóstico do TEA, como a idade no intervalo de 0-3 anos, a prevalência de regressão da fala e restrição na interatividade social. A sintomatologia encontrada pelos resultados é de concordância com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais Quinta Edição (DSM-5), no qual está incluso comprometimento da comunicação e interação social como critério diagnóstico para o transtorno (Associação Americana de Psiquiatria, 2014). A faixa etária encontrada no presente estudo se distanciou da realidade brasileira. Isso porque, de acordo com a pesquisa feita por Girianelli *et al.* (2023) que analisou 126 crianças autistas, a idade média do diagnóstico no país é entre dezesseis meses e dezessete anos. Além disso, a média de idade brasileira ao diagnóstico é de 6 anos, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (SBP, 2019). Ainda de acordo com essa mesma fonte, os cuidadores percebem traços autísticos antes dos 12 meses, mas o diagnóstico concreto só se dá na fase pré-escolar ou escolar. Esse atraso tem como causa diversos fatores como etnia, baixa renda e falta de conhecimento dos pais acerca do desenvolvimento infantil típico e sinais de autismo (SBP, 2019). Portanto, os principais sinais demonstrados pela criança autista são prejuízos qualitativos na comunicação e na interação social, os quais fazem parte da tríade sintomatológica do transtorno, junto com a restrição de atividades e interesses (Adams, 2012). O atraso no diagnóstico pode ser explicado por uma variedade de fatores, tais quais falta de informação e restrição de acesso ao sistema de saúde (Rocha, 2023).

Houve um índice de 90,5% de deficiência intelectual na população estudada. Estima-se que a deficiência intelectual afete cerca de 1% da população geral (Maulik, 2011). Dentro da população autista, os estudos divergem quanto à prevalência, mas os valores podem chegar a 70%, sendo uma das suas principais comorbidades (Matson, 2009). A variação apresentada no nosso estudo pode ser, além de diferenças metodológicas, devido a critérios para admissão na instituição onde o estudo foi realizado, restringindo-se a graus mais severos com maior necessidade de suporte.

Com base nos resultados apresentados no presente estudo, pode-se concluir que houve uma incidência significativa de epilepsia, sendo que a média de idade do diagnóstico foi de 3,94 anos e houve uma alta incidência masculina. Vale ressaltar que 40% da amostra apresentava diagnóstico de Síndrome de West. Os dados são apoiados por um estudo retrospectivo feito com 218 crianças autistas, das quais 18% possuíam manifestações epilépticas, sendo que 74% eram meninos, 9% possuíam a Síndrome de West e a grande maioria teve início dos sintomas epilépticos com menos de 4 anos de idade (Schwartzman, 2000). Portanto, os dois estudos em conjunto indicam uma prevalência significativa de epilepsia na população autista. Essa alta ocorrência sugere que as duas comorbidades compartilham processos neurológicos em comum, como a neuroinflamação, defeitos metabólicos e alterações de neurotransmissores (Pereira, 2012). Porém, tal prerrogativa não é consensual, visto que descargas epileptiformes são observadas com frequência em indivíduos autistas, mesmo na ausência de diagnóstico concreto de epilepsia, indicando, assim, que essa atividade neural pode ser a causa primária do TEA, e não apenas uma condição associada (Souza, 2008). Em relação ao sexo, apesar de as duas pesquisas apresentarem uma maior porcentagem

masculina, o sexo não parece ser um fator de risco para a ocorrência de epilepsia na população autista; além disso, os estudos divergem quanto ao sexo mais afetado (Mayer, 2020).

De acordo com o estudo apresentado, houve história familiar de TEA em 50% dos indivíduos com diagnóstico de epilepsia. Esse resultado está de acordo com o estudo feito por Amiet *et al.*, (2013) em que, em famílias com mais de um membro com TEA, houve prevalência de 12,8% de epilepsia. Adicionalmente, no mesmo estudo, irmãos sem TEA em famílias com mais de um membro com TEA demonstraram prevalência de epilepsia de 2,2%, sendo mais do que o dobro da população geral, em que há prevalência de 0,7% a 0,8% de episódios convulsivos repetidos até os 15 anos (Amiet, 2013; Guerrini, 2006). Isso demonstra que não apenas a história familiar de TEA pode ser fator de risco para epilepsia indiretamente, por intermédio do próprio TEA, como também pode ser um fator de risco adicional direto no desenvolvimento de epilepsia (Amiet, 2013). A discrepância entre os resultados apresentados neste estudo e os dados da pesquisa feita por Amiet *et al.* (2013) pode ser devido a diferenças metodológicas e variações entre os critérios utilizados para as amostras estudadas, além da diferença de porte entre as pesquisas.

Histórico de regressão da fala, presença de deficiência intelectual e de movimentos repetitivos e estereotipados foram fatores importantes na associação da epilepsia e o TEA no presente estudo. Uma pesquisa estadunidense realizada com 2645 crianças autistas evidenciou que 55,4% das crianças com epilepsia tinham diagnóstico de deficiência intelectual, e ainda, apresentaram uma pontuação 15% maior na Escala Revisada de Comportamento Repetitivo (“Repetitive Behavior Scale–Revised”) (Viscidi, 2013).

Porém, após um ajuste de classificação por QI, a relação não se sustentou, evidenciando somente uma maior taxa de sintomas de hiperatividade nos indivíduos com epilepsia. Nesse contexto, estudos mostram que uma grande proporção de crianças com TEA atende a critérios diagnósticos de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, explicando assim a relação exposta previamente (Leyfer, 2006). Nossos resultados foram discrepantes provavelmente pela amostra restrita de indivíduos com TEA e epilepsia. Ademais, pela análise dos estudos, infere-se que a deficiência intelectual possui uma relação estreita com a ocorrência concomitante de TEA e epilepsia. Entretanto, a associação não parece ser causal, visto que evidências sugerem que a epilepsia e a deficiência intelectual compartilham uma patogênese comum, além da existência de anormalidades neurológicas preexistentes que aumentam o risco para ambos os transtornos, em vez de as convulsões serem a causa direta do declínio cognitivo (Ellenberg, 1986). Consequentemente, o valor do QI possui uma relação inversa com a ocorrência de epilepsia em indivíduos com TEA (Amiet, 2008; Viscidi, 2013)

Os resultados deste estudo demonstraram uso de medicamentos anticonvulsivantes em 24,2% do grupo estudado, sendo que, entre os indivíduos com diagnóstico de epilepsia, essa porcentagem sobe para 100%. Além da sua eficácia no controle de crises convulsivas, anticonvulsivantes também são conhecidos por seus efeitos comportamentais (Robinson, 2012; Tuchman, 2010). No presente estudo, o uso de Valproato de Sódio, cujo efeito comportamental é amplamente reconhecido, foi o anticonvulsivante mais encontrado nos resultados, com 73,4%, seguido por Topiramato, com 13,3% (Hollander, 2001, 2009). Ademais, mesmo sem o diagnóstico de epilepsia propriamente dito, não é incomum a ocorrência de crises convulsivas em indivíduos com TEA (Volkmar, 1990). Contudo, nosso

estudo não traz dados relativos a isso. Logo, salvo nos indivíduos sabidamente epiléticos, é incerta a finalidade para a qual os indivíduos restantes fazem o uso dessa classe medicamentosa, visto que o TEA se associa a uma ampla gama de sintomas que podem se beneficiar dessa terapêutica (Robinson, 2012).

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo, reforçou-se a ligação do TEA com a epilepsia, evidenciando principalmente a deficiência intelectual na associação. Apesar da prevalência significativa de indivíduos com as duas comorbidades concomitantes, mais estudos são necessários para elucidar a real causa dessa associação. Consequentemente, com mais informações sobre o tema, a investigação de epilepsia pode ser atrelada ao diagnóstico de TEA, proporcionando detecção precoce e aprimoramento terapêutico das duas condições conjuntas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, Catherine *et al.* The Social Communication Intervention Project: a randomized controlled trial of the effectiveness of speech and language therapy for school :age children who have pragmatic and social communication problems with or without autism spectrum disorder. **International Journal Of Language & Communication Disorders**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 233-244, 27 mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-6984.2011.00146.x>.

ALYU, Feyza; DIKMEN, Miris. Inflammatory aspects of epileptogenesis: Contribution of molecular inflammatory mechanisms. **Acta Neuropsychiatrica**, Published online by

Cambridge University Press, v. 29, n. 1, p. 1-16, out./2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/neu.2016.47>. Acesso em: 23 ago. 2023.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMIET, Claire *et al.* Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk? **Molecular Autism**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-18, dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2040-2392-4-47>. Disponível em: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/2040-2392-4-47#citeas>. Acesso em: 25 set. 2024.

AMIET, Claire *et al.* Epilepsy in Autism is Associated with Intellectual Disability and Gender: evidence from a meta-analysis. **Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 64, n. 7, p. 577-582, out. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.030>.

ANAND, Vaishakh; JAUHARI, Prashant. Autism, Epilepsy and Intellectual Disability: a clinical conundrum. **The Indian Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 86, n. 10, p. 877-878, 31 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-019-03045-9>. Acesso em: 10 out. 2023.

ANNEY, R. *et al.* A genome-wide scan for common alleles affecting risk for autism. **Human Molecular Genetics**, [S.L.], v. 19, n. 20, p. 4072-4082, 27 jul. 2010. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq307>. Acesso em: 5 out. 2023.

BAILEY, A. *et al.* Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a british twin study. **Psychological Medicine**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 63-77, jan. 1995. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291700028099>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/autism-as-a-strongly-genetic-disorder-evidence-from-a-british-twin-study/EB0E4E3F5379D32A4B1F6E3A26FA2ABB>. Acesso em: 09 out. 2024.

BESAG, Frank Mc. Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, United Kingdom, v. 2018, n. 14, p. 1-10, dez./2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S120509>. Acesso em: 4 nov. 2023.

BONANSKO, Christian; FUENZALIDA, Marco. Connecting Synaptic Activity with Plasticity-Related Gene Expression: From Molecular Mechanisms to Neurological Disorders. **Neural Plasticity**, v. 2016, fev./2016.

BROOKS-KAYAL, Amy. Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms?. **Brain And Development**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 731-738, out. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2010.04.010>. Acesso em: 8 out. 2023.

BROOKS-KAYAL, A. R. *et al.* Developmental Expression of GABAA Receptor Subunit mRNAs in Individual Hippocampal Neurons In Vitro and In Vivo. **Journal Of Neurochemistry**, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 1017-1028, mar. 1998. Wiley. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70031017.x>. Acesso em: 8 out. 2023.

BROOKS-KAYAL, Amy. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. **Epilepsia**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 13-20, jan. 2011. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02906.x>. Acesso em: 8 out. 2023.

BUCKLEY, Ashura W.; HOLMES, Gregory L. Epilepsy and Autism. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 1-17, 17, 2016. Cold Spring Harbor Laboratory. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a022749>. Acesso em: 1 out. 2023.

ELLENBERG, Jonas H.; HIRTZ, Deborah G.; NELSON, Karin B. Do Seizures in Children Cause Intellectual Deterioration? **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 314, n. 17, p. 1085-1088, 24 abr. 1986. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198604243141705>.

FEZER, Gabriela Foresti *et al.* CARACTERÍSTICAS PERINATAIS DE CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 130-135, jun. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;2;00003>.

FISHER, R. *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, mar./2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13670>. Acesso em: 4 set. 2023.

FISHER, R. S. *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>. Acesso em: 13 set. 2023.

FISHER, R. S. *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475-482, abr./2014.

FISHER, R. S. *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531-542, mar./2017. Disponível em: https://www.ilae.org/files/dmfile/Operational-Classification---Instruction-manual-Fisher_et_al-2017-Epilepsia-1.pdf. Acesso em: 6 set. 2023.

FUENZALIDA, C. B. A. M. Plasticity of Hippocampal Excitatory-Inhibitory Balance: Missing the Synaptic Control in the Epileptic Brain. **Neural Plasticity**, v. 1, n. 1, p. 1, fev./2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/8607038>. Acesso em: 13 out. 2023.

GAUGLER, Trent *et al.* Most genetic risk for autism resides with common variation. **Nature Genetics**, [S.L.], v. 46, n. 8, p. 881-885, 20 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3039>. Acesso em: 7 out. 2023.

GIRIANELLI, Vania Reis *et al.* Diagnóstico precoce do autismo e outros transtornos do desenvolvimento, Brasil, 2013–2019. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 21, 30 mar. 2023. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004710>.

GORTER, Jan A.; VLIET, E. A. V; ARONICA, Eleonora. Status epilepticus, blood–brain barrier disruption, inflammation, and epileptogenesis. **Epilepsy and Behavior**, v. 49, n. 1, p. 13-16, mai./2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.047>. Acesso em: 2 out. 2023.

GOV.BR. **No Brasil, 25% dos pacientes com epilepsia tem estágio grave.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/no-brasil-25-dos-pacientes-com-epilepsia-tem-estagio-grave>. Acesso em: 6 set. 2023.

GUERRINI, R. Epilepsy in children. **The Lancet**, [S.L.], v. 367, n. 9509, p. 499-524, fev. 2006. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673606681828#preview-section-references>. Acesso em: 25 set. 2024.

HALLMAYER, Joachim *et al.* Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. **Archives Of General Psychiatry**, [S.L.], v. 68, n. 11, p. 1095, 1 nov. 2011. American Medical Association (AMA).

HOLLANDER, Eric *et al.* An Open Trial of Divalproex Sodium in Autism Spectrum Disorders. **The Journal Of Clinical Psychiatry**, [S.L.], v. 62, n. 7, p. 530-534, 15 jul. 2001. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v62n07a05>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488363/>. Acesso em: 10 out. 2024.

HOLLANDER, Eric *et al.* Divalproex Sodium vs Placebo for the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 990-998, 9 dez. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.202>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846602/>. Acesso em: 08 out. 2024.

<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21727249/>. Acesso em: 12 out. 2024.

JARERO-BASULTO, José *et al.* Interactions Between Epilepsy and Plasticity. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 17, 7 fev. 2018. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ph11010017>. Acesso em: 1 out. 2023.

KAPLAN, H.I; SADOCK, Benjamin. (Eds). **Compêndio de Psiquiatria Clínica** – Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. 11ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.

KOHANE, I. S. *et al.* The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. **Plos One**, v. 7, n. 4, p. 1-1, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033224>. Acesso em: 4 nov. 2023.

LEYFER, Ovsanna T. *et al.* Comorbid Psychiatric Disorders in Children with Autism: interview development and rates of disorders. **Journal Of Autism And Developmental Disorders**, [S.L.], v. 36, n. 7, p. 849-861, 15 jul. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-006-0123-0>. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0123-0>. Acesso em: 02 set. 2024.

LORD, C. *et al.* Autism spectrum disorder. **The Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 508-520, ago. 2018. Elsevier BV. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2). Acesso em: 5 nov. 2023.

LUKMANJI, S. *et al.* The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. **Epilepsy and Behavior**, v. 98, n. 1, p. 238-248, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.037>. Acesso em: 4 nov. 2023.

MAIA, Angélica Araújo de Souza. Prematuridade e transtorno do espectro autista (TEA): revisão integrativa da literatura. 2022. 30 f. **Monografia** (Especialização) - Curso de Fisioterapia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

MAMIDALA, Madhu Poornima *et al.* Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from india. **Research In Developmental Disabilities**, [S.L.], v. 34, n. 9, p. 3004-3013, set. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.019>. Acesso em: 05 set. 2024.

MARQUES, F. V. B. S. *et al.* Pharmacological perspectives and mechanisms involved in epileptogenesis. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 11, n. 97, p. 1-12, out./2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00278-0>. Acesso em: 13 set. 2023.

MATSON, Johnny L.; SHOEMAKER, Mary. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. **Research In Developmental Disabilities**, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 1107-1114, nov. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2009.06.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604668/>. Acesso em: 10 out. 2024.

MAULIK, Pallab K. *et al.* Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. **Research In Developmental Disabilities**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 419-436, mar. 2011. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21236634/>. Acesso em: 18 set. 2024.

MAYER, Gustavo Luís Padilha *et al.* Relação entre epilepsia e transtorno do espectro autista: revisão da literatura. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1768-1774, 2020. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n1-122>. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/6072/5409>. Acesso em: 26 ago. 2024.

MILLER, Kathleen K.. The Autism Paradox. **Ama Journal Of Ethics**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 297-298, 1 abr. 2015. American Medical Association (AMA). Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1001/journalofethics.2015.17.4.fred1-1504>. Acesso em: 1 out. 2023.

MUHLE, Rebecca; TRENTACOSTE, Stephanie V.; RAPIN, Isabelle. The Genetics of Autism. **Pediatrics**, [S.L.], v. 113, n. 5, p. 472-486, 1 maio 2004. American Academy of Pediatrics (AAP). Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.5.e472>. Acesso em: 10 out. 2023.

PEI-YIN, P. *et al.* Neurological disorders in autism: A systematic review and meta-analysis. **Sage Journals**, v. 25, n. 3, p. 812-830, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1362361320951370>. Acesso em: 4 nov. 2023.

PEREIRA, Alessandra *et al.* Autismo e epilepsia: modelos e mecanismos. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 92-96, 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-26492012000300005>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jecn/a/5nQPFDbmBPM8TC3ZxF9Xx6t/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

PINTO, Dalila *et al.* Convergence of Genes and Cellular Pathways Dysregulated in Autism Spectrum Disorders. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 94, n. 5, p. 677-694, maio 2014. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.018>. Acesso em: 14 out. 2023.

RAKHADE, Sanjay N.; JENSEN, Frances E. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. **Nature Reviews Neurology**, Department of Neurology, Division of Neuroscience, Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA, v. 5, n. 2, p. 380-391, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.80>. Acesso em: 17 out. 2023.

RANA, Amna; MUSTO, Alberto E.. The role of inflammation in the development of epilepsy. **Journal of neuroinflammation**, v. 15, n. 144, p. 1-10, mai./2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1192-7>. Acesso em: 8 out. 2023.

RAOL, Yogendrasinh H. *et al.* Increased GABAA-Receptor $\alpha 1$ -Subunit Expression in Hippocampal Dentate Gyrus after Early-life Status Epilepticus. **Epilepsia**, [S.L.], v. 47, n. 10, p. 1665-1673, out. 2006. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00640.x>. Acesso em: 7 out. 2023.

RISCH, Neil *et al.* A Genomic Screen of Autism: evidence for a multilocus etiology. **The American Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 65, n. 2, p. 493-507, ago. 1999. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1086/302497>. Acesso em: 16 out. 2023.

ROBINSON, Elise B. *et al.* Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 110, n. 13, p. 5258-5262, 19 fev. 2013. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1211070110>.

ROBINSON, Sally J. Childhood Epilepsy and Autism Spectrum Disorders: psychiatric problems, phenotypic expression, and anticonvulsants. **Neuropsychology Review**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 271-279, 9 ago. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-012-9212-3>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875726/>. Acesso em: 03 out. 2024.

ROCHA, Vitória Pataro *et al.* Diagnóstico tardio de Transtorno do Espectro Autista e seus impactos sociais e clínicos. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 6962-6970, 5 abr. 2023. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n2-199>.

RONALD, Angelica *et al.* Genetic Heterogeneity Between the Three Components of the Autism Spectrum: a twin study. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S.L.], v. 45, n. 6, p. 691-699, jun. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/01.chi.0000215325.13058.9d>. Disponível em: [https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(09\)61227-2/fulltext](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(09)61227-2/fulltext). Acesso em: 13 out. 2024.

RONALD, Angelica; HOEKSTRA, Rosa A. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. **American Journal Of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, [S.L.], v. 156, n. 3, p. 255-274, 13 jan. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.31159>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.31159>. Acesso em: 05 out. 2024.

SCHEFFER, I. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, mar./2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/epi.13709>. Acesso em: 16 ago. 2023.

SCHWARTZMAN, José Salomão. Epilepsy and infantile autism. **Temas Desenvolv**, Universidade Presbiteriana Mackenzie, v. 9, n. 49, p. 5-8, mar. 2000.

SIERRA-PAREDES, Germán; SIERRA-MARCUÑO, Germán. Extrasynaptic GABA and glutamate receptors in epilepsy. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, online, v. 6, n. 4, p. 288-300, ago./2007.

SILVA, A. V. D; CABRAL, Francisco Romero. Ictogenesis, epileptogenesis and mechanism of action of the drugs used for prevent and treat epilepsy. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Biociências , Santos, São Paulo, Brazil, Hospital Albert Einstein, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa , Instituto do Cérebro, v. 14, n. 2, p. 39-45, out./2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Manual de orientação: Transtorno do Espectro Autista**. 5. ed. Abril de 2019.

SOUZA, Victor M. de Andrade *et al.* Síndrome de West, autismo e displasia cortical temporal: resolução da epilepsia e melhora do autismo com cirurgia. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 33-37, mar. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-26492008000100008>.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000100008>.
Acesso em: 26 ago. 2024.

SUTULA, T *et al.* Alteration of long-lasting structural and functional effects of kainic acid in the hippocampus by brief treatment with phenobarbital. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 4173-4187, 1 nov. 1992. Society for Neuroscience. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.12-11-04173.1992>. Acesso em: 8 out. 2023

TUCHMAN, Roberto; CUCCARO, Michael; ALESSANDRI, Michael. Autism and epilepsy: historical perspective. **Brain And Development**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 709-718, out. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2010.04.008>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510557/>. Acesso em: 15 set. 2024.

TUCHMAN, Roberto; RAPIN, Isabelle. Epilepsy in autism. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 1, n. 6, p. 352-358, out. 2002. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00160-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00160-6). Acesso em: 1 out. 2023.

VISCIDI, Emma W. *et al.* Clinical Characteristics of Children with Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Epilepsy. **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 67797, 4 jul. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067797>.

VISCIDI, Emma W. *et al.* The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. **Autism**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 996-1006, 28 out. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1362361313508027>. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1362361313508027>. Acesso em: 01 set. 2024.

VOLKMAR, Fred R.; NELSON, Douglas S. Seizure Disorders in Autism. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 127-129, jan. 1990. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199001000-00020>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2295565/>. Acesso em: 15 set. 2024.

VOS, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1545-1602, out./2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6). Acesso em: 17 out. 2023.

WING, Lorna; POTTER, David. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising?. **Mental Retardation And Developmental Disabilities Research Reviews**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 151-161, jan. 2002. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.10029>. Acesso em: 20 ago. 2023.

YACUBIAN, Elza; MANREZA, M. L. D. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. 2. ed. [S.L.]: Elsevier, 2019. p. 974-986.

ZAHRA, Aqeela *et al.* Shared Etiology in Autism Spectrum Disorder and Epilepsy with Functional Disability. **Behavioural Neurology**, [S.L.], v. 2022, p. 1-13, 27 abr. 2022. Hindawi Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5893519>. Acesso em: 1 out. 2023.

ZARAKOVITI, E. *et al.* Factor associated with the occurrence of epilepsy in autism: A systematic review. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 53, n. 1, p. 3873-3890, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05672-2>. Acesso em: 4 nov. 2023.

ZEIDAN, Jinan *et al.* Global prevalence of autism: A systematic review update. **Autism Research**, v. 15, n. 5, p. 778-790, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>. Acesso em: 5 nov. 2023.

ZHANG, Guojun *et al.* Long-term alterations in glutamate receptor and transporter expression following early-life seizures are associated with increased seizure susceptibility. **Journal Of Neurochemistry**, [S.L.], v. 88, n. 1, p. 91-101, 28 nov. 2003. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02124.x>. Acesso em: 9 out. 2023.

ZUBERI, S. M. *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. **Epilepsia**, v. 63, n. 6, p. 1297-1606, mar./2022.

¹ Médico psiquiatra. Atua na área de Psiquiatria, com experiência no diagnóstico, tratamento e acompanhamento de transtornos mentais e do comportamento. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Desenvolve atividades acadêmicas voltadas ao ensino, pesquisa e extensão na área da saúde. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Desenvolve atividades acadêmicas voltadas ao ensino, pesquisa e extensão na área da saúde.

⁴ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Desenvolve atividades acadêmicas voltadas ao ensino, pesquisa e extensão na área da saúde.

⁵ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Desenvolve atividades acadêmicas voltadas ao ensino, pesquisa e extensão na área da saúde.

⁶ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Desenvolve atividades acadêmicas voltadas ao ensino, pesquisa e extensão na área da saúde.

⁷ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Desenvolve atividades acadêmicas voltadas ao ensino, pesquisa e extensão na área da saúde.