

Prognóstico a Longo Prazo da Epilepsia*

Marleide da Mota Gomes

Instituto de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

Vários estudos antes da década de 1970 sobre pessoas com epilepsia (PCE) reportam o seu mau prognóstico. Este trabalho foi desenvolvido para desenvolver o conhecimento atual deste tema através de uma revisão narrativa baseada principalmente em estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos populacionais em PCE recentemente diagnosticadas, período de acompanhamento de pelo menos de 10 anos, sendo a variável de desfecho a remissão ou recorrência das crises epiléticas (CE), além da morte. Também é considerado o padrão de remissão, de recidiva ou agravamento de epilepsia, em PCE farmacorresistentes. Na maioria das PCE recém-diagnosticadas, principalmente de origem idiopática, o prognóstico a longo prazo da epilepsia é favorável, mas epilepsia permanece ativa em cerca de 30% e torna-se farmacorresistente em aproximadamente 10%. Reconhece-se também que as PCE têm um risco aumentado de morte prematura, sendo o risco maior logo após o início das CE.

Unitermos: epilepsia, prognóstico, acompanhamento de longo prazo, epidemiologia.

ABSTRACT

Long-term prognosis of epilepsy

Several studies before the 1970's about patients with epilepsy reported bad prognosis. This paper was developed to know the knowledge about it at nowadays. This was made by a narrative review mainly based on populational prospective/retrospective cohort study on patients with newly diagnosed epilepsy, follow-up period at least of 10 years, outcome variable being remission or recurrence of seizures, besides death. It is also considered the pattern of remission-relapse or worsening of epilepsy in people with pharmaco-resistant epilepsy. In most people with newly diagnosed epilepsy, mainly idiopathic etiology, the long-term prognosis of epilepsy is favorable, but epilepsy remains active in approximately 30% and becomes intractable in approximately 10%. It is also recognized that people with epilepsy have an increased risk of premature death, being the highest risk soon after onset of seizures.

Keywords: epilepsy, prognosis, long-term follow-up, epidemiology.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é a doença neurológica grave mais comum, e a prevalência de epilepsia ativa é de cerca de 5-7,1 por 1000 em estudos realizados nos EUA, por exemplo, e pode ser mais elevada, principalmente nos países em desenvolvimento.¹ No que diz respeito às taxas de

incidência específicas por idade, têm havido mudanças, com uma redução nos grupos mais jovens e um aumento em pessoas acima dos 60 anos, pelo menos nos países desenvolvidos.¹ No entanto, apesar de ser apresentada como uma entidade nosológica, a epilepsia não é uma doença única. Esta reflexão tem também base nos ensaios de classificação e terminologia propostos recentemente

* Este trabalho foi parcialmente apresentado na mesa sobre "Risco na epilepsia", do XXXIV Congresso Brasileiro de Epilepsia, realizado em Ribeirão Preto em 06-09 de junho, 2012.

Received June 10, 2012; accepted June 20, 2012.

pela Liga Internacional contra a Epilepsia. Berg e Scheffer² propuseram que a estrutura organizacional para epilepsia pode se basear em critérios do mais para o menos específico, em síndromes eletroclínicas e constelações, em epilepsia não síndrômica com causas específicas ou desconhecidas. Intrinsecamente, esta proposta classificatória também é uma demonstração da grande variabilidade prognóstica da epilepsia. Além disso há várias armadilhas metodológicas a serem enfrentadas sobre estudos prognósticos. O estudo prognóstico de qualquer doença, incluindo a epilepsia, pode advir de coortes potencialmente não representativas populacionalmente, ou com grandes perdas de sujeitos no acompanhamento. Neste artigo, são privilegiados trabalhos recentes (publicação nos últimos seis anos), fundamentados em estudos populacionais de coorte inicial, além de obras pioneiras. O objectivo principal é o de determinar o prognóstico de pessoas com epilepsia (PCE) recém-diagnosticadas e acompanhadas a longo prazo (10 anos ou mais) para estudar a remissão de suas crises epiléticas (CE) ou morte.

HISTÓRIA

Antes do advento de tratamentos efetivos e compreensão etiológica das doenças, o objetivo principal da medicina ocidental não foi o de curar o paciente, mas sim diagnosticar a doença e estimar um prognóstico satisfatório do paciente. Após, com a evolução terapêutica, os esforços se dirigiram para a cura de doenças. Essa mudança pode ser representada pela Figura 1, onde o prognóstico na literatura médica é limitado em comparação com o diagnóstico, e ainda menos, com a terapêutica.

Quanto à relevância antiga da abordagem prognóstica na clínica, lembramos de aforismos de Hipócrates³ relativos à epilepsia. Eles enfatizavam a impressão do prognóstico melhor dos mais jovens (com epilepsia idiopática?) do que dos mais velhos com epilepsia (epilepsia sintomática, principalmente aguda?): “Sobre a epilepsia em jovens, é mais frequentemente removida por mudanças do ar, de país, e de modos de vida”, e “os casos de epilepsia que venham antes da puberdade podem sofrer uma mudança, mas as que vêm depois de 25 anos de idade, na maior parte terminam em morte”³.

No século XIX, na Escola Britânica de epileptologia hegemônica, as evidências sobre o prognóstico foram dadas pelo neurologista John Russell Reynolds (1828-1896) em pelo menos dois dos capítulos de seu livro *Epilepsy: its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases* (1861).⁴ No seu capítulo 5, sobre a história natural da epilepsia, Reynolds pergunta se, naquele momento, haveria dados suficientes para defini-la, pois “casos são tão profundamente comprometidos pelo tratamento”, uma afirmação que melhor se encaixa nos dias de hoje, porque a primeira droga antiepilética (DAE) reconhecida como eficaz só foi utilizada em 1860, ou melhor, a partir de 1912, com o fenobarbital. Em outro capítulo (7º, prognóstico), Reynolds começou com as citações antagonicas, uma por Tissot (J'en ai Guerri un très grand nombre), e outro por Delaniauve (Elle conduit presque infailliblement à l'incurabilité par de lentes dégradations).⁴ Outro neurologista britânico, William R. Gowers (1845-1915) publicou em seu livro (*Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases*-1881) questões prognósticas.⁵

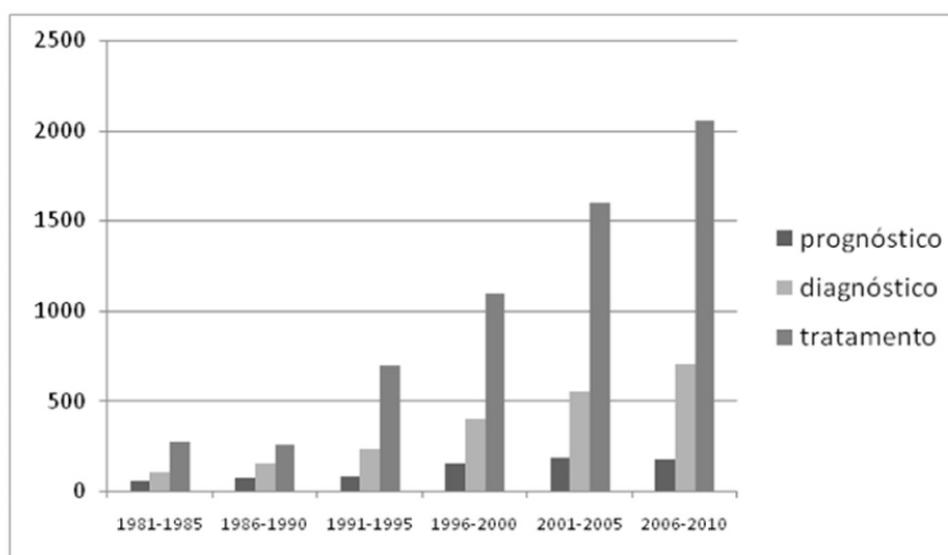


Figura 1. Representatividade de trabalhos sobre prognóstico na literatura médica, em comparação aos sobre diagnóstico e terapêutica (Busca Pubmed 28.05.2012: prognosis/diagnosis/treatment[title/abstract] AND epilepsy[title]).

Ele mencionou, por exemplo, o prognóstico desfavorável da epilepsia “pós-hemiplégica” em relação a casos idiopáticos. Gowers também considerou que o melhor prognóstico foi inversamente relacionado com a duração da doença, e que 70% dos seus pacientes tornaram-se livres de CE por pelo menos 1 ano quando tratados com brometo pela primeira vez.^{5,6}

Juliano Moreira (1873-1932), o pai da psiquiatria científica brasileira, expressa os preconceitos dominantes da Neuropsiquiatria da época sobre as PCE (1912)⁷: 1 – “Os desfechos da vida colonial em Bielefeld são que ela cura um sexto dos epiléticos hospitalizados, melhora 40% e impede que os outros pacientes não melhorados enlouqueçam ou caiam em demência”; 2 – “Não vem ao caso discutir se é uma ou se é múltipla a epilepsia: basta lembrar que os epiléticos fornecem um vasto contingente à legião de criminosos de todas as classes...”. Quanto aos livros especificamente sobre o prognóstico da epilepsia, o último foi o escrito por Jallon (2003)⁸ como editor principal, e o anterior por Rodin (1968).⁸ O ponto de vista deste último foi baseado em amostras enviesadas com desfechos desfavoráveis. O livro editado por Jallon tem como primeiro capítulo o tema metodologia que enfatiza os princípios de estudos de prognóstico⁹.

METODOLOGIA

A apreciação crítica de um estudo de prognóstico envolve algumas questões básicas, como as arroladas por Geddes¹⁰: *a análise da amostra do estudo* (representatividade, definição clara da amostra e com sujeitos selecionados em um ponto similar no curso de sua doença); *seguimento* (acompanhamento suficientemente longo e completo), *desfechos* (definição dos desfechos e de sua utilidade na clínica. Identificação de fatores prognósticos e confiabilidade de sua estimativa). Nesta seção, destacam-se as questões sobre o desenho do estudo, desfechos, fatores prognósticos e acompanhamento.

Um projeto mais adequado sobre prognóstico capta uma amostra de uma população em risco de epilepsia e identifica uma coorte inicial que é um grupo identificado no início da epilepsia, com seguimento prospectivo. A obtenção de uma coorte representativa é o grande problema em projetar estudos válidos sobre o prognóstico da epilepsia. Os estudos de coortes podem ser prospectivos ou retrospectivos (históricos). Nos retrospectivos, os pacientes são identificados em um ponto no passado e as informações são coletadas sobre seus desfechos posteriormente, ao contrário do prospectivo, onde a identificação é no presente com acompanhamento *a posteriori* (Figura 2).

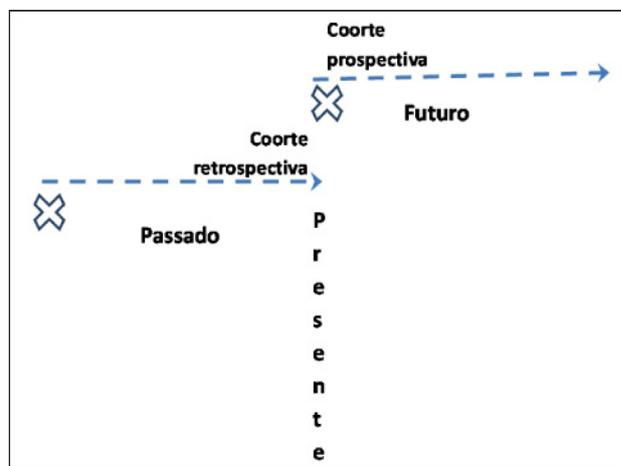


Figura 2. Coortes retrospectivas (históricas) vs prospectivas.

Dentre esses estudos, os estudos de coorte prevalentes de casos existentes tendem a sobre-representar as pessoas com casos antigos e complexos, e podem, portanto, fornecer estimativas prognósticas excessivamente pessimistas. Ao contrário, os estudos de coorte incidente (coorte de início), de casos novos, são mais representativos (vide Figura 3).

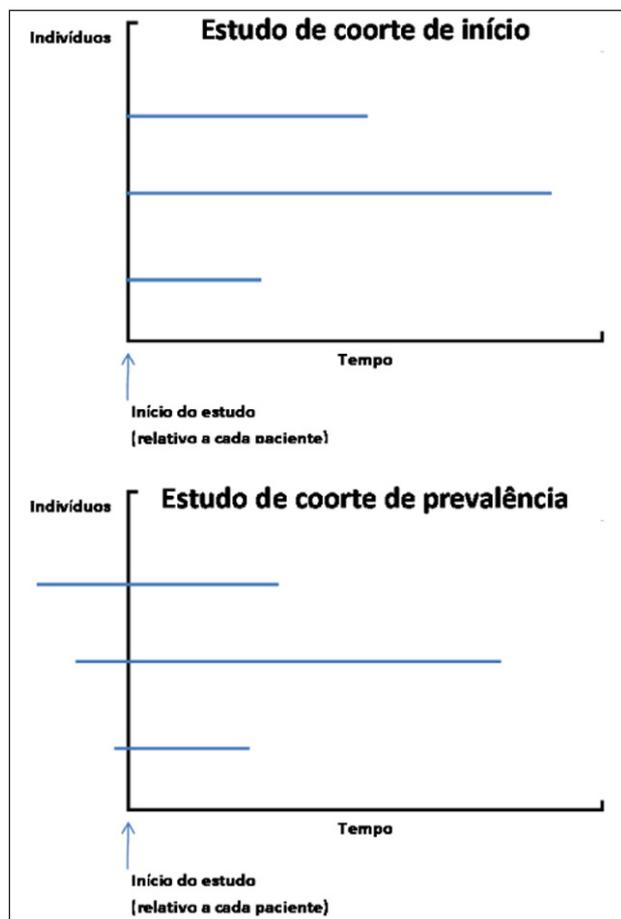


Figura 3. Estudos de coorte incidente (de início) ou prevalente.

A Figura 4 representa desfechos, fatores prognósticos e acompanhamento por meio de uma curva de sobrevivência, bem como o método de Kaplan-Meier que é frequentemente usado para analisar os desfechos em relação ao tempo.

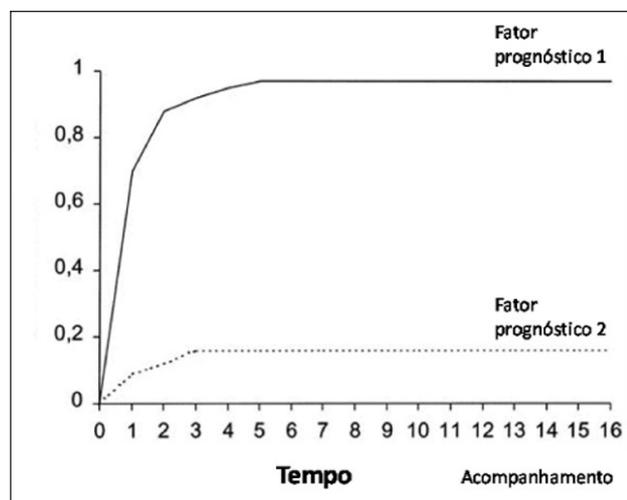


Figura 4. Kaplan-Meier e sua representação gráfica por meio de uma curva de sobrevivência, com destaque para o desfecho (p. ex., remissão ou não das CE), fatores prognósticos (p. ex., epilepsia sintomática ou epilepsia idiopática) e acompanhamento (p. ex., em anos).

Os desfechos mais comumente estudados em estudos a longo prazo de epilepsia são morte e remissão. A remissão foi definida como ausência de CE; remissão precoce, remissão dentro de 12 meses de tratamento; remissão tardia, remissão após 12 meses de tratamento; remissão terminal, remissão ao final do seguimento; recidiva, duas ou mais CE após a remissão; resistência às DAE, não há remissão nunca.⁶ Mais particularmente, se definem esses desfechos em relação ao tempo de ocorrência e duração da remissão categorizada como 1 ano de remissão em qualquer momento, 2 anos de remissão em qualquer momento, 2 anos remissão terminal, 5 anos de remissão em qualquer momento (5ARQM) ou 5 anos de remissão terminal (5ART). Os desfechos em estudos de prognóstico são geralmente expressos como médias ou frequências/porcentagens por grupo.

As mortes foram geralmente apresentadas como razão de mortalidade padronizada – RMP (taxa que difere de uma bruta por ter sido padronizada para uma população diferente, usualmente para uma população padrão, para remover a influência de variáveis externas, como idade). Para facilitar a compreensão como a epilepsia pode se comportar, é necessário conhecer os seus fatores prognósticos, como a etiologia e tipo de epilepsia, que podem indicar a eficácia do tratamento e os desfechos. Quanto ao acompanhamento, ele tem que ser suficientemente longo para ter a oportunidade de registrar o(s) desfecho(s) esperado(s). Na epilepsia, os estudos podem ser divididos

em curto-médio prazo e longo prazo. Neste artigo, o ponto de corte é ≥ 10 anos de acompanhamento para a seleção dos estudos de prognóstico a longo prazo de epilepsia, como feito por Neligan.¹¹

ESTUDOS A LONGO PRAZO

Os estudos prognósticos de PCE mais comumente realizados foram os de avaliação das fases iniciais de sua doença e dos fatores preditivos de remissão precoce. Nesta revisão, privilegamos os estudos longitudinais de PCE com inclusão de todos os casos incidentes de epilepsia precoce em populações definidas. Poucos estudos avaliaram o prognóstico a longo prazo da epilepsia, de acordo com a definição aqui aplicada. Três grupos principais trabalharam nesse assunto: o primeiro baseado em Rochester/Columbia University-EUA,¹² outro em Turku, na Finlândia, sobre crianças,^{13,14} e o terceiro no Reino Unido através do Estudo Nacional de Prática Geral de Epilepsia/NGPSE – UK.^{11,15,16} A maioria desses estudos são de coorte retrospectiva e em populações pediátricas com epilepsia.¹¹ O estudo de populações adultas é menor que a pediátrica, menos ainda em epilepsia fármaco-resistente (estudados separadamente nesta seção). Os estudos mais consistentes metodologicamente de prognóstico a longo prazo em epilepsia são apresentados logo a seguir com base na revisão de Nelligan,¹¹ de acordo com o autor/ano de publicação/país, N, seguimento/ano, 5ART (%), 5ART fora DAE (%), desenho do estudo: 1 – Annegers et al. 1979/Rochester-EUA, 457, 20, 70%, 50%, coorte incidente histórica; 2 – Okuma et al. 1981/Japão, 868, 10, 58,3%, –, estudo multi-institucional retrospectivo (Pediatria); 3 – Brorson e Wranne, 1987/Suécia, 194, 12, 64%, 40%, retrospectivo (Pediatria); 4 – Oka et al. 1989 / Okayama-Japão, 730, 10-15, 79,1%, –, Retrospectivo (Pediatria); 5 – Wakamoto et al. 2000/Japão, 143, 18,9, 62,8%, 54,7%, retrospectivo (Pediatria); 6 – Lindsten et al. 2001/Suécia, 107, 10, 64%, 17,5%, prospectivo (Todos >17 anos); 7 – Sillanpää e Schmidt, 2006/Turku-Finlândia, 144, 40, 67%, 58%, prospectivo (Pediatria); 8 – Geerts et al. 2010/Holanda, 413, 14,8, 70,9%, 61,9%, Prospectivo (Pediatria). Os estudos do NGPSE apresentados por Nelligan et al.^{11,16} propõem-se a examinar o prognóstico a longo prazo, depois de 25 anos em um estudo prospectivo de coorte incidente, em relação a desfechos de mortalidade precoce e CE.^{11,16} A população estudada incluiu mais de 1000 pessoas: 564 tendo CE definidas; 228, CE possíveis; 220, convulsões febris. O NGPSE é o maior estudo prospectivo a longo prazo das PCE, com a maior proporção de pessoas em remissão terminal (80,6% em PCE definida e 86,6% naqueles com epilepsia possível). Como mencionado por Neligan,¹¹ em parte esses resultados são devidos ao longo período de acompanhamento, inclusão de pessoas

com CE únicas e CE agudas sintomáticas. No entanto, a remissão pode ser vista com frequência no início.¹¹ Nos casos pediátricos relatados por Schmidt e Sillanpää,⁶ a remissão ocorreu em mais de 90% das epilepsias idiopáticas da infância e em crianças neurologicamente normais com epilepsia e CE pouco frequentes, mas também, em várias outras circunstâncias. Esses estudos são os mais longos sobre crianças com epilepsia, realizados em Turku-Finlândia.¹³ Em conclusão, a metade dos PCE de início na infância, eventualmente entrará em remissão terminal sem recidiva, e um quinto, depois de recidiva. Um terço terá um desfecho a longo prazo pobre em termos de CE persistentes após a remissão ou sem nunca ter tido remissão. Esses dados indicam que quanto mais tempo com CE pré-remissão, mais longo o tempo para atingir cinco anos de remissão. Mais particularmente, os estudos de países pobres baseados em coortes prevalentes sugerem que pelo menos um terço das PCE entram em remissão espontânea.^{11,17} Mais comentários sobre o estudo prévio de Sillanpää e Schmidt¹⁴ são feitos no parágrafo seguinte sobre os padrões de resistência às DAE.

Aqui, apresentam-se os casos de PCE que não entram em remissão a longo prazo, nos primeiros anos após o diagnóstico, os chamados farmacorresistentes e seu padrão heterogêneo a longo prazo (curso remissão-recidiva ou agravamento).^{6,18} Mesmo entre aqueles pacientes que respondem aos tratamentos iniciais, a recorrência não é incomum, e um padrão de remissão-recidiva é reconhecido. Nós podemos endossar isso com dois estudos de coorte de PCE farmacorresistente: de crianças, de Schmidt e Sillanpää⁶ e, outra, de adultos, de Callaghan et al.¹⁹ Sillanpää e Schmidt¹³ em seu estudo com 40 anos de seguimento, demonstraram um padrão de remissão e recidiva em PCE refratária: um subgrupo de 19% dos pacientes entraram em remissão terminal seguindo uma recidiva após a remissão precoce ou tardia (padrão remissão-recorrência), e outros 14% dos pacientes não entraram em remissão após recidiva, o que indica agravamento da epilepsia. Na população adulta com epilepsia farmacorresistente e CE frequentes, o estudo prospectivo de Callaghan et al.¹⁹ estimou a probabilidade cumulativa de 12 meses de remissão de 34,6% em 7 anos, no entanto, o risco de recidiva depois de um período de 12 meses de remissão foi de 71,2% em 5 anos. Surpreendentemente, nos últimos 50 anos não parece ter havido melhora prognóstica substancial dos pacientes em uso de DAE⁶, e, também, a influência do tratamento no prognóstico a longo prazo ainda não é conhecido.¹¹

Quanto aos pacientes com convulsões febris, o estudo de Neligan et al.¹⁵ revelou que 6% desenvolveram epilepsia, sendo o este risco no grupo ao longo de todo o período de acompanhamento quase 10 vezes maior do que na população em geral (taxas de incidência padronizadas – TIP 9,7, IC 95%: 5,7-16,4). As TIP foram significativamente aumentadas nas faixas etárias 0-14 anos, mas não na 15-19

anos. Outra constatação foi a de que nas crianças em quem a convulsão febril índice não foi a primeira crise (“crise que levou o médico de família a suspeitar de CE e registrar o indivíduo no estudo”) o risco de recorrência de CE era maior.

Em relação à mortalidade, é comumente apresentado na literatura que as PCE têm um risco aumentado de morte prematura. Para Neligan et al.¹⁶ o risco é mais elevado logo após o início das CE. No entanto, em países com poucos recursos este risco não foi definido no início da epilepsia, mas mais tarde.^{6,17} A pneumonia (RMP 6,6, IC 95%: 5,1-8,4) foi uma causa comum de morte com uma taxa de mortalidade padronizada consistentemente elevada em todo o seguimento de acordo com Neligan et al.¹⁶ A RMP para a doença cardíaca isquêmica foi significativamente elevada, pela primeira vez nos últimos cinco anos de acompanhamento (3,3, IC 95%: 1,6-7,0). O risco de morte prematura permanece significativamente elevado 20-25 anos após a CE índice, apesar da maior parte do grupo estar em remissão terminal (5 anos ou mais sem CE, com ou sem DAE). No entanto, este estudo incluiu pacientes com CE agudas sintomáticas¹⁶ que têm uma maior mortalidade precoce e um menor risco de CE subsequente não provocada. Hesdorffer et al.²⁰ rejeitam a inclusão destes casos como epilepsia devido a estes desfechos. Em relação à morte como desfecho, Schmidt e Sillanpää⁶ constataram que a epilepsia de início na infância estava associada a um risco substancial de morte relacionada à epilepsia, incluindo a SUDEP. Sendo este risco especialmente alto entre as crianças que não estavam em remissão. Esta não é a constatação de Neligan et al.¹⁶: “Poucas pessoas morreram de causas relacionadas à epilepsia... três de estado de mal epilético, três de acidentes e afogamento, e um por morte súbita e inexplicada na epilepsia”. Comparando os estudos maiores a longo prazo sobre mortalidade, do Reino Unido e da Finlândia, há diferenças importantes, como Schmidt e Sillanpää⁶ relataram: mortalidade mais elevada no estudo do Reino Unido e baixa no finlandês. Uma possível explicação para a diferença é a inclusão de casos agudos sintomáticos e pacientes mais velhos, e também muitas mortes por câncer que não estão associadas às CE, fatos acontecidos no primeiro estudo. Além disso, há uma diferença em relação à averiguação da causa do óbito: estudo do Reino Unido se baseia em declaração de óbito, muitas vezes originários de médicos de clínica geral; e o finlandês foi baseado principalmente em exames *post mortem*.

O prognóstico para a remissão da epilepsia é ruim em pacientes com disfunção neurológica associada desde o nascimento. Pacientes com CE idiopáticas diagnosticadas antes dos 10 anos de idade têm a probabilidade de remissão maior. O prognóstico é menos favorável para aqueles com CE parciais complexas e epilepsia de início na fase adulta. Preditores negativos da remissão de CE incluem também retardo do desenvolvimento, síndrome de epilepsia

generalizada sintomática, duração da intratabilidade e número de DAE não eficazes. Vários destes achados demonstrados no estudo de Annegers et al.¹² e de Callaghan et al.¹⁹ foram reforçadas por muitos outros como Neligan¹¹.

Quanto ao prognóstico de um tipo específico de epilepsia, pode-se citar um trabalho recentemente publicado por Camfield e Camfield²¹ sobre 24 PCE mioclônica juvenil da Nova Escócia/Canadá. Os 25 anos de seguimento foram baseados em uma coorte retrospectiva populacional de crianças que desenvolveram epilepsia antes dos seus 16 anos de idade. Todas as CE cessaram em 17% e 13%, apenas as mioclonias persistiram.

Neligan et al.¹⁸ fizeram uma síntese didática dos padrões de evolução dos pacientes com o início das CE e seus desfechos: remissão a longo prazo desenvolvida dentro de 5 anos do início (~60%); padrão contínuo ou recidiva nos 5 anos de início (~40%). Estes últimos casos teriam: remissão a longo prazo desenvolvida >5 anos após o início (~10%), ou padrão contínuo (nenhum período de remissão ~20%) ou intermitente (epilepsia ativa com períodos de remissão ~10%).

CONCLUSÕES

O prognóstico a longo prazo é satisfatório para a maioria dos PCE, talvez mais do que esperávamos antes dos estudos confirmatórios mais atuais. No entanto, um terço deles será farmacorresistente com remissão instável/recidiva ou agravamento na evolução, um padrão mais complexo do que se pensava anteriormente. A longo prazo, o risco de mortalidade prematura permanece significativamente elevado, apesar da maioria das pessoas atingem a remissão terminal. No entanto, há poucos estudos de prognóstico a longo prazo com estudos de coorte, menos ainda em adultos, e, também, de estudos com estratificação por etiologia e síndrome epiléptica para os achados mais recentes. As principais metas para se fazer este tipo de estudos são de se reconhecerem os fatores de risco modificáveis e medidas terapêuticas melhores, ainda mais em face ao prognóstico inalterado nos últimos 50 anos, apesar do uso de DAE recém-desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

1. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45.
2. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia.* 2011;52(6):1058-62.
3. Hippocrates. Translated by Francis Adams <<http://ebooks.adelaide.edu.au/h/hippocrates/aphorisms/>>.
4. Reynolds JR. Epilepsy: its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases, 1861 [cited 2012 June 18]. Available

from: <http://books.google.com.br/books/about/Epilepsy.html?id=-7xrAAAAMAAJ&redir_esc=y>.

5. Gowers WR. Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases, 1881 [cited 2012 June 18]. Available from: <<http://books.google.com.br/books?id=zORhrtOwBcwC&q=Gowers+WR.+Epilepsy+and+Other+Chronic+Convulsive+Diseases,&dq=Gowers+WR.+Epilepsy+and+Other+Chronic+Convulsive+Diseases,&hl=pt-BR&a=X&ei=DN3fT7esBli69QSlj5mTDQ&ved=0CDUQ6AEwAA>>.
6. Schmidt D, Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2012;25(2):159-63.
7. Moreira J. Assistência aos epiléticos: colônias para eles. *Arquivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Ciências Afins.* 1905;167-82.
8. Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A. Prognosis of Epilepsies. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd, 2003, [cited 2012 June 18]. Available from: <http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=Zlfh64EENqYC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Jallon+Prognosis+of+Epilepsies.+Montrouge:+John+Libbey+Eurotext+Ltd,+2003.&ots=FQX8Wti0Ja&sig=zSzcRTcZBsU4_GPdVjGE0ySkSbY#v=onepage&q&f=false>.
9. Hesdorffer DC, Logroscino G. Methods in prognosis studies. In *Prognosis of Epilepsies* edited by Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd, 2003, 3-11 [cited 2012 June 18]. Available from: <http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=Zlfh64EENqYC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Jallon+Prognosis+of+Epilepsies.+Montrouge:+John+Libbey+Eurotext+Ltd,+2003.&ots=FQX8Wti0Ja&sig=zSzcRTcZBsU4_GPdVjGE0ySkSbY#v=onepage&q&f=false>.
10. Geddes J. Answering clinical questions about prognosis. *Evid Based Mental Health.* 2000;3:100-1.
11. Neligan A. The long-term prognosis of epilepsy. Thesis. A thesis submitted to University College London for the degree of Doctor of Philosophy 2011.
12. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
13. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain.* 2006;129:617-24.
14. Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2522-9.
15. Neligan A, Bell GS, Giavasi C, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology.* 2012;78(15):1166-70.
16. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain.* 2011;134(Pt 2):388-95.
17. Hesdorffer DC. The Natural History of Epilepsy: Spontaneous Remission and Mortality. *Epilepsy Curr.* 2010;10(3):55-6.
18. Neligan A, Bell GS, Sander JW, Shorvon SD. How refractory is refractory epilepsy? Patterns of relapse and remission in people with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;96(3):225-30.
19. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Hauser WA, French J. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia.* 2011;52(3):619-26.
20. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009;50:1102-8.
21. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology.* 2009;73(13):1041-5.

Endereço para correspondência:

Marleide da Mota Gomes
Programa de Epilepsia do Instituto de Neurologia Deolindo Couto
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Av. Venceslau Braz, 95
CEP 22290-140, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: <mmotagomes@acd.ufrj.br>