

Definição Clínica 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. Moshe, ††††Emilio Perucca, §§§Ingrid E. Scheffer, ¶¶¶Torbjorn Tomson,
 ###Masako Watanabe, e ****Samuel Wiebe

Epilepsia, 55(4):475–482, 2014 doi: 10.1111/epi.12550

Aceite em 3 de janeiro de 2014.

*Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos; †SCH, ex-presidente da Liga Chilena Contra a Epilepsia, Santiago, Chile; ‡Service d'Épilepsie, sommeil et explorations fonctionnelles neuropédiatriques, Hospices Civils de Lyon (HCL) e Centre de recherche en neuroscience de Lyon (CRNL), Lyon, França; §Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Universidad Mayor de la República, Montevideo, Uruguai; ¶UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London & Young Epilepsy, Lingfield, Royaume-Uni; #Department of Epileptology, University of Bonn Medical Centre, Bona, Alemanha; **Neurology, Neurobiology, and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, UCLA Seizure Disorder Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, Estados Unidos; ††Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience/Neurology, Umeå University, Umeå, Suécia; †††Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, Estados Unidos; §§CEO, Epilepsy Ireland, Dublin, Irlanda; ¶¶GH Sergievsky Center e Department of Epidemiology, Columbia University, New York, New York, Estados Unidos; ###Yonsei Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seul, Coreia do Sul; ***Departments of Neurosurgery and Psychiatry & BioBehavioral Medicine, Mattel Children's Hospital, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California, Estados Unidos; †††Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Laboratory of Developmental Epilepsy, Montefiore/Einstein Epilepsy Management Center, Albert Einstein College of Medicine e Montefiore Medical Center, Bronx, New York, Estados Unidos; ††††Department of Internal Medicine and Therapeutics University of Pavia e C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Itália; §§§Departments of Medicine and Paediatrics, Florey Institute, Austin Health e Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Austrália; ¶¶¶Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Suécia; ###Department of Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japão; e ****University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada.

Contacto para correspondência: robert.fisher@stanford.edu

Resumo

Em 2005, definiu-se a epilepsia como uma disfunção cerebral caracterizada por uma predisposição mantida para gerar crises epiléticas. Esta definição conceptual, na prática, aplicava-se à ocorrência de duas crises não provocadas com intervalo superior a 24 horas. A Liga Internacional Contra

a Epilepsia (ILAE) aceitou as recomendações propostas por um grupo de trabalho alterando a definição prática de epilepsia em situações especiais que não cumpram o critério das duas crises não provocadas. O grupo de trabalho propôs que a epilepsia seja considerada uma doença do cérebro determinada por qualquer das seguintes condições: 1) pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo superior a 24 horas; 2) uma crise não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de ocorrência de mais crises equivalente ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) nos 10 anos seguintes após duas crises não provocadas; 3) diagnóstico de uma síndrome epilética. A epilepsia considera-se resolvida, quer em indivíduos com síndromes relacionadas com a idade mas que já ultrapassaram a idade aplicável, quer tenham estado nos últimos 10 anos sem crises e sem medicação há pelo menos 5 anos. “Resolvida” não é necessariamente idêntico à perspectiva convencional de “remissão” ou “cura”. Podem ainda ser estabelecidas definições práticas para vários fins específicos. Esta revisão da definição de epilepsia aproxima o termo do seu uso clínico habitual.

Palavras-chave: Epilepsia, crise, definição, não provocada, recorrência.

Em 2005, um Grupo de Trabalho da ILAE formulou definições conceptuais de “crise epilética” e de “epilepsia” (Tabela 1)¹, as quais podem ser transpostas para definições operacionais (práticas) com objetivos específicos.

Tabela 1. Definição conceptual de crise epilética e epilepsia – relatório 2005
Uma crise epilética é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários a uma atividade neuronal excessiva ou síncrona.
Epilepsia é uma afeção cerebral caracterizada por uma predisposição mantida para gerar crises epiléticas e pelas suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. A definição de epilepsia exige a ocorrência de, pelo menos, uma crise epilética.

A ILAE encarregou um Grupo de Trabalho de formular uma definição operacional de epilepsia para servir de base ao diagnóstico clínico. Este artigo resume as recomendações desse Grupo de Trabalho, incluindo notas anexas e exemplos de casos clínicos demonstrativos das razões para as recomendações e dos pontos de vista divergentes. Em dezembro de 2013, o Comité Executivo da ILAE adotou oficialmente estas recomendações como posição oficial da ILAE.

Porquê alterar a definição de Epilepsia? Fazê-lo pode causar confusão junto dos doentes que podem ficar com dúvidas sobre têm ou não epilepsia? Epidemiologistas e outros investigadores têm de decidir que definição utilizar, se a nova ou a antiga, e perceber que impacto isso poderia ter nas suas análises e comparações. Têm de ser alterados regulamentos e leis. Apesar de todos estes pontos negativos, são muitos os aspetos positivos para a reavaliação da definição de epilepsia. A definição atual exige que haja duas crises epiléticas no intervalo de pelo menos 24 horas². Alguns epileptologistas reconhecem e acham necessário valorizar circunstâncias de elevado risco para a recorrência de crises futuras, mesmo após uma única crise não provocada. A título de exemplo, um grupo de estudo em Espanha³ que utilizou o método Delphi mostrou um elevado grau de consenso a favor de iniciar tratamentos após uma primeira crise, em cinco de sete cenários hipotéticos. A decisão de iniciar

terapêutica não implica necessariamente o diagnóstico de epilepsia, mas pode ser vista como um marcador de convicção numa elevada predisposição para crises futuras. Pelo contrário, o diagnóstico de epilepsia não implica obrigatoriamente iniciar medicação. A definição atual não permite que um doente se possa livrar da sua epilepsia, mesmo que muitos adultos já há muito tenham esquecido as duas crises que tiveram na infância. Uma definição deve aproximar-se do que pensam os clínicos e os doentes e compatibilizar-se com outras considerações individuais, na ajuda à tomada de decisões terapêuticas.

DEFINIÇÃO CLÍNICA PRÁTICA DE EPILEPSIA

Conceptualmente, há epilepsia depois de, pelo menos, uma crise não provocada e quando se verifica um risco elevado de ocorrência de outra crise, contudo, o nível de risco exigido está ainda em discussão. Após uma única crise não provocada, o risco de recorrência é de 40-52%⁴. Com duas crises não provocadas sem febre, a probabilidade de ter uma crise nos 4 anos seguintes é de 73%, 59-87% num intervalo de confiança de 95%, ou seja, aproximadamente 60-90%⁵. A definição de epilepsia que considerava as duas crises não provocadas foi útil, mas é manifestamente insuficiente em algumas situações clínicas. Um doente pode apresentar uma crise única não provocada depois de uma lesão cerebral antiga, como AVC, infeção do SNC ou TCE. Um doente com estes antecedentes tem um risco de uma segunda crise não provocada semelhante ao risco de ter mais crises que quem teve duas crises não provocadas⁶. Quando duas pessoas com história de pelo menos uma crise não provocada têm o mesmo nível de risco elevado para recorrência, podemos argumentar que ambas têm epilepsia. Dentro dos limites da definição atual, outro doente pode ter epilepsia fotossensível, mas não considerar-se ter epilepsia por as crises serem provocadas pela luz. Outro doente pode estar sem crises e sem medicação antiepiléptica durante 50 anos, e ainda assim, ter epilepsia. Para aproximar a definição clínica prática (operacional) de epilepsia do raciocínio dos epileptologistas sobre epilepsia, o Grupo de Trabalho da ILAE recomenda o alargamento da definição de epilepsia para que inclua as circunstâncias enumeradas na tabela 2. O Grupo de Trabalho também acrescentou um prazo de validade à definição.

Alguns dos elementos desta definição necessitam de ser mais detalhados.

Tabela 2. Definição clínica operacional (prática) de epilepsia

Epilepsia é uma doença cerebral definida por qualquer uma das seguintes condições:

- 1 . Pelo menos duas crises epiléticas espontâneas (i.e. não provocadas) ou reflexas, ocorrendo com mais de 24 horas de intervalo.
- 2 . Uma crise não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas crises espontâneas, no decurso dos 10 anos seguintes.
- 3 . Diagnóstico de uma síndrome epilética

A epilepsia é considerada *resolvida* em indivíduos com síndrome epilética dependente de idade, tendo ultrapassado a idade em que as crises ocorrem habitualmente nessa síndrome; ou doentes que permaneceram sem crises por pelo menos 10 anos, sem medicação antiepiléptica nos últimos 5 anos.

A Doença

A epilepsia tem sido tradicionalmente referida mais como uma afeção ou conjunto de afeções, do que como uma doença, para enfatizar o facto de incluir várias doenças e condições. O termo afeção implica uma perturbação funcional, não necessariamente crónica, ao contrário do termo doença (embora nem sempre) que confere uma maior duração à disfunção. Vários problemas de saúde heterogêneos, por exemplo, o cancro ou a diabetes, incluem numerosos subtipos de patologias, mas são considerados doenças. O termo “afeção” não é bem compreendido pela população e minimiza a gravidade do problema da epilepsia. Recentemente, a ILAE e o Agência Internacional para a Epilepsia (IBE) concordaram em que a epilepsia deve ser considerada como doença.

Duas crises não provocadas

Um doente tem epilepsia quando, tendo tido uma crise, tenha uma suscetibilidade cerebral patológica e mantida que lhe confere risco para recorrência de crises. Esta tendência pode ser entendida como uma diminuição patológica do limiar para ter crises, quando comparado com pessoas sem essa afeção. O ponto 1 da Tabela 2 representa a definição atual, comumente utilizada, de epilepsia, de haver pelo menos duas crises não provocadas separadas por mais de 24 horas. A crise que é provocada por um fator transitório atuando sobre um cérebro dito normal, baixando temporariamente o limiar para crise, não conta para o diagnóstico de epilepsia. O termo “crise provocada” pode ser considerado como sinónimo de “crise reativa” ou “crise sintomática aguda”. A etiologia não deve ser confundida com fatores precipitantes, uma vez que as etiologias implicam uma tendência mantida para ter crises. Um tumor cerebral, por exemplo, pode causar uma crise epilética, mas sem ser uma lesão transitória. As crises epiléticas reflexas, por exemplo, em resposta à estimulação luminosa, representam crises provocadas que são definidas como epilepsia. Apesar de serem crises provocadas, a tendência para haver respostas recorrentes, com crises, a estímulos semelhantes, enquadra-se na definição conceptual de epilepsia, uma vez que as epilepsias reflexas estão associadas a uma predisposição anormal e sustentada para ter crises. Crises depois de uma concussão, associadas a febre ou devidas a abstinência alcoólica exemplificam crises provocadas que não conferem o diagnóstico de epilepsia. O termo “não provocada” implica a ausência de um fator temporário ou reversível que baixa o limiar e produz uma crise num dado momento.

Não provocada é, contudo, um termo impreciso, porque nunca podemos ter a certeza de que não houve um fator precipitante. Por outro lado, a identificação de um fator precipitante não invalida que não possa estar presente uma anomalia epileptogénica sustentada. Num indivíduo com uma predisposição persistente para ter crises, uma circunstância próxima do limiar pode desencadear uma crise, que não aconteceria num indivíduo sem predisposição. O Grupo de Trabalho reconhece as fronteiras imprecisas entre crises provocadas e não provocadas, mas adia essa discussão para outro momento.

Risco de Recorrência Elevado

O ponto 2 da Tabela 2 define outras vias para diagnosticar epilepsia. A sua intenção é englobar circunstâncias em que alguns médicos⁹ e epileptologistas³ orientam os doentes como se tivessem epilepsia, mesmo após uma única crise não provocada, por assumirem um risco de recorrência muito elevado. São exemplos, os doentes com uma crise única ocorrendo pelo menos um mês após um AVC⁶, ou uma criança com crise única, com lesão estrutural ou sintomática prévia e atividade epileptiforme documentada no estudo eletroencefalográfico¹⁰. Outro exemplo, é o doente em que o diagnóstico de uma síndrome epilética específica associado a alteração persistente do limiar para crises pode ser feito após uma primeira crise. A primeira crise pode apresentar-se como um estado de mal^{11,12}, mas só por si não implicar o diagnóstico de epilepsia. O risco de recorrência não está estabelecido para a maioria dos casos clínicos. Contudo, se o médico tiver atento a que uma lesão gerou uma predisposição sustentada para ocorrência de crises não provocadas, com um risco comparável ao daqueles que tiveram duas crises não provocadas (em que todos concordamos tratar-se de epilepsia) então, deve considerar-se que esse doente tem epilepsia. Atribuir um valor de risco de recorrência específico pode ser excessivo, mas para efeitos de comparação esse risco é de 60-90% depois de duas crises não provocadas¹. Um limiar de 60% ultrapassa claramente a taxa de 50% de recorrência a 5 anos, após uma crise única, encontrada no estudo multicêntrico realizado no Reino Unido para avaliação de epilepsia precoce e crise única (estudo MESS¹³).

É importante notar que uma crise única com uma lesão estrutural ou uma crise única com atividade epileptiforme no eletroencefalograma não cumprem automaticamente os critérios desta definição operacional de epilepsia, pois os dados variam entre os diferentes estudos e circunstâncias clínicas específicas. No Estudo Holandês da Epilepsia¹⁰, crianças, com padrões epileptiformes no EEG, após a sua primeira crise, tinham um risco de recorrência de 71% aos 2 anos, mas num outro estudo realizado por Shinnar *et al.*¹², crianças com uma primeira crise idiopática e alterações no EEG tiveram um risco de recorrência de 56% aos 3 anos. Na presença de mais do que um risco, não existe nenhuma fórmula que possa ser aplicada para calcular o risco adicional, por falta de dados sobre como combinar estes riscos; nesses casos teremos de decidir com base em considerações individualizadas.

O risco de recorrência varia com o tempo, de tal modo que quanto mais tempo tiver decorrido desde a última crise, menor é o risco¹⁴.

A revisão da definição *não pressiona* o médico para especificar o risco de recorrência para cada caso em particular. Na ausência de informação clara sobre o risco de recorrência, ou mesmo do conhecimento desses dados, por defeito, o diagnóstico de epilepsia é estabelecido quando da ocorrência da segunda crise não provocada. Por outro lado, se a informação disponível determinar um risco de recorrência que ultrapasse aquele que é habitualmente considerado como epilepsia (aproximadamente 60%), então pode considerar-se que há epilepsia.

Síndrome epilética

Não faz sentido dizer que alguém tem uma síndrome epilética¹⁵ e dizer que não tem epilepsia. Se existirem provas suficientes de uma síndrome epilética, então deve ser assumido que tem epilepsia, mesmo que o risco de crises subsequentes seja baixo, como é o caso na epilepsia benigna com pontas centro-temporais. Podem existir casos sindrômicos excepcionais em que nem aconteçam óbvias crises comportamentais, como nos casos de ponta-onda contínua durante o sono e na síndrome de Landau-Kleffner¹⁶.

Implicações no tratamento

Afirmar o diagnóstico de epilepsia, após uma crise não provocada, quando existe um risco de recorrência elevado, pode, ou não, levar à decisão de iniciar medicação. Esta definição prática de epilepsia pode apoiar o médico que pretende tratar um doente com risco elevado de recorrência após uma crise não provocada. Contudo, a decisão de tratar é distinta da afirmação diagnóstica e deve ser individualizada, dependendo da vontade do doente, do risco-benefício individualizado e das opções disponíveis. O médico deve pesar a possibilidade de evitar uma segunda crise com os seus possíveis efeitos secundários perante os custos da medicação para o doente.

Dito de outra maneira, o diagnóstico de epilepsia e a decisão de medicar são dois assuntos relacionados, mas independentes. Muitos epileptologistas iniciam a medicação após uma crise sintomática aguda (por exemplo, no contexto de encefalite herpética), sem que isso implique o diagnóstico de epilepsia. Pelo contrário, doentes com crises ligeiras, com crises muito espaçadas ou que recusam medicação, podem não ser tratados, independentemente de terem um diagnóstico de epilepsia estabelecido.

Crises não provocadas espaçadas no tempo

O intervalo de tempo entre duas crises não provocadas, que em conjunto qualificam o diagnóstico de epilepsia, é ambíguo. Salvas de crises num período de 24 horas conferem o mesmo risco que uma crise única¹⁷. O Grupo de Trabalho manteve esta ideia de que as crises não provocadas, ocorrendo em salva num período até 24 horas, devem ser consideradas como uma crise única, para efeitos de avaliação de risco de recorrência.

Alguns autores¹⁷ consideram a epilepsia como estando presente, mas em remissão, após 5 anos sem crises. Contudo, a definição de epilepsia não especifica um prazo superior para limite da ocorrência da segunda crise não provocada que marca o início da epilepsia. Portanto, pode haver epilepsia se uma crise não provocada ocorre no 1.º ano de idade e posteriormente aos 80 anos, o que é designado, por vezes, como oligoepilepsia¹⁸. O Grupo de Trabalho entende que, nestas circunstâncias, as causas das crises, em diferentes momentos, possam ser diferentes, e se assim for, o diagnóstico de epilepsia não pode ser feito^{II}. Por outro lado, o Grupo de Trabalho não chegou a um consenso para o intervalo de tempo específico entre crises que estabelecesse o reinício da contagem de um segundo evento. Estudos futuros podem trazer nova informação para estabelecer este intervalo.

Epilepsia resolvida

Uma vez diagnosticada uma epilepsia, isso significa que é para sempre? A definição tradicional não permite que desapareça. Pode dizer-se que uma pessoa que teve crises de ausências na infância e está sem medicação e sem crises há várias décadas tem epilepsia? Da mesma forma, devem os doentes com epilepsia do lobo temporal mesial, sem crises e sem medicação há 10 anos após cirurgia ressetiva de esclerose do hipocampo, manter o diagnóstico de epilepsia? Períodos longos sem crises podem ocorrer por uma de várias circunstâncias ou terapêuticas. Pode persistir uma tendência anormal para ter crises não provocadas, mas as crises podem estar controladas com medicação. As crianças podem deixar de ter epilepsia como na epilepsia benigna com pontas centro-temporais. Algumas pessoas podem ser submetidas a um tratamento definitivo, com cirurgia ressetiva, por exemplo, com resolução permanente das crises.

O Grupo de Trabalho pretendeu, com a nova definição, que fosse possível dar por findo o peso de ter epilepsia. A literatura médica utiliza o termo remissão para considerar suspensa uma doença, mas este termo não é bem compreendido pela população em geral. O termo “cura” implica que o risco, para crises futuras, não seja maior que o risco basal da população não afetada, mas com antecedentes de epilepsia isso nunca acontece. O Grupo de Trabalho decidiu adotar a expressão resolvida^{III}. Quando uma epilepsia está resolvida, isso implica que essa pessoa já não tem epilepsia, mas não garante que não a possa voltar a ter.

Que intervalo de tempo e que circunstâncias devem caracterizar uma epilepsia resolvida?^{IV} O risco de recorrência depende do tipo de epilepsia, idade, síndrome, etiologia, tratamento e muitos outros fatores. A epilepsia mioclónica juvenil tem, reconhecidamente, um elevado risco de recorrência de crises por várias décadas¹⁹, mas as remissões podem acontecer. Lesões cerebrais estruturais, como as malformações do desenvolvimento cortical²⁰, podem aumentar o risco a longo prazo. As crises podem recorrer em intervalos variáveis após remissão por remoção de uma lesão epiletogénica como, por exemplo, um angioma cavernoso²¹. Um estudo²² que incluiu 347 crianças, com pelo menos 5 anos de remissão completa, incluindo pelo menos 5 anos sem medicação antiepiléptica, identificou recorrência em 6% dos doentes. Num dos casos, a recorrência aconteceu 8 anos após a última crise. Não foram fornecidos dados sobre os doentes que se mantiveram sem crises após 10 anos de remissão, mas o número seria <6%. A recorrência de crises, 6 meses após cirurgia do lobo temporal²³, é de 54,2%; contudo, apenas 1,9% tiveram recorrência 4 anos após cirurgia. Outro estudo²⁴ mostrou resultados semelhantes, com apenas 0,6% de doentes a terem crises no último ano de seguimento, desde que sem crises 3 anos depois da cirurgia. O risco de recorrência, após uma crise não provocada diminui com o passar do tempo, apesar de nunca chegar a atingir o valor de risco da população que nunca teve uma crise. A maioria das recorrências é precoce. Após uma crise única não provocada, 80^{14,17} a 90%²⁵ dos que têm uma segunda crise, têm-na nos primeiros dois anos. Após uma segunda crise não provocada, um estudo⁵ mostrou que crises subsequentes aconteceram nos primeiros 4 anos, e nenhuma nos 3 anos

seguintes, sugerindo que o risco poderá não ser zero, mas é baixo. Um estudo nacional¹⁴, no Reino Unido, identificou um risco de recorrência aos 3 anos de 44%, após um período sem crises de 6 meses, de 32%, se o período sem crises fosse de 12 meses e 17% após 18 meses sem crises. Não existem dados adequados disponíveis sobre o risco de recorrência após períodos longos sem crises e sem medicação. Recorrências tardias são raras após 5 anos²⁶. Após 10 anos sem medicação, o risco anual de recorrência de crises é provavelmente muito baixo^{24,V}.

Os clínicos devem avaliar de forma individualizada se a epilepsia está resolvida. O Grupo de Trabalho escolheu definir uma epilepsia como resolvida quando os indivíduos com síndromes epiléticas dependentes da idade já ultrapassaram a idade aplicável ou se se mantiveram livres de crises por mais de 10 anos, sem medicação há, pelo menos, 5 anos. Delinear as circunstâncias em que a epilepsia está definitivamente curada, ultrapassa os objetivos deste artigo.

Informação imperfeita

Na perspectiva do clínico, a nova definição prática de epilepsia, relacionando a epilepsia com uma probabilidade predefinida de recorrência de crises, traz maior transparência e relevância clínica ao processo diagnóstico. Contudo, uma aplicação ótima da definição requer capacidades diagnósticas e de interpretação especializadas – nomeadamente na avaliação de fatores de risco ou no diagnóstico das síndromes – que podem nem sempre existir, sobretudo em cuidados primários. Mais importante ainda, é muitas vezes a incerteza inevitável sobre o potencial epileptogénico de uma lesão identificada numa imagem de ressonância magnética. Por exemplo, um ou mais quistos cerebrais, num indivíduo com neurocisticercose, pode ser um achado incidental num determinado indivíduo sem evidência de epilepsia. Risco não significa causalidade. Na dúvida, o médico deve considerar a referência do doente para um centro especializado em epilepsia, com experiência em diagnóstico.

Na falta de uma crise documentada em vídeo-EEG e como é típico das crises não provocadas, haverá situações em que o diagnóstico de epilepsia permanecerá incerto. Uma abordagem possível para esta ambiguidade seria definir uma condição chamada “epilepsia provável (ou possível)”^{VI}. Esta abordagem tem sido adotada noutras patologias, como nos critérios de MacDonald da esclerose múltipla²⁹, nos critérios de El Escorial da esclerose lateral amiotrófica³⁰, na enxaqueca³¹ ou na demência vascular³². O Grupo de Trabalho da ILAE reconhece a diferença subtil, mas importante, entre dizer a um doente “você tem uma epilepsia provável” ou “você provavelmente tem epilepsia”. Sem informações seguras, a segunda opção, ou outra que simplesmente expresse a dúvida, parece uma afirmação mais equilibrada. Portanto, o Grupo de Trabalho decidiu não definir epilepsia provável como uma entidade específica, mas deixa essa possibilidade em aberto para o futuro.

CONSEQUÊNCIAS DA DEFINIÇÃO PRÁTICA DE EPILEPSIA

As definições têm consequências. Do ponto de vista do doente, a epilepsia está associada a estigma e a repercussões psicológicas, sociais, cognitivas e económicas tão importantes que fazem parte da

definição conceptual¹. A nova definição prática pode gerar melhores consequências, ao sensibilizar os clínicos para estarem mais atentos aos fatores de risco da recorrência após uma crise única não provocada, facilitando o início de tratamento após algumas crises não provocadas. Claro que esta decisão tem de ser individualizada, uma vez que o diagnóstico de epilepsia não implica obrigatoriamente a prescrição de antiepiléticos e o tratamento pode ser justificado em alguns doentes para quem o diagnóstico definitivo não esteja estabelecido. Uma definição prática permitindo um diagnóstico mais precoce, pode ser especialmente útil na prevenção de lesões físicas e das consequências sociais, desnecessárias, evitando a repetição de crises em doentes com alto risco de recorrência. Esta definição revista também dá mais oportunidades para intervenções modificadoras da doença, preventivas da sua progressão e o aparecimento de comorbilidades.

Não é previsível em que medida a alteração da definição irá afetar os valores da prevalência da epilepsia. Para manter a consistência, novos estudos epidemiológicos podem utilizar a definição operacional anterior. Se a nova definição for utilizada, alguns doentes previamente considerados como tendo epilepsia, serão excluídos, por poderem ter a sua epilepsia resolvida. Outros indivíduos que cumpram critérios de crise “única com risco elevado de ter outra” podem ter de ser acrescentados ao grupo com epilepsia.

A definição de epilepsia afetará o diagnóstico e o tratamento tanto em países desenvolvidos como em sociedades com menores recursos. O Grupo de Trabalho teve o cuidado de definir epilepsia de uma maneira que possa ser aplicada, em geral, sem necessidade de recurso a tecnologias dispendiosas e pouco disponíveis.

O diagnóstico correto de epilepsia em pessoas não diagnosticadas previamente pode ter consequências negativas e positivas. Por exemplo, consequências económicas como o reembolso pelo sistema nacional de saúde de gastos com medicação que poderiam ficar a cargo do doente. Por outro lado, as pessoas com epilepsia têm mais dificuldade em conseguir um seguro de vida ou um seguro de saúde. Em alguns casos, não é mesmo possível comprar a primeira casa sem um seguro de vida. O estigma pode afetar muitos doentes que previamente não eram classificados como tendo epilepsia, com consequências danosas, como perda de acesso a educação ou impedimentos para contrair matrimónio. A possibilidade de declarar uma epilepsia como resolvida pode retirar o estigma a alguns que deixam de ser considerados doentes com epilepsia. Os benefícios económicos e para a saúde serão mais evidentes, quando do correto diagnóstico resultar tratamento preventivo de uma segunda crise. Pessoas com epilepsias reflexas estavam privadas do diagnóstico pelo critério das crises não provocadas. A inclusão das síndromes epiléticas reflexas na definição prática traz estes doentes para a comunidade das pessoas com epilepsia.

A definição prática revista, descrita neste relatório, dirige-se ao diagnóstico clínico e pode não ser adequada para estudos de investigação. Devem ser utilizadas definições operacionais diferentes conforme os objetivos específicos e, sempre que apropriado, poderão ser feitas comparações com a

definição tradicional das “duas crises não provocadas”. Os investigadores devem identificar, de forma clara, que definição foi utilizada para os estudos ou publicações.

A definição revista tem implicações legislativas e nas políticas de saúde. As leis dirigidas aos doentes com epilepsia, como as restrições à condução de veículos, relacionam-se mais com a frequência de crises ou com o risco de recorrência do que propriamente com o diagnóstico de epilepsia, mas nem sempre é o caso. Em alguns países o diagnóstico de epilepsia, só por si, limita o período de validade da carta de condução ou o tipo de licença que pode ser obtido. A participação em algumas práticas desportivas pode ser limitada por recomendações que estipulam restrições para pessoas com epilepsia, independentemente do histórico de crises. A cobertura de seguros e os benefícios sociais também podem ser afetados pelo rótulo do diagnóstico. O âmbito da nova definição prática é suscetível de modificar o número de doentes com o diagnóstico de epilepsia, condicionando repercussões financeiras não só individuais, mas também para a comunidade. Contudo, o custo para a sociedade não será obrigatoriamente mais elevado, em particular, se o novo diagnóstico operacional se aproximar mais da abordagem atual dos epileptologistas, e conduzir a uma melhoria dos cuidados aos indivíduos com maior ou menor probabilidade de crises futuras.

CONCLUSÃO

Previamente, a epilepsia era definida pela ocorrência de, pelo menos, duas crises não provocadas com um intervalo superior a 24 horas. A definição prática revista implica que se possa considerar haver epilepsia após uma única crise não provocada em doentes que tenham outros fatores associados a elevada probabilidade de terem persistentemente um baixo limiar para crises e, portanto, um elevado risco de recorrência. Esse risco deve ser equivalente ao risco de uma pessoa com duas crises não provocadas de ter uma terceira crise, aproximadamente 60%. Este nível de risco está presente em doentes com lesões estruturais prévias, como AVC, infeções do SNC e alguns tipos de lesões traumáticas cerebrais, diagnóstico de uma síndrome epilética específica, ou em algumas circunstâncias na presença de outros fatores de risco. Considera-se também que quem tem crises reflexas recorrentes, por exemplo crises fotossensíveis, tem epilepsia. Esta definição de epilepsia aproxima o termo daquela que é visão da maioria dos epileptologistas^{VII}. A epilepsia não é necessariamente para sempre, podendo ser considerada resolvida em pessoas sem crises há pelo menos 10 anos, sem medicação antiepilética há pelo menos 5 anos, ou quando ultrapassada a idade própria de uma síndrome epilética dependente da idade. A nova definição é mais complicada que a antiga. A maioria dos diagnósticos de epilepsia ainda necessitará de ser documentada em duas crises não provocadas, uma vez que o conhecimento sobre os riscos de recorrência de crises está limitado aos poucos estudos disponíveis. À medida que estiverem disponíveis mais dados sobre recorrência para etiologias específicas, a aplicação da definição será mais precisa e mais útil.

CASOS CLÍNICOS^{VIII}

1. *Duas crises.* Rapariga de 25 anos tem duas crises não provocadas, num intervalo de 1 ano. *Comentário:* Esta pessoa tem epilepsia, de acordo com a antiga e com a nova definição.
2. *AVC e crise.* Homem de 65 anos sofreu AVC da artéria cerebral média esquerda há 6 semanas e agora tem uma crise não provocada. *Comentário:* Com uma crise ocorrendo neste intervalo de tempo após AVC (ou infeção do SNC ou TCE) a literatura⁶ sugere um risco elevado (>70%) de recorrência de crises não provocadas. Portanto pela nova definição (mas não pela antiga) este doente tem epilepsia.
3. *Crises fotossensíveis.* Menino de 6 anos teve duas crises num intervalo de 3 dias enquanto jogava um vídeo-jogo com clarões luminosos. Não voltou a ter crises. O EEG mostra resposta fotoparoxística patológica. *Comentário:* Este menino tem epilepsia de acordo com a nova definição (mas não pela antiga), apesar de as crises serem provocadas pela estimulação luminosa, existe uma predisposição mantida para crises induzida por estimulação luminosa intermitente.
4. *Epilepsia Benigna com Pontas Centro-Temporais (BECTS).* Rapaz de 22 anos teve crises com contrações faciais, enquanto dormia, aos 9, 10 e 14 anos de idade. Não teve mais crises desde então. O EEG realizado aos 9 anos de idade mostrava pontas centro-temporais. A medicação foi descontinuada aos 16 anos. *Comentário:* Para este jovem adulto, a epilepsia está resolvida, porque já ultrapassou o intervalo de idade desta síndrome epilética dependente da idade. Pela definição antiga não seria possível considerar a epilepsia como resolvida.
5. *Crise única e displasia.* Homem de 40 anos teve crise focal caracterizada por movimentos da mão esquerda com evolução para crise tónico-clónica. Esta foi a sua única crise. A ressonância magnética mostra uma provável displasia no lobo frontal direito e o EEG interictal tem pontas fronto-temporais. *Comentário:* Apesar de alguns clínicos iniciarem tratamento com antiepiléticos neste doente, o risco de recorrência desta situação clínica não está determinado, pelo que não será possível fazer o diagnóstico de epilepsia com qualquer das definições. Estudos epidemiológicos futuros poderão vir a clarificar esta situação.
6. *Duas crises há muito tempo.* Homem de 85 anos teve uma crise focal aos 6 e aos 8 anos de idade. Os achados em EEG, na RM-CE, nas análises e da história familiar foram irrelevantes. Não voltou a ter crises. *Comentário:* De acordo com a nova definição a epilepsia está resolvida, uma vez que está sem crises há mais de 10 anos e sem medicação pelo menos nos últimos 5 anos. Isto não é garantia de que não possa ter crises no futuro, mas tem o direito de ser olhado como uma pessoa que atualmente não tem epilepsia.
7. *Período prolongado sem crises.* Senhora de 70 anos teve crises não provocadas aos 15 e aos 70 anos. O EEG, a RM-CE e a história familiar não foram significativos. *Comentário:* Ambas as definições, antiga e nova, consideram que esta doente tem epilepsia. Apesar do diagnóstico, muitos clínicos não iniciariam medicação a esta doente dada a baixa frequência de crises. Se a investigação complementar de alguma forma demonstrasse outras causas para as duas crises, então poderia não ser considerado o diagnóstico de epilepsia.

8. *Informação duvidosa.* Rapaz de 20 anos teve 3 episódios não testemunhados, nos últimos 6 meses, caracterizados por medo súbito, dificuldade em falar e necessidade de deambular. Não teve perda de memória durante os episódios. Sem outros sintomas associados. Sem história prévia de crises ou fatores de risco para epilepsia. O EEG de rotina e a RM-CE foram normais. *Comentário:* Não é possível fazer o diagnóstico de epilepsia utilizando qualquer uma das definições. A possibilidade de crises focais deve ser consideradas no diagnóstico diferencial destes eventos, mas ambas as definições requerem evidência de que a pessoa teve realmente uma crise. Discussões futuras podem vir a definir fronteiras para a epilepsia “possível ou provável”.

Agradecimentos

O Grupo de Trabalho gostaria de agradecer ao grupo nomeado pela ILAE, para revisão deste artigo especialmente em resposta aos comentários públicos. Este Grupo de Trabalho foi composto por Lars Forsgren Umea University Hospital, Suécia; Angelina Kakoozaa, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda; and Akio Ikeda, University of Kyoto, Japão.

Declaração de Conflitos de Interesse

Robert S. Fisher recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para, o Maslah Saul MD Chair, a fundação Anderson fund for Epilepsy Research, a fundação The Susan Horngren Fund, SmartMonitor, e ICVRx, e foi consultor para Cyberonix, Oracle, e UCB. Alexis Arzimanoglou recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para a Cyberonics, a Eisai, a GlaxoSmithKline, a UCB Pharma, e a Viropharma. J. Helen Cross recebeu apoios de, e/ou foi consultora remunerada para, a Eisai, a Viropharma, e GlaxoSmithKline. Christian E. Elger recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para, a Bial, a Eisai, a Novartis, a Desitin, e a UCB. Também recebeu apoios da DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Jerome Engel, Jr., recebeu apoios da Jonathan Sinay Chair. Lars Forsgren recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para, a GSK, a UCB, a Eisai, e a Orion Pharma. Jacqueline A. French recebeu apoios de, e/ou foi consultora remunerada pelo Epilepsy Study Consortium ou o HEP project, a Eisai Medical Research, a GlaxoSmithKline, a Impax, a Johnson & Johnson, a Mapp Pharmaceuticals, a Novartis, a Lundbeck, a Pfizer, a Sepracor, a Sunovion, a SK Life Science, a Supernus Pharmaceuticals, a UCB Inc/Schwarz Pharma, a Upsher Smith, a Vertex, a Eisai Medical Research, a LCGH, a Impax, a Mapp Pharmaceuticals, a Novartis, a UCB, a UCB Inc/Schwarz Pharma, a Upsher Smith, e a Lundbeck. Dale C. Hesdorffer recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para, a UCB, a Eisai, e a UpsherSmith. B.-I. Lee recebeu apoios da UCB e da GlaxoSmithKline e fez consultoria para a UCB. Solomon L. Moshe recebeu apoios da Charles Frost Chair In Neurosurgery and Neurology, e foi consultor remunerado para a Lundbeck e a UCB. Emilio Perucca recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para, a Bial, a Eisai, a GlaxoSmithKline, a Lundbeck, a Medichem, a Pfizer, a Sun Pharma, a Supernus, a UCB Pharma, a Viropharma, e a Vertex. Ingrid E. Scheffer recebeu apoios de, e/ou foi consultora remunerada para, a UCB, a Athena Diagnostics, a GlaxoSmithKline, e a Janssen-Cilag EMEA. Torbjorn Tomson recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para, a GlaxoSmithKline, a UCB, a Eisai, a Sun Pharma, e a Bial. S. Wiebe recebeu apoios de, e/ou foi consultor remunerado para, a Hopewell Professorship da Clinical Neurosciences Research, University of Calgary, e a ElectroCore. Os restantes autores não declararam potenciais conflitos de interesse. Nós confirmamos que lemos a política da revista sobre a ética de publicação e afirmamos que este artigo está de acordo com as recomendações.

Notas:

I. Foi difícil para o Grupo de Trabalho definir um nível de risco de recorrência que quantifique o conceito de predisposição mantida. Todos concordaram em que um indivíduo com duas crises não provocadas tem epilepsia. O risco de ocorrência de uma terceira crise nesse mesmo indivíduo é de 3 em 4, mas os intervalos de confiança de 95%, são entre 60-90%. Portanto, o Grupo de Trabalho concordou em que um indivíduo com risco de recorrência

semelhante, após uma única crise não provocada, deve ser, logicamente, considerado como tendo epilepsia. O valor >60% deverá ser entendido como uma recomendação aproximada e não como um valor absoluto.

II. Algumas pessoas sugeriram estabelecer um limite de tempo para o intervalo entre duas crises não provocadas para haver diagnóstico de epilepsia. Não sendo possível um consenso, nem encontrada evidência suficiente para determinação desse tempo específico, foi mantido o perfil temporal de ao longo da vida.

III. Este aspeto da definição teve duas motivações. Primeiro, muitos clínicos, doentes e famílias consideram a epilepsia como fazendo parte do passado quando deixam de ter crises e já não estão a fazer medicação antiépilética. Segundo, o Grupo de Trabalho pretendia retirar o estigma associado a uma vida inteira com o diagnóstico de epilepsia. Foram considerados outros termos: remissão, remissão terminal, remissão completa, epilepsia inativa, epilepsia ausente, epilepsia não presente, epilepsia já não presente e cura. Muitos destes não eram representativos do conceito que de que a epilepsia tinha desaparecido. O termo cura implicava sucesso completo de um tratamento ou desaparecimento com o tempo e um risco semelhante ao basal da população geral.

IV. A evidência para recomendar um período de tempo sem crises é limitada, as funções de risco existentes mostram um declínio progressivo ao longo do tempo e não propriamente um ponto de quebra. Alguns elementos do Grupo sugeriram os 5 anos, mas a percentagem anual de recorrência de crises após 5 anos sem crises, ronda os 5%. A maioria das pessoas sem crises nos últimos 10 anos e sem medicação nos últimos 5 mantém-se sem crises a longo prazo.

V. Embora haja evidência de um (baixo) risco de recorrência após 5 anos sem crises, não encontramos provas à data da redação deste artigo sobre a taxa de recorrência após 10 anos sem crises, pelo que se optou por este último, visto ser claramente superior aos 5 anos e, portanto, com risco provável de recorrência muito baixo.

VI. Dado que a possibilidade de definir uma condição como “epilepsia provável” ou “epilepsia possível”, ou ambas, gerou o maior debate das deliberações, no final decidiu-se pela visão da maioria e não propriamente por consenso. O termo epilepsia provável foi considerado para duas circunstâncias diferentes: a primeira, para aqueles que tiveram uma crise e que têm risco alto de recorrência mas não muito elevado; a segunda, para casos evocativos de epilepsia mas com informação limitada sobre a descrição das crises, ou falta de outros dados essenciais. Permitir o diagnóstico de epilepsia provável neste segundo grupo poderia, de forma prejudicial, condicionar um atalho aos exames necessários para esclarecer o diagnóstico. O Grupo de Trabalho considerou haver algum valor em definir epilepsia provável, mas será necessária uma avaliação mais extensa no futuro para que essa definição possa vir a ser operacionalmente consistente e útil.

VII. Um rascunho inicial deste manuscrito foi colocado no *site* da ILAE para comentário público. Foram recebidos 315 comentários, alguns bastante extensos. A maioria das opiniões foi positiva, mas também recebemos comentários em franco desacordo. Consideraram que não seria razoável colocar no clínico, o peso de reconhecer o risco de recorrência para uma crise. Os autores concordam com esta crítica. Muitos dos comentários críticos foram no sentido de não considerar epilepsia como uma doença mas antes como uma afeção. Esta decisão foi avocada pelos comités executivos da IBE e da ILAE em favor do termo “doença”. A frase “já não presente” não foi bem aceite e por isso foi mudada para “resolvida”. Muitos comentadores preferiam que a epilepsia fosse considerada resolvida após 5 anos sem crises, com ou sem medicação antiépilética. O Grupo de Trabalho quis que resolvida significasse um risco suficientemente baixo para a epilepsia poder ser posta de lado, e para isso era necessário um intervalo de tempo mais rigoroso, pelo que se optou pelos 10 sem crises e 5 anos sem medicação. Vários comentadores queriam que fosse eliminado o conceito pouco claro de crise provocada versus não

provocada. Tal alteração teria sido fundamental, alterando a nossa visão sobre as crises sintomáticas agudas, que correspondem atualmente a cerca de 40% de todas as crises. Deixámos essa discussão para outra ocasião. No geral, os autores consideram que a “sabedoria da multidão” fortaleceu e clarificou as discussões e, acima de tudo, trouxe a definição para mais próximo do que é o pensamento dos epileptologistas.

VIII. Estes exemplos foram apresentados no dia 24 de junho de 2013 no simpósio presidencial do Congresso da ILAE, com mais de 1000 epileptologistas presentes. A aprovação da audiência sobre se se considerava o diagnóstico de epilepsia nos diferentes casos clínicos teve uma correlação muito forte entre os resultados e os novos termos da definição. Apesar de não ser um inquérito validado cientificamente, as respostas indicam que os epileptologistas pensam a epilepsia de forma coerente com a nova definição.

Bibliografia

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 postoperative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci* 2011;18:877–880.
22. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic 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 NINDSAIREN criteria of probable vascular dementia to clinical and radiological characteristics of a stroke cohort with dementia. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:98–103.