

Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia

Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjörn Tomson, Masako Watanabe, Samuel Wiebe.

Epilepsia 2014;55(4):475-82.

Resumo

Epilepsia foi conceitualmente definida em 2005 como um distúrbio do cérebro caracterizado pela predisposição persistente do cérebro em gerar crises epiléticas. Esta definição é usualmente aplicada de forma prática como a ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas separadas por um intervalo superior a 24 h. A International League Against Epilepsy (ILAE) aceitou as recomendações de uma Força-Tarefa que alteraram a definição prática para circunstâncias especiais as quais não se encaixam no critério de duas crises epiléticas não provocadas. A Força-Tarefa propôs que a epilepsia deve ser considerada uma doença do cérebro caracterizada por qualquer uma das seguintes condições: (1) Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24h; (2) uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de ocorrência de crises epiléticas similar ao risco de recorrência em geral (de pelo menos 60%) após duas crises epiléticas não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; (3) diagnóstico de uma síndrome epilética. Epilepsia é considerada resolvida para indivíduos que tenham uma síndrome epilética dependente da idade, mas já ultrapassaram a idade limite da mesma ou aqueles que tenham permanecido livres de crises por pelo menos 10 anos e sem fármacos antiepiléticos durante pelo menos os últimos 5 anos. O termo “resolvida” não é necessariamente idêntico ao que se convencionou chamar de “remissão” ou “cura”. Definições práticas diferentes podem ser propostas e utilizadas para vários propósitos específicos. Esta revisão da definição de epilepsia trás o termo em concordância com o uso comum.

Palavras chave: Epilepsia, Crises epiléticas, Definição, Não provocada, Recorrência.

Em 2005, da Força Tarefa da International League Against Epilepsy (ILAE) formulou definições conceituais de “crise epiléptica” e “epilepsia” (Tabela 1) ¹. Definições conceituais podem ser entendidas para propósitos específicos em definições operacionais (práticas).

Tabela 1. Definição conceitual de crise epiléptica e epilepsia – relato de 2005

Uma crise epiléptica é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas decorrentes da atividade anormal excessiva ou síncrona no cérebro.

Epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente em gerar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais desta condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica.

Uma Força-Tarefa foi comissionada pela ILAE para formular uma definição operacional de epilepsia para propósitos de diagnóstico clínico. Este artigo resume as recomendações desta Força-Tarefa, inclui anexos contendo notas e exemplos de casos que explicam as razões destas recomendações e visões discordantes ocasionais. Em dezembro de 2013, o Comitê Executivo da ILAE adotou estas recomendações como uma posição oficial da ILAE.

Por que alterar a definição de epilepsia? Isto poderia gerar incerteza entre os pacientes que teriam incerteza se eles têm epilepsia ou não. Epidemiologistas e outros pesquisadores precisariam decidir se usar a definição antiga ou a nova e como a aplicação desta poderia afetar seus resultados e comparações. Regras e regulações podem exigir alterações. Contra estes potenciais aspectos negativos há aspectos positivos para reavaliação da definição. A definição atual requer a ocorrência de duas crises epilépticas não provocadas separadas por um intervalo superior a 24h ². Alguns epileptologistas reconhecem e sentem a necessidade de abordar as circunstâncias que aumentam o risco para futuras crises epilépticas após uma primeira crise epiléptica não provocada. Por exemplo, um grupo de estudo na Espanha, usando o método Delphi ³, apresentou um consenso elevado a favor do tratamento após a primeira crise epiléptica em cinco de sete cenários hipotéticos. Uma decisão para iniciar o tratamento não necessariamente exige o diagnóstico de epilepsia, mas pode ser um marcador da crença de uma forte predisposição duradoura para a recorrência de crises epilépticas. Inversamente, um diagnóstico de epilepsia não necessariamente obriga a instituição de tratamento. A definição atual não permite a um paciente superar

a epilepsia, embora vários indivíduos mais velhos tenham absolutamente se esquecido das duas crises epiléticas que tiveram na infância. Uma definição deve estar de acordo com a maneira como os médicos e os pacientes pensam, e fundir-se com outras considerações individuais para ajudar a tomar decisões sobre o tratamento.

Definição Clínica Prática de Epilepsia

Conceitualmente, a definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética não provocada, quando há risco elevado para outra, embora o risco real seja sujeito a debate. Após uma única crise epilética não provocada, o risco para outra é de 40 a 52% ⁴. Com duas crises não febris não provocadas, a chance de ter outra crise em 4 anos é de 73%, com um intervalo de confiança de 95% (IC) de 59-87%, e o risco é subsequentemente retratado em aproximadamente 60 a 90% ⁵.

A definição de epilepsia “duas crises epiléticas não provocadas” nos serviu bem, mas é inadequada em algumas circunstâncias clínicas. Um paciente pode apresentar uma crise epilética única não provocada após um insulto cerebral remoto, como acidente vascular cerebral, infecção do sistema nervoso central (SNC) ou trauma. Um paciente com tais insultos cerebrais tem um risco de uma segunda crise epilética não provocada que é comparável ao risco de novas crises após duas crises epiléticas não provocadas ⁶. Quando dois indivíduos com uma história de pelo menos uma crise epilética não provocada têm o mesmo risco elevado de ter outra, pode-se argumentar que ambos têm epilepsia. Sob os limites da definição atual, outro paciente pode ter epilepsia fotossensível, mas não ser considerado como tendo epilepsia, porque as crises epiléticas são provocadas pela estimulação luminosa. Outro pode estar livre de crises epiléticas e das medicações por 50 anos, mas ainda tem epilepsia. A fim de trazer a definição prática (operacional) clínica da epilepsia em concordância com a forma como os epileptologistas pensam sobre a epilepsia, a Força-Tarefa da ILAE recomenda ampliar a definição de epilepsia para incluir as circunstâncias enumeradas na Tabela 2. A Força-Tarefa também adicionou um limite de tempo para a definição.

Tabela 2. Definição clínica operacional (prática) de epilepsia.

Epilepsia é uma doença do cérebro definida por qualquer uma das seguintes condições:

1. Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com um intervalo superior a 24 h.
2. Uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de ocorrência de outras crises similar ao risco geral de recorrência (de pelo menos 60%) após duas crises epiléticas não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos.
3. Diagnóstico de uma síndrome epilética .

Epilepsia deve ser considerada *resolvida* para os indivíduos que tenham uma síndrome epilética idade-dependente que já tenham ultrapassado a idade limite para esta síndrome ou para aqueles que tenham permanecido livres de crises nos últimos 10 anos, sem fármacos antiepiléticos nos últimos 5 anos.

Vários elementos dessa definição exigem esclarecimentos.

Doença

A epilepsia tem sido tradicionalmente referida como um distúrbio ou um grupo de distúrbios, em vez de uma doença, para enfatizar que é composta de muitas doenças e condições diferentes. O termo distúrbio implica uma perturbação funcional, não necessariamente persistente; enquanto o termo doença pode (mas não sempre) transmitir uma perturbação mais duradoura da função normal. Muitos problemas de saúde heterogêneos, por exemplo, câncer ou diabetes, compreendem inúmeros subtipos e ainda são considerados doenças. O termo “distúrbio” é mal compreendido pelo público e minimiza a gravidade da epilepsia. A ILAE e o International Bureau for Epilepsy (IBE) concordaram recentemente que é melhor considerar epilepsia como uma doença.

Duas crises epiléticas não provocadas

A epilepsia existe em um paciente que teve uma crise epilética e cujo cérebro, por qualquer motivo, demonstra uma tendência patológica e duradoura de gerar crises epiléticas recorrentes. Essa tendência pode ser imaginada como uma redução patológica do limiar epileptogênico, quando comparada ao limiar de pessoas sem essa condição. A Tabela 2, item 1, representa a atual definição comumente empregada de epilepsia, a qual afirma que são necessárias pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ocorrendo com mais de 24 horas de intervalo. Uma crise epilética provocada por um fator transitório atuando em um cérebro normal que tenha tido o limiar convulsivo temporariamente rebaixado não favorece o diagnóstico de epilepsia. O termo "crise epilética provocada" pode ser considerado como sinônimo de

"crise epiléptica reativa" ou "crise sintomática aguda" ⁷. A etiologia não deve ser confundida com fatores provocativos, pois algumas etiologias produzirão uma tendência duradoura de produzir crises epiléticas. Um tumor cerebral, por exemplo, pode levar a pessoa a ter uma crise epilética, mas não um insulto transitório.

A condição de crises reflexas recorrentes, por exemplo, em resposta a estímulos fóticos, representa crises epiléticas provocadas que são definidas como epilepsia. Embora as crises nesta condição sejam provocadas ⁸, a tendência a responder com crises epiléticas de forma repetitiva a tais estímulos vai de encontro com a definição conceitual de epilepsia, em que as epilepsias reflexas estão associadas a uma predisposição anormal persistente para gerar crises epiléticas.

Uma crise epilética que ocorre após uma concussão, com febre ou associada à abstinência de álcool, exemplificaria, cada uma delas, uma crise epilética provocada que não levaria a um diagnóstico de epilepsia. O termo "não provocado" implica na ausência de um fator temporário ou reversível que tenha reduzido o limiar e produzido uma crise naquele momento. Não provocada é, no entanto, um termo impreciso, porque nunca podemos ter certeza de que não houve um fator provocativo. Por outro lado, a identificação de um fator provocativo não necessariamente contradiz a presença de uma anormalidade epileptogênica duradoura. Em um indivíduo com uma predisposição duradoura a ter crises, uma provocação sutil pode desencadear uma crise epilética, ao passo que, em um indivíduo não predisposto, talvez não. A Força-Tarefa para estas definições reconhece as fronteiras imprecisas das crises epiléticas provocadas e não provocadas, mas adia a discussão para outra ocasião.

Risco elevado de recorrência

O item 2 da Tabela 2 define outra via para estabelecimento dos diagnósticos de epilepsia. Sua intenção é abranger as circunstâncias pelas quais alguns práticos ⁹ e epileptologistas especialistas ³ tratam os pacientes como se a epilepsia estivesse presente após uma única crise epilética não provocada, devido a um risco muito elevado de recorrência. Tais exemplos podem incluir pacientes com uma única crise ocorrendo pelo menos um mês após um acidente vascular cerebral ⁶ ou uma criança com uma única crise relacionada a uma etiologia estrutural ou sintomática remota e um registro de atividade epileptiforme no eletroencefalograma (EEG) ¹⁰. Outro exemplo é um paciente em quem o diagnóstico de uma síndrome epilética específica associada à alteração persistente do limiar epileptogênico pode ser feito após a ocorrência de uma única crise epilética. Uma primeira crise pode se apresentar como estado de mal epilético ^{11, 12}, e, a despeito desta apresentação, não implica no diagnóstico de epilepsia. Os riscos de recorrência não são conhecidos na maioria dos casos individuais. No entanto, se um médico estiver ciente de que a lesão gerou uma predisposição duradoura para crises epiléticas não provocadas com um risco comparável àqueles que tiveram duas crises não provocadas (que todos concordamos ser epilepsia), então essa pessoa também deve ser considerada como tendo epilepsia. A

escolha de um número de risco como um limiar específico pode ser excessivamente precisa, mas, para uma comparação geral, esse risco é de cerca de 60 a 90% após duas crises não provocadas ¹. Um nível de limiar de 60% excede adequadamente o nível de 50% do risco de recorrência encontrado em 5 anos após uma única crise no estudo multicêntrico do Reino Unido de epilepsia de início recente e crises epiléticas únicas (MESS) ¹³.

É importante notar que uma única crise mais uma lesão ou uma única crise mais descargas epileptiformes no EEG não satisfazem automaticamente os critérios para esta definição operacional de epilepsia, porque os dados podem variar entre diferentes estudos e circunstâncias clínicas específicas. No Estudo Holandês de Epilepsia, 10 crianças com padrão epileptiforme de EEG após a primeira crise epilética tiveram um risco de recorrência de 71% em 2 anos, mas no estudo de Shinnar et al., 12 crianças com uma primeira crise epilética idiopática e padrões anormais de EEG tiveram risco de recorrência de 56% aos 3 anos. Nenhuma fórmula pode ser aplicada para riscos aditivos, uma vez que faltam dados sobre como esses riscos se combinam; tais casos terão que ser decididos por considerações individualizadas. O risco de recorrência é uma função do tempo, de modo que quanto maior o tempo desde a última crise, menor o risco ¹⁴.

A definição revisada de epilepsia não sobrecarrega o médico responsável pelo tratamento para especificar o risco de recorrência em uma circunstância particular. Na ausência de informações claras sobre o risco de recorrência, ou mesmo com o conhecimento de tal informação, deve-se utilizar a definição padrão de epilepsia, ou seja, após a segunda crise não provocada. Por outro lado, se houver informação disponível para indicar que o risco de uma segunda crise epilética excede o que é usualmente considerado como epilepsia (cerca de 60%), então a epilepsia pode ser considerada presente.

Síndrome epilética

Não faz sentido dizer que alguém tem uma síndrome epilética ¹⁵, mas não tem epilepsia. Se houver evidência de uma síndrome epilética, presume-se que a epilepsia esteja presente, mesmo que o risco de crises epiléticas subsequentes seja baixo. Este é o caso da epilepsia benigna com pontas centrotemporais (EBPCT). Casos síndromicos excepcionais podem existir, nos quais crises epiléticas comportamentais óbvias podem não ocorrer, como pode ser o caso de descargas de ponta-onda contínuas durante o sono e a Síndrome de Landau-Kleffner ¹⁶.

Implicações para o tratamento

Diagnosticar a epilepsia após uma única crise epilética não provocada quando há risco elevado de recorrência pode ou não levar à decisão de iniciar o tratamento. A definição prática proposta pode fornecer apoio a um médico que deseja tratar um paciente com risco elevado de recorrência após uma única crise não provocada. No entanto, uma decisão de tratamento é distinta de um diagnóstico e deve ser individualizada, dependendo do desejo do paciente, da relação risco-benefício individual e das opções disponíveis. O

médico deve pesar a possibilidade de evitar uma segunda crise com os riscos associados aos efeitos adversos relacionados ao fármaco antiepiléptico e custos para os pacientes.

Para ser claro, o diagnóstico de epilepsia e uma decisão para tratar são duas questões relacionadas, mas diferentes. Muitos epileptologistas tratam por um tempo após uma crise sintomática aguda (por exemplo, aqueles pacientes com encefalite por herpes), sem implicação de epilepsia. Por outro lado, os pacientes com crises leves, com crises em intervalos muito longos ou quando da retirada de fármacos podem não ser tratados mesmo quando o diagnóstico de epilepsia é indiscutível.

Crises não provocadas separadas no tempo

O intervalo de tempo entre duas crises não provocadas que, em conjunto, se qualificam como epilepsia está sujeito a ambiguidades. Crises epiléticas dentro de 24 horas conferem aproximadamente o mesmo risco para crises posteriores do que uma única crise¹⁷. A Força-Tarefa manteve o pensamento atual de que crises não provocadas em um período de 24 horas podem ser consideradas uma crise não provocada única para fins de previsão de risco de recorrência.

Algumas autoridades¹⁷ consideram que a epilepsia está presente, mas em remissão, após 5 anos de liberdade de crises. No entanto, a definição de epilepsia não especifica um limite de tempo externo para a ocorrência da segunda crise não provocada para marcar o início da epilepsia. Portanto, a epilepsia poderia ser considerada presente se uma crise não provocada ocorresse com 1 e com 80 anos de idade, uma condição às vezes chamada de oligoepilepsia¹⁸. A Força-Tarefa reconhece que, em tais circunstâncias, as causas das crises que ocorrem nestes dois momentos tão distantes poderia ser diferente e, frente a esta constatação, a epilepsia não estaria presente². Caso contrário, a Força-Tarefa não concordaria com um intervalo de tempo específico entre as crises que “redefiniria o relógio” para contar um evento como uma segunda crise. Uma justificativa para estabelecer tal intervalo pode emergir de pesquisas futuras.

Epilepsia resolvida

A epilepsia, uma vez diagnosticada, está sempre presente? A definição tradicional não permite seu desaparecimento. Deve uma pessoa que está livre de crises e sem medicação por décadas após crises de ausência quando criança ainda ser considerada epilética? Da mesma forma, nos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial que tomam medicações e estão livres de crises por 10 anos após a ressecção de sua esclerose hipocampal devem ainda se considerar que apresentam epilepsia? A liberdade de crises por longos intervalos de tempo pode resultar de uma das várias circunstâncias e

tratamentos subjacentes diferentes. Uma tendência anormal de ter crises não provocadas pode permanecer, mas as crises são controladas com sucesso pela terapia. As crianças podem superar sua epilepsia, como acontece com a EBPCT. Algumas pessoas podem ter tido um tratamento definitivo, como cirurgia cerebral, tornando-as permanentemente livres de crises.

A Força-Tarefa buscou uma definição que permitisse um possível fim do ônus de ter epilepsia. A literatura médica usa o termo “remissão” para implicar a suspensão de uma doença, mas este termo não é bem entendido pelo público, e a remissão não transmite a ausência da doença. “Cura” implica em risco de crises epilépticas futuras não superiores às da população em geral não afetada, mas após um histórico de epilepsia, um risco tão baixo nunca é alcançado. A Força-Tarefa, portanto, adotou a palavra “resolvida”³. Quando a epilepsia é resolvida, isso implica que a pessoa não tem mais epilepsia, embora não garanta que ela não retornará.

Que intervalos de tempo e circunstâncias devem caracterizar a epilepsia resolvida? ⁴. O risco de recorrência depende do tipo de epilepsia, idade, síndrome, etiologia, tratamento e muitos outros fatores. A epilepsia mioclônica juvenil é conhecida por estar sujeita a um risco elevado de crises por várias décadas ¹⁹, mas ainda nela ocorrem remissões. Lesões cerebrais estruturais, como malformações do desenvolvimento cortical ²⁰ podem elevar o risco de crises a longo prazo. Crises podem ocorrer em intervalos variáveis após a remissão devido à remoção de uma lesão epileptogênica, como um angioma cavernoso ²¹. Em um estudo ²² de 347 crianças que haviam alcançado pelo menos 5 anos de “remissão completa”, incluindo pelo menos 5 anos livres de fármacos antiepilépticos, foi identificada recorrência de crises tardiamente em 6%. Uma destas recorrências ocorreu até 8 anos após a crise anterior. Não foram fornecidos dados para os que permaneceram livres de crises após uma remissão completa de 10 anos, mas o número seria <6%. Após a cirurgia de epilepsia do lobo temporal ²³, 54,2% dos pacientes apresentam recidiva de crises dentro de 6 meses; no entanto, apenas 1,9% têm recorrência 4 anos após a cirurgia. Resultados semelhantes foram vistos em outro estudo ²⁴ no qual apenas 0,6% continuavam tendo crises no último ano de acompanhamento, desde que estivessem livres de crises por 3 anos após a cirurgia.

O risco de recorrência após crises não provocadas diminui com o tempo, embora o risco nunca possa atingir níveis para indivíduos normais que nunca tiveram crises prévias. A maioria das recorrências é precoce. Após uma única crise não provocada, 80% ^{14,17} a 90% ²⁵ dos que tiveram uma segunda crise, esta ocorreu em 2 anos. Em um estudo, 5 após uma segunda crise não provocada, as crises subsequentes ocorreram dentro de 4 anos, mas nenhuma nos 3 anos seguintes, sugerindo que o risco pode não ser zero, mas é baixo. O Estudo Nacional de Práticas Gerais de Epilepsia no Reino Unido¹⁴ identificou um risco de recidiva de 3 anos de 44% após um período livre de crises de 6 meses, 32% após 12 meses e 17% após 18 meses. Não há dados adequados disponíveis sobre o risco de recorrência após ficar livre de crises e sem medicação por longos períodos de tempo. Recorrências tardias são raras após 5 anos ²⁶. Em 10 anos de uso de medicamentos antiepilépticos, o risco anual

de crises provavelmente é muito baixo ^{27,5}. Resultados semelhantes foram vistos em outro estudo ²⁴ no qual apenas 0,6% dos pacientes continuavam tendo crises no último ano de seguimento se tivessem estado livres das crises durante 3 anos após a cirurgia.

Os clínicos terão que individualizar a determinação de se a epilepsia é resolvida. A Força-Tarefa optou por definir a epilepsia como sendo resolvida para indivíduos que tinham uma síndrome epiléptica dependente da idade, mas que agora estão além da idade aplicável ou que permaneceram livres de crises nos últimos 10 anos, sem medicamentos antiepilépticos nos últimos 5 anos. O delineamento das circunstâncias em que a epilepsia está definitivamente curada está além do escopo deste artigo.

Informação imperfeita

Do ponto de vista do clínico, a nova definição prática que liga a epilepsia a uma probabilidade predefinida de recorrência de crises traz maior clareza e relevância clínica ao processo diagnóstico. No entanto, a aplicação ideal dessa definição geralmente requer habilidades diagnósticas e interpretativas especializadas - especificamente, na avaliação de riscos de recorrência ou no diagnóstico de síndromes - que podem não estar amplamente disponíveis em todos os contextos, particularmente no nível de atenção primária. Ainda mais importante é a inevitável incerteza em muitas situações sobre a potencial epileptogenicidade de uma lesão demonstrada por ressonância magnética (RM). Por exemplo, um ou mais cistos cerebrais em um indivíduo com neurocisticercose ²⁸ podem ser achados incidentais sem atividade epileptogênica em um indivíduo em particular. Risco não equivale a causa. Em caso de dúvida, os profissionais devem considerar encaminhar um paciente para um centro de epilepsia especializado com experiência em diagnóstico.

Na ausência de uma crise epiléptica documentada pelo registro de vídeo-EEG e típica das crises recorrentes não provocadas de uma pessoa, haverá situações em que o diagnóstico de epilepsia permanecerá incerto. Uma abordagem para essas ambiguidades seria definir uma condição denominada “epilepsia provável (ou possível)” ⁶. Tal abordagem foi adotada com outras doenças, como a esclerose múltipla com os critérios de McDonald ²⁹, esclerose lateral amiotrófica com os critérios de El Escorial ³⁰, enxaqueca ³¹, e demência vascular ³². A Força-Tarefa da ILAE reconheceu a diferença sutil, mas importante, entre dizer ao paciente que “você tem epilepsia provável” versus “você provavelmente tem epilepsia”. Na ausência de informações seguras, a última afirmação, ou outra afirmação simplesmente expressando incerteza, parece uma afirmação mais direta. Portanto, a Força-Tarefa não definiu epilepsia provável como uma entidade específica, mas deixou essa possibilidade em aberto para o futuro.

Consequências da Definição Prática

Definições têm consequências. Do ponto de vista do paciente, a epilepsia está associada ao estigma e às repercussões psicológicas, sociais, cognitivas e econômicas, tão importantes que podem ser incorporadas à

definição conceitual da epilepsia ¹. A nova definição prática poderia melhorar os resultados sensibilizando os médicos sobre a necessidade de dar maior consideração ao risco de recorrência após uma única crise não provocada, e tornaria os médicos mais confortáveis em iniciar o tratamento após algumas crises iniciais não provocadas. Isso deve ser individualizado, uma vez que o diagnóstico de epilepsia não exige necessariamente a prescrição de um medicamento antiepiléptico, e o tratamento pode ser justificado em alguns pacientes para os quais não foi feito um diagnóstico definitivo de epilepsia. Uma definição prática que permita o diagnóstico precoce será especialmente útil para a prevenção de riscos desnecessários de lesões físicas ou consequências sociais resultantes de crises recorrentes em pacientes considerados suscetíveis a um risco elevado de recorrência. A definição revisada também oferece uma oportunidade expandida para intervenções modificadoras da doença que previnem a progressão da epilepsia e o surgimento de comorbidades.

Como a revisão da definição de epilepsia afetará a avaliação da prevalência de epilepsia é imprevisível. Estudos epidemiológicos futuros podem optar por usar a definição operacional mais antiga para consistência. Se a definição revisada for usada, alguns pacientes previamente considerados como tendo epilepsia não terão mais um diagnóstico de epilepsia devido às provisões para a resolução da epilepsia. Outros indivíduos que atendem ao critério “crise única com risco elevado para outra” podem ser acrescentados ao grupo de epilepsia.

A definição de epilepsia afetará o diagnóstico e o tratamento em sociedades ricas e pobres em recursos. A Força-Tarefa tem sido cuidadosa em definir a epilepsia de uma forma que possa ser aplicada em geral, com ou sem tecnologia cara que pode não estar disponível universalmente.

O diagnóstico correto de epilepsia em pessoas que podem não ter sido diagnosticadas anteriormente pode ter consequências negativas e positivas. Por exemplo, as consequências econômicas podem incluir reembolso por um serviço nacional de saúde para medicamentos cujo custo teria que ser coberto pela pessoa afetada. Por outro lado, muitas pessoas com epilepsia têm dificuldade em obter seguro de vida ou médico. Alguns não podem comprar uma primeira casa sem uma apólice de seguro de vida garantida no momento da compra da casa. O estigma pode afetar profundamente algumas pessoas que antes não eram consideradas epiléticas, com consequências sérias e equivocadas, como a perda de acesso à educação ou a proibição do casamento. Permitir que a epilepsia seja declarada “resolvida” pode eliminar o estigma de alguns que não devem mais ser considerados como tendo epilepsia. Consequências econômicas e de saúde positivas ocorrerão quando um diagnóstico mais preciso resultar em tratamento preventivo apropriado antes de ocorrer uma segunda crise epilética.

As pessoas com epilepsia reflexa anteriormente foram privadas de seus direitos pela exigência de que as crises precisavam ser não provocadas. A inclusão de síndromes de epilepsia reflexa em uma definição clínica prática de epilepsia agora traz esses indivíduos para a comunidade de epilepsia.

A definição prática revisada descrita neste relatório destina-se ao diagnóstico clínico e pode não ser adequada para todos os estudos de pesquisa. Diferentes definições operacionais serão usadas dependendo de propósitos específicos, e comparações ainda poderão ser feitas usando o tradicional conceito de “duas crises não provocadas” da epilepsia, sempre que apropriado. Os investigadores devem identificar claramente a definição usada em qualquer estudo ou publicação.

A definição revisada tem implicações para a legislação e economia da saúde. As regulamentações que afetam as atividades da vida individual, como as restrições de direção veicular, estão mais relacionadas à frequência de crises ou ao risco de recorrência de crises do que a um diagnóstico de epilepsia, mas nem sempre é esse o caso. Em alguns países, o diagnóstico de epilepsia *per se* limita o período de validade de uma permissão de condução de veículos automotores ou o tipo de licença que pode ser adquirida. Diretrizes sobre a participação em certos esportes podem estipular restrições para pessoas com diagnóstico de epilepsia, independentemente do histórico de crises. A cobertura de seguro e os benefícios sociais também podem ser afetados pelo rótulo de diagnóstico. Na medida em que uma definição prática revisada possa afetar o número de pessoas diagnosticadas com epilepsia, pode haver repercussões de custo para o indivíduo e para a sociedade. Os custos para a sociedade podem não ser necessariamente mais elevados, mas são afetados, particularmente pelo fato de que o novo diagnóstico operacional codifica a abordagem atual dos epileptologistas e leva a um melhor gerenciamento de indivíduos que são prováveis ou improváveis de ter futuras crises.

Conclusão

A epilepsia foi previamente definida como pelo menos duas crises epiléticas não provocadas em um intervalo superior a 24 horas. A definição prática revisada implica que a epilepsia também pode ser considerada presente após uma crise não provocada em indivíduos que têm outros fatores que estão associados a uma probabilidade elevada de apresentar um limiar epilético persistentemente diminuído e, portanto, um risco de recorrência elevado. Tal risco deve ser equivalente ao risco de recorrência de uma terceira crise naqueles com duas crises não provocadas, aproximadamente de pelo menos 60%. O último nível de risco ocorre com lesões estruturais remotas, como acidente vascular cerebral, infecção do SNC, certos tipos de lesão cerebral traumática, diagnóstico de uma síndrome epilética específica ou, em algumas circunstâncias, com a presença de outros fatores de risco. Aqueles com crises

reflexas recorrentes, por exemplo, crises fotossensíveis, também são considerados como tendo epilepsia. Esta definição de epilepsia traz o termo em concordância com o uso comum pela maioria dos epileptologistas⁷. A epilepsia não é necessariamente duradoura, e é considerada resolvida se uma pessoa estiver livre de crises nos últimos 10 anos, sem o uso de fármacos antiepilépticos nos últimos 5 anos, ou quando essa pessoa ultrapassou a idade de uma síndrome epiléptica dependente da idade. A nova definição é mais complicada do que a definição antiga. Estudos que fornecem conhecimento detalhado do risco de recorrência de crises são poucos, então a maioria dos diagnósticos de epilepsia será necessariamente feita pela documentação de duas crises não provocadas. À medida que mais conhecimento dos riscos de recorrência é acumulado para etiologias específicas a aplicação das definições de epilepsia se tornará mais precisa e mais útil.

Exemplos de casos

1. *Duas crises epiléticas.* Uma mulher de 25 anos tem duas crises não provocadas, com um ano de intervalo. Comentário: Esta pessoa tem epilepsia, de acordo com as definições antiga e nova.
2. *Acidente vascular cerebral e crise epilética.* Um homem de 65 anos teve um acidente vascular cerebral no território da artéria cerebral média esquerda há 6 semanas e agora apresentou uma crise não provocada. Comentário: Com uma crise neste tempo em relação a um acidente vascular cerebral (ou infecção cerebral ou trauma cerebral), a literatura⁶ sugere um risco elevado (> 70%) de outra crise não provocada. Portanto, na nova (mas não na antiga) definição, esse homem tem epilepsia.
3. *Crises epilética fólicas.* Um menino de 6 anos teve duas crises epiléticas com três dias de intervalo enquanto jogava um videogame envolvendo luzes piscando. Não houve outras crises. O EEG mostra uma resposta fotoparoxística anormal. *Comentário:* Este menino tem epilepsia de acordo com a nova definição (mas não com a antiga), mesmo que as crises sejam provocadas por luzes, uma vez que existe uma predisposição anormal e duradoura para ter crises epiléticas com lampejos luminosos.
4. *Epilepsia Benigna com Descargas Centrotemporais (BECTS).* Um homem de 22 anos teve crises com contrações faciais ao adormecer aos

9, 10 e 14 anos; ele não teve nenhuma outra crise desde então. O EEG aos 9 anos demonstrou descargas centrotemporais. Os medicamentos foram descontinuados aos 16 anos. Comentário: Para este jovem, a epilepsia é resolvida, devido ao fato de já ter ultrapassado a faixa etária relevante de uma síndrome dependente da idade. A antiga definição não prevê que a epilepsia seja resolvida.

5. *Crise epiléptica única e displasia cortical.* Um homem de 40 anos teve uma crise focal caracterizada por contrações da mão esquerda que progrediu para uma crise tônico-clônica. Esta foi a sua única crise epiléptica. A RM mostra uma provável displasia *transmantle* no lobo frontal direito e o EEG mostra descargas interictais frontotemporais direitas. Comentário: Embora muitos médicos razoavelmente tratem este homem com medicações antiepilépticas, o risco de recorrência de crises não é precisamente conhecido e, portanto, a epilepsia ainda não pode ser considerada presente de acordo com qualquer definição. Futuros estudos epidemiológicos podem esclarecer esta situação.
6. *Duas crises há muito tempo.* Um homem de 85 anos teve uma crise focal aos 6 anos e outra aos 8 anos. Seu EEG, RM, exames de sangue e história familiar não mostraram anormalidades. Ele recebeu fármacos antiepilépticos dos 8 aos 10 anos de idade, quando foram descontinuados. Não houve mais crises. Comentário: De acordo com a nova definição, a epilepsia é resolvida, uma vez que ele está livre de crises por mais de 10 anos e sem medicação antiepiléptica há pelo menos 5 anos. Isso não é uma garantia contra futuras recorrências, mas ele tem o direito de ser visto como alguém que atualmente não tem epilepsia.
7. *Intervalo longo de crises.* Uma mulher de 70 anos teve crises não provocadas aos 15 e aos 70 anos de idade. Não há dados disgnos de nota no EEG, na RM e na história familiar. Comentário: Tanto as definições antigas quanto as novas consideram esta mulher como tendo epilepsia. Apesar do diagnóstico, muitos médicos não a tratariam devido à baixa frequência de crises. Se as investigações mostrarem de alguma forma que as causas das duas crises foram diferentes, então a epilepsia não seria considerada presente.
8. *Informação questionável.* Um homem de 20 anos teve três episódios não testemunhados ao longo de 6 meses, consistindo em medo súbito,

dificuldade em falar e automatismos deambulatórios. Ele não tem conhecimento de nenhuma perda de memória durante os episódios. Não há outros sintomas. Ele não tem fatores de risco para epilepsia e nenhuma crise conhecida anteriormente. EEG de rotina e RM são normais. Comentário: Declarar este homem como tendo epilepsia é impossível, tanto pela definição antiga, como pela nova. Crises focais estão no diagnóstico diferencial de seus episódios, mas ambas as definições de epilepsia requerem confiança de que a pessoa teve pelo menos uma crise epiléptica, e não um dos imitadores de crises. Discussões futuras podem definir os limites da "epilepsia possível e provável".

Notas

- I. A Força-Tarefa teve dificuldade para especificar um nível de risco de recorrência para quantificar o conceito de "predisposição duradoura". Todos concordaram que um indivíduo com duas crises não provocadas tem epilepsia. O risco de uma terceira crise em tal indivíduo é de cerca de 3 em 4, mas os intervalos de confiança de 95% são de 60 a 90%. Portanto, a Força-Tarefa concordou que um indivíduo com um risco similar após uma crise não provocada deveria logicamente ser considerado também como tendo epilepsia. O número > 60% destina-se a ser uma diretriz aproximada, em vez de um corte preciso.
- II. Alguns sugeriram um limite de tempo dentro do qual as duas crises espontâneas devem ocorrer para diagnosticar a epilepsia. Na ausência de consenso e evidência na qual basear um tempo específico, a ocorrência durante toda a vida foi mantida como padrão.
- III. A motivação para esse aspecto da definição era dupla. Primeiro, muitos médicos, pacientes e familiares consideram que a epilepsia está no passado, quando as crises não ocorrem mais e não são empregadas medicações antiepiléticas. Em segundo lugar, a Força-Tarefa desejou remover o estigma duradouro associado a um diagnóstico de epilepsia por toda a vida. Outros termos considerados incluíram remissão, remissão terminal, remissão completa, epilepsia inativa, ausência de epilepsia, epilepsia não presente, epilepsia não mais presente e cura. Muitos deles não transmitem o conceito de que a epilepsia desapareceu. A cura implicaria no sucesso completo de algum tratamento ou passagem de tempo, tal que o risco seria equivalente ao da população em geral.
- IV. A evidência para orientar um número específico de anos requerido é livre, e as funções de risco existentes mostram um declínio contínuo ao longo do tempo, em vez de um ponto de interrupção natural. Alguns argumentaram por 5 anos, mas até 5% anualmente podem ter uma crise após um intervalo de 5 anos sem crises. Estar livre de crises nos últimos 10 anos e sem medicação nos últimos 5 anos, prevê uma liberdade futura de crises em uma elevada porcentagem de casos.

- V. Embora existam evidências de uma (baixa) taxa de recidiva após 5 anos de liberdade de crises, nenhuma evidência estava disponível no momento da redação deste artigo para taxas de recorrência depois de ficar livre de crises por 10 anos, a qual foi selecionada por ser um tempo bem superior a 5 anos, para o qual a taxa de recorrência seria provavelmente muito baixa.
- VI. Se definir uma condição denominada “epilepsia provável”, “epilepsia possível”, ou ambos, gerou o maior debate nas deliberações e, em última análise, a questão foi resolvida pela visão da maioria e não pelo consenso de todos. A epilepsia provável foi considerada em duas circunstâncias diferentes: a primeira em que ocorreu uma crise e os riscos foram elevados, mas não muito para a recorrência de outra. A segunda circunstância abrangia informações limitadas em casos que os eventos pareciam ser epiléticos, mas faltavam descrições confiáveis de crises ou outros dados importantes. Permitir um diagnóstico de epilepsia provável na segunda circunstância poderia prejudicar o diagnóstico necessário para esclarecer o diagnóstico. A Força-Tarefa valorizou a definição de epilepsia provável, mas acredita que uma consideração futura será necessária para tornar sua definição operacionalmente consistente e útil.
- VII. Um rascunho anterior do manuscrito foi postado para comentários no site da ILAE. Um total de 315 comentários, alguns muito extensos, foram recebidos. A maioria das opiniões foi positiva, mas também houve algumas divergências muito ponderadas e fortemente sentidas. Considerou-se irracional sobrecarregar um médico assistente para determinar o risco exato de uma crise subsequente. Os autores concordaram com essa crítica. Muitos comentaristas foram a favor e muitos outros contra chamar epilepsia de doença, ao invés de distúrbio. Esta decisão foi decidida pelos respectivos Comitês Executivos do IBE e da ILAE, ambos favoráveis ao termo “doença”. A frase “não mais presente” não foi adotada pelos que responderam aos comentários, e foi mudada para “resolvida”. Muitos comentaristas desejaram que a epilepsia deveria ser considerada resolvida após 5 anos de liberdade de crises, com ou sem fármacos antiepiléticos. A Força-Tarefa queria que o termo resolvida significasse um risco suficientemente baixo de tal forma que epilepsia pudesse ser posta de lado, e conseguir isso requer um intervalo de tempo mais rigoroso, então decidimos por 10 anos de liberdade de crises, 5 anos dos quais sem uso de fármacos antiepiléticos. Vários participantes queriam eliminar o conceito dúbio de crises provocadas versus não provocadas. Tal mudança teria sido bastante fundamental, alterando nossa visão das crises sintomáticas agudas, agora abrangendo 40% de todas as crises. Deixamos essa discussão para outro local. Em geral, os autores acreditavam que a “sabedoria do grupo” fortaleceu e esclareceu os argumentos e, mais importante, aproximou a definição de como os clínicos pensam em epilepsia.
- VIII. Estes exemplos foram apresentados em 24 de junho de 2013, para o público do simpósio presidencial do Congresso da ILAE, com mais de 1.000 epileptologistas presentes. A votação da audiência sobre se a

epilepsia estava presente nesses casos correlacionou-se fortemente com os termos da definição revisada. Embora não seja uma pesquisa cientificamente válida, as respostas indicaram que os epileptologistas pensavam em epilepsia de maneiras coerentes com a definição revisada.

Referências

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991;32:429–445.
3. Villanueva V, Sanchez-Alvarez JC, Pena P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010;19:332–342.
4. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–972.
5. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429–434.
6. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102–1108.
7. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–675.
8. Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:433–438.
9. Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician* 2012;86:334–340.
10. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital-based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595–600.
11. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012;130:e501–e506.
12. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076–1085.

13. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317–322.
14. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271–1274.
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51:676–685.
16. Sinclair DB1, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300–306.
17. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113–133.
18. Rajna P, Solyom A. Oligoepilepsy: a real entity or the benign form of epileptic disorder?. *Ideggyogy Sz* 2011;64:344–349.
19. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53:1379–1386.
20. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, et al. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2012;116:1035–1041.
21. Kim W, Stramotas S, Choy W, et al. Prognostic factors for post-operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci* 2011;18:877–880.
22. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in non-syndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011;70:566–573.
23. Goellner E, Bianchin MM, Burneo JG, et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2013;54:1933–1941.
24. Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, et al. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia* 2010;51:1987–1993.
25. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia* 2001;42:1025–1030.
26. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455–463.

27. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996;37:1043–1050.
28. Monteiro L, Coelho T, Stocker A. Neurocysticercosis—a review of 231 cases. *Infection* 1992;20:61–65.
29. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
30. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, et al. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:265–270.
31. Silberstein S, Loder E, Diamond S, et al. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2007;27:220–229.
32. Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Impact of applying NINDS-AIREN criteria of probable vascular dementia to clinical and radiological characteristics of a stroke cohort with dementia. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:98–103.