

## COMISSÃO DE TERAPÊUTICA

Tratamento do doente adulto com uma primeira crise não  
provocada:

Proposta de Recomendações no âmbito da LPCE

Coordenador da Comissão:

José Pimentel\*, Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Neurologia, Centro  
Hospitalar de Lisboa Norte

Paulo Coelho, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra

Data da divulgação:

8 de Março de 2011 (v1)

\*Coordenador da Comissão

## INTRODUÇÃO

Se o conceito de crise epilética se tem mantido relativamente constante ao longo dos últimos anos, o mesmo não se pode dizer da definição de epilepsia.

Em 1993, a definição proposta para epilepsia referia uma “condição caracterizada por crises epiléticas recorrentes (duas ou mais), não provocadas por nenhuma causa imediatamente identificada.” Quanto à sua etiologia, as crises eram classificadas como sintomáticas (provocadas ou não provocadas) e não provocadas de etiologia desconhecida.[1]

Já em 2005 a definição proposta faz desaparecer do conceito da doença a necessidade de duas crises, sendo a epilepsia definida como sendo “uma perturbação do cérebro caracterizada pela predisposição para gerar crises epiléticas (...) A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética.”[2]

Esta evolução de conceitos, espelhando o acumular de conhecimento acerca dos mecanismos da epilepsia, não foi, contudo, uma evolução livre de críticas, apontando-se entre elas, não só a perturbação que pode causar nos dados epidemiológicos de prevalência, mas também o risco aumentado de se submeterem, erradamente, doentes a um diagnóstico que se acompanha de consequências emocionais, sociais e económicas potencialmente negativas, apesar de o seu impacto não estar completamente definido.[3-5]

As preocupações referidas têm alguma base científica, uma vez que a incidência de epilepsia é menor que a de crises não provocadas. Um estudo «clássico» coloca a incidência de epilepsia ajustada à idade em 44/100.000 pessoas/ano e a ajustada à idade de todas as crises não provocadas em 61/100.000 pessoas/ano.[6] Estima-se que entre 5% a 10% da população sofra pelo menos uma crise durante a vida.[7, 8] Esta diferença de incidências entre crises não provocadas e epilepsia sugere (como é amplamente sabido) que nem todos os doentes com crises não provocadas têm epilepsia, o que cria um conjunto de questões importantes na abordagem do doente com uma primeira crise não provocada (PCNP), nomeadamente relativas a sua orientação terapêutica, uma vez que, segundo a nova definição de epilepsia, será possível equacionar o diagnóstico com a ocorrência de apenas uma crise.[2]

Recentemente, ainda a propósito da diferença entre “ter uma crise” e “ter epilepsia”, e no seguimento da nova definição de epilepsia,[2] foi proposta uma nova definição de “crise sintomática aguda”. [9] A necessidade de uma nova definição (particularmente para estudos epidemiológicos) surge, segundo os autores, porque a nova definição de epilepsia englobaria a maior parte de crises consideradas tradicionalmente sintomáticas agudas, o que não seria correto, uma vez que, ao

contrário do que se passa na epilepsia, é possível encontrar uma causa temporalmente próxima para as crises sintomáticas agudas; por outro lado, estas não têm o mesmo risco de recorrência, havendo evidência recente que o seu prognóstico é diferente do prognóstico das crises não provocadas (um estudo evidenciou que, num período de 10 anos, os doentes com uma primeira crise sintomática aguda tinham 80% menos probabilidade de sofrer posteriormente uma crise não provocada, do que os doentes que tinham uma PCNP[10]). Consequentemente, a necessidade de tratamento com fármacos antiepiléticos (FAEs) é também diferente.

Neste documento, tendo em conta as diferenças expostas anteriormente, será apenas avaliada a orientação terapêutica de uma PCNP.

## **OBJECTIVO**

Pretende-se produzir recomendações para a orientação terapêutica do doente com uma PCNP, através da análise da evidência científica existente relativamente a este assunto.

## **MÉTODOS**

### **Estratégia de pesquisa bibliográfica**

As fontes bibliográficas para a elaboração destas recomendações foram selecionadas através dos seguintes métodos:

1. Pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados «Medline» (<http://www.pubmed.com>) sendo a expressão de pesquisa utilizada “first unprovoked seizure treatment”. Dos resultados obtidos a 30/11/2011 foram selecionados os artigos, cujo resumo se referisse explicitamente ao tratamento da PCNP.
2. Pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados «Cochrane» (<http://www.cochrane.org>) sendo a expressão de pesquisa “first unprovoked seizure treatment”, tendo sido selecionados os artigos relevantes obtidos a 30/11/2011.
3. Pesquisa das recomendações (“guidelines”) da «International League Against Epilepsy» (ILAE), «American Academy of Neurology» (AAN), «European Federation of Neurological Societies» (EFNS), «National Institute for Health and Clinical Excellence» (NICE) e «Sociedad

Andaluza de Epilepsia», com a seleção das que se dedicam ao tema abordado, disponíveis a 30/11/2011.

4. Escolha de artigos de revisão e capítulos de livros para além dos obtidos pelos métodos anteriores, que fornecessem informação considerada pertinente relativamente à abordagem da PCNP, particularmente ao seu tratamento.
5. Seleção de artigos adicionais relevantes através da consulta das referências bibliográficas dos artigos obtidos pelos métodos anteriores.

Da pesquisa efectuada foram apenas seleccionados artigos em língua inglesa ou portuguesa, excepto os artigos publicados em nome da «Sociedad Andaluza de Epilepsia».

Os níveis de classificação da evidência e das recomendações foram atribuídos conforme método em uso pela AAN.[\[11\]](#)

## RESULTADOS

### Abordagem do problema

Da análise dos artigos seleccionados, compreende-se que uma das principais questões na avaliação e orientação do doente com uma PCNP é a determinação do risco de recorrência. [\[7, 12-23\]](#) Na verdade, consoante o risco de recorrência, pode justificar-se a intervenção farmacológica com FAEs, de forma a diminuir esse risco. Contudo, essa intervenção é acompanhada de possíveis efeitos adversos, levando a que a atuação clínica se baseie na avaliação da relação entre o efeito na redução de crises e o risco de efeitos adversos.[\[13, 14, 16\]](#)

Para seguir esta conduta é necessário, antes de tudo, que o diagnóstico de PCNP tenha sido corretamente realizado (excluindo, por exemplo, a maioria das situações em que, retrospectivamente, seja já possível diagnosticar eventos críticos prévios ou, por outro lado, excluindo eventos não críticos que se apresentem ao médico mimetizando uma crise). Após a exclusão de “falsas” primeiras crises é necessário clarificar a etiologia das crises adequadamente, de forma a diferenciar as «provocadas» das «não provocadas». Aspectos importantes desta avaliação estão descritos na literatura científica, mas a sua descrição exaustiva ultrapassa o âmbito deste documento.[\[15, 19, 21\]](#)

A necessidade da correta classificação do tipo de crise justifica-se pelos diferentes prognósticos, pela consequente orientação terapêutica distinta e pela contribuição diferente para um eventual diagnóstico de epilepsia.[7]

Seguindo este método de atuação, só depois da correta identificação de uma PCNP interessa determinar o risco de recorrência. Para isso, é necessário conhecer as características das crises que estão associadas a um maior risco de recorrência, bem como a forma de as identificar clínica, laboratorial e imagiologicamente, de forma a selecionar os doentes que devem iniciar terapêutica com FAEs.

Após a determinação de quais os doentes que devem ser submetidos a FAEs colocam-se ainda algumas questões na sua orientação adequada, nomeadamente quais utilizar e que modalidade terapêutica escolher.

De forma a responder a estas questões, a informação evidenciada na literatura será apresentada e discutida pelas seguintes secções:

- Risco de recorrência de uma PCNP
- Predição de recorrência de crises e métodos de determinação dos doentes de risco
- Tratamento de uma PCNP

### **Risco de recorrência de uma PCNP**

O risco de recorrência de uma PCNP varia bastante de publicação para publicação, mas um protocolo publicado pela Cochrane em 2008, para a avaliação do tratamento da primeira crise, refere que o risco de recorrência se encontra entre os 23 e 71%,[\[24\]](#) semelhante a valores propostos por outros autores.[\[18, 25, 26\]](#)

Numa meta-análise de 16 estudos realizada em 1991, os autores concluíram que o risco médio de recorrência de crises era 51%. Cerca de 2 anos após a primeira crise, o risco de recorrência era 36% nos estudos prospectivos e 47% nos retrospectivos.[\[27\]](#)

No ensaio clínico FIR.S.T. («First Seizure Trial»), de 1993, os autores estabeleceram um risco cumulativo aos 24 meses de sofrer uma nova crise para o grupo que não iniciou FAEs em cerca de

51%. Deve referir-se, que foram excluídos os doentes com crises sintomáticas agudas, com doenças neurológicas progressivas ou com patologia psiquiátrica.[13]

Já no estudo MESS,[28] de 2005, no grupo de doentes com apenas uma crise e a quem no momento da randomização a terapêutica com FAEs não foi oferecida (os doentes deste grupo iniciaram-na apenas quando o médico e o doente concordassem que era necessário) a taxa de recorrência aos 2 anos foi de 39%.

Em ambos os estudos é possível também observar que a probabilidade cumulativa de crises aumenta rapidamente numa fase inicial, atingindo depois alguma estabilidade, o que se observa em estudos semelhantes.[29]

Torna-se, assim, claro, que após uma PCNP há um risco elevado de recorrência demonstrado continuamente em trabalhos de investigação ao longo dos anos. Há, contudo, alguma variabilidade na quantificação desse risco de estudo para estudo e podem ser apontadas várias causas, inclusive metodológicas,[27, 30] mas escapando a sua avaliação ao âmbito deste trabalho.

Interessa sim, na próxima etapa, perceber se existe evidência na literatura que permita perceber que doentes têm um maior risco de sofrer uma segunda crise e os que têm um risco que se considere pouco significativo.

### **Predição de recorrência de crises e métodos para determinar os doentes de risco**

Após a publicação do estudo MESS,[28] houve uma tentativa de relacionar as características dos doentes incluídos no estudo com o risco de recorrência de crises.[31]

Assim o grupo de baixo risco era caracterizado pelos que se apresentavam com uma primeira crise, sem outra característica que fosse considerada agravante, enquanto que o de médio risco por aqueles com 2 ou 3 crises (considerando eventuais crises prévias à que motivou a inclusão no estudo, que não tivessem sido valorizadas como tal), com uma patologia neurológica ou, finalmente, com um EEG anormal.

Considerava-se o doente de alto risco caso tivesse 2 ou mais das características enunciadas no grupo de médio risco, ou caso tivesse mais do que 3 crises.

Posteriormente, num comentário a essa publicação,[\[32\]](#) foi proposta, inclusive, uma escala para associar a esses factores de risco, calculando a probabilidade de recorrência: um doente de alto risco teria uma probabilidade superior a 50% em 3-5 anos, caso iniciasse terapêutica precocemente, e 65% depois dos 5 anos, se fizesse parte do grupo de terapêutica tardia. Os de médio risco, uma probabilidade de 35-39% (aos 3 e 5 anos) se tratados precocemente, e 50-56%, se tratados tardiamente. Os de baixo risco, uma probabilidade de 30-39% aos 3 e 5 anos, independentemente de fazerem terapêutica antiepilética precocemente ou tardiamente.

Além disso, o comentário referia também a necessidade de implicar o doente na decisão de iniciar ou não terapêutica, utilizando um exemplo elucidativo: o da mulher que pertence ao grupo de risco médio, mas que pretende não iniciar a terapêutica por estar a planear uma gravidez a curto prazo.

No ensaio FIR.S.T.,[\[13\]](#) as variáveis que influenciaram o aumento do risco de recorrência foram a idade (<16 anos) e a presença de atividade epiletiforme no EEG.

Outros artigos implicam outras variáveis como sendo: classificação da crise como sintomática tardia, a sua ocorrência durante o sono, coexistência de um défice neurológico, as crises serem parciais ou existirem alterações no EEG (ou até o facto de não ter sido realizada uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética), entre outras.[\[27, 33-35\]](#) Numa meta-análise realizada em 1991 os principais factores de prognóstico foram a etiologia da crise e as alterações no EEG (entre os grupos as recorrências variavam entre 24% e 65%).[\[27\]](#)

Desta forma, recomenda-se a realização de uma história clínica cuidada no sentido de realizar o correto diagnóstico de PCNP, de perceber se existem eventos compatíveis com crises nos antecedentes do doente e também de avaliar alterações neurológicas no exame físico.[\[7, 31\]](#)

O EEG deve ser realizado não só como exame diagnóstico, mas também como o que permite melhor identificar o risco de recorrência de crises. Existe uma meta-análise onde esta prática foi avaliada e suportada por um estudo de classe I e vários de classe II.[\[18, 19, 30\]](#)

Atualmente as diversas modalidades de EEG, particularmente o vídeo-EEG, assumem um enorme potencial.

A realização de exames de imagem (Ressonância Magnética, principalmente) também pode ter um papel importante no correto diagnóstico etiológico, interferindo na decisão terapêutica.[\[7, 19, 21, 22, 33, 36\]](#)

## Tratamento de uma PCNP

Se há algumas décadas a prática era a de tratar por rotina todos os doentes com uma primeira crise,[\[18\]](#) atualmente o objectivo de medicar um doente com uma PCNP está mais de acordo com a evidência científica que se vem acumulando, de forma a obter a melhor relação possível entre benefício e dano.

O benefício principal é o de diminuir o risco de recorrência, diminuindo também os riscos associados a uma crise epiléptica (particularmente o de trauma físico grave, ou até de morte).[\[23, 37\]](#) Associadamente, a redução do risco de recorrência pode permitir outros benefícios, como sendo por exemplo a manutenção da carta de condução.[\[33\]](#)

Por outro lado, os riscos em iniciar a terapêutica têm também que ser equacionados: efeitos secundários de FAEs (nomeadamente idiosincrasia, eventos adversos agudos, toxicidade crónica, risco de teratogenicidade e complicações psicossociais).[\[18, 37\]](#)

Quanto à capacidade de os FAEs reduzirem o risco de recorrência, vários estudos o documentam. No ensaio clínico FIR.S.T.,[\[13\]](#) a terapêutica da PCNP levou à redução do risco de recorrência de 51% para 25%, aos 2 anos após a randomização, sendo o risco de recorrência 2.8 vezes maior no grupo de doentes não tratados inicialmente (IC 95% 1.9-4.2). O FAE escolhido era iniciado em regime de monoterapia e podia ser a carbamazepina, a fenitoína, o fenobarbital ou o valproato de sódio (decisão do médico). Contudo, ao ensaio faltaram algumas características importantes, como sejam, não ter sido contra placebo e duplamente cego.

No estudo MESS,[\[28\]](#) a medicação após a primeira crise aumentou o tempo para a primeira crise e reduziu o tempo para atingir os 2 anos de remissão. Contudo, aos 5 anos de seguimento havia pouca diferença entre os grupos, em relação a resultados, fazendo crer na capacidade de reduzir o risco de recorrência inicial, mas não de modificar o curso da doença. No entanto, para o grupo de doentes tratados após a primeira crise, o benefício da redução da recorrência aos 2 anos parece ser contrariado pelos efeitos secundários associados à terapêutica, não existindo neste grupo melhoria na qualidade de vida em relação ao grupo de doentes tratados tardiamente.

Vários outros autores referem valores semelhantes de reduções na recorrência, com o tratamento; particularmente, um estudo comparou os ensaios disponíveis e calculou que a terapêutica antiepiléptica reduz o risco de recorrência de crises em 50%.[\[18, 23\]](#) Contudo, os FAEs não alteram o prognóstico a longo termo, isto é, não têm um efeito na doença.[\[18\]](#)



Por isso, para além de um imperativo ético, é também um momento adequado para incluir o doente no processo de escolha de orientação clínica, devendo ser informado do risco de recorrência das crises, bem como do benefício e riscos da medicação antiepilética.[12, 17, 18] Deve ser avaliado o risco de recorrência das crises, a idade do doente, a profissão, a necessidade de conduzir, a preferência pessoal e os efeitos secundários dos fármacos.[7]

Optando-se pelo tratamento com FAEs, o regime terapêutico deve ser a monoterapia inicial (uma vez que se consegue frequentemente a redução do risco de crises com menos efeitos secundários que na politerapia)[38, 39] e o FAE deve estar adaptado ao tipo de crise, ao síndrome epilético, à idade do doente e patologia associada. Apenas se realça que atualmente é possível escolher para este regime FAEs de primeira e de segunda geração, o que permite ao médico uma oportunidade de atuação que vá de encontro às necessidades do doente.[13, 18, 21, 23, 30, 37, 38, 40]

## CONCLUSÕES (RECOMENDAÇÕES)

1. Como forma de boa prática clínica, perante a suspeita de uma PCNP, deve ser realizado um diagnóstico o mais seguro possível, com a realização de uma história clínica adequada, que permita identificar as características semiológicas da crise e sua eventual classificação, bem como procurar esclarecer a existência de crises prévias (Nível U)
2. Na avaliação do doente devem-se pesquisar factores de risco para recorrência de crises: identificar antecedentes de crises não diagnosticadas, identificar a etiologia das crises, evidenciar a coexistência de défice neurológico, e a existência de alterações epiletiformes no EEG. Para isso é necessário uma história clínica adequada acrescida do EEG (Nível B).
3. Os autores consideram que a utilização de modalidades mais complexas de EEG, como sendo o vídeo-EEG, pode facilitar uma melhor avaliação do doente (nível U)
4. A realização de Ressonância Magnética pode ser útil na orientação de alguns doentes (Nível B).
5. A terapêutica antiepilética após a primeira crise antecipa a remissão das crises, mas os resultados a longo prazo não são alterados (Nível A).
6. A PCNP isolada não deve ser tratada se houver um baixo risco de recorrência (Nível B).
7. Nas situações de médio e alto risco (crises sintomáticas tardias, eventuais antecedentes pessoais de crises não diagnosticadas previamente, existência de défice neurológico associado e alterações epiletiformes no EEG) deve ser proposto tratamento antiepilético (Nível B).
8. Como forma de boa prática clínica deve ser considerada a vontade do doente acerca do início de terapêutica antiepilética e este deve ser esclarecido acerca de risco de recorrência de crises e suas complicações, bem como dos riscos/benefícios da terapêutica antiepilética (nível U).
9. O tratamento antiepilético deve ser iniciado em monoterapia (Nível B)
10. Existe evidência quer para iniciar a terapêutica com FAEs de primeira quer de segunda geração (Nível A).

**BIBLIOGRAFIA**

1. *Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy.* Epilepsia, 1993. **34**(4): p. 592-6.
2. Fisher, R.S., et al., *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).* Epilepsia, 2005. **46**(4): p. 470-2.
3. Fisher, R.S. and I. Leppik, *Debate: When does a seizure imply epilepsy?* Epilepsia, 2008. **49 Suppl 9**: p. 7-12.
4. Beghi, E., et al., *Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).* Epilepsia, 2005. **46**(10): p. 1698-9; author reply 1701-2.
5. Marson, A.G., et al., *A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial.* Health Technol Assess, 2007. **11**(37): p. iii-iv, ix-x, 1-134.
6. Hauser, W.A., J.F. Annegers, and L.T. Kurland, *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984.* Epilepsia, 1993. **34**(3): p. 453-68.
7. Wiebe, S., J.F. Tellez-Zenteno, and M. Shapiro, *An evidence-based approach to the first seizure.* Epilepsia, 2008. **49 Suppl 1**: p. 50-7.
8. Martiniskova, Z., et al., *Solitary epileptic seizures in the clinical practice. Part I: etiological factors responsible for their occurrence.* Neuro Endocrinol Lett, 2009. **30**(4): p. 482-6.
9. Beghi, E., et al., *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure.* Epilepsia, 2010. **51**(4): p. 671-5.
10. Hesdorffer, D.C., et al., *Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure.* Epilepsia, 2009. **50**(5): p. 1102-8.
11. Getchius, T.S., et al., *AAN guidelines: a benefit to the neurologist.* Neurology, 2010. **75**(13): p. 1126-7.

12. Beghi, E., *Treating epilepsy across its different stages*. Ther Adv Neurol Disord, 2010. **3**(2): p. 85-92.
13. *Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group)*. Neurology, 1993. **43**(3 Pt 1): p. 478-83.
14. Chandramoulesswaran, V., et al., *Patients' preferences towards antiepileptic drug therapy following first attack of seizure*. Neurol India, 2006. **54**(4): p. 387-9.
15. Seneviratne, U., *Management of the first seizure: an evidence based approach*. Postgrad Med J, 2009. **85**(1010): p. 667-73.
16. Perucca, E., *The treatment of the first seizure: the risks*. Epilepsia, 2008. **49 Suppl 1**: p. 29-34.
17. Wiebe, S., *An evidence based approach to the first unprovoked seizure*. Can J Neurol Sci, 2002. **29**(2): p. 120-4.
18. Haut, S.R. and S. Shinnar, *Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure*. Semin Neurol, 2008. **28**(3): p. 289-96.
19. Krumholz, A., et al., *Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society*. Neurology, 2007. **69**(21): p. 1996-2007.
20. Nicole-Carvalho, V. and A.M. Henriques-Souza, *[Management of the first convulsive seizure]*. J Pediatr (Rio J), 2002. **78 Suppl 1**: p. S14-8.
21. Serrano-Castro, P.J., et al., *[Consensus clinical practice guidelines of the Sociedad Andaluza de Epilepsia for the diagnosis and treatment of patients with their first epileptic seizure in emergencies]*. Rev Neurol, 2009. **48**(1): p. 39-50.
22. Jagoda, A. and K. Gupta, *The emergency department evaluation of the adult patient who presents with a first-time seizure*. Emerg Med Clin North Am, 2011. **29**(1): p. 41-9.
23. Serrano-Castro, P.J., et al., *[The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: I. Criteria for starting and discontinuing and the pharmacological bases of antiepileptic treatment]*. Rev Neurol, 2005. **40**(9): p. 563-71.
24. Beghi E, G.L., Marson AG, Monticelli ML, Rizzo A, Tonini CM, *Treatment for first epileptic seizure*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008(2).

25. Serrano-Castro, P.J., et al., *[The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: III. Antiepileptic therapy in special situations]*. Rev Neurol, 2005. **40**(11): p. 683-95.
26. Shinnar, S., et al., *Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood*. Neurology, 1993. **43**(4): p. 701-6.
27. Berg, A.T. and S. Shinnar, *The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review*. Neurology, 1991. **41**(7): p. 965-72.
28. Marson, A., et al., *Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **365**(9476): p. 2007-13.
29. Stroink, H., 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**(5): p. 595-600.
30. Berg, A.T., *Risk of recurrence after a first unprovoked seizure*. Epilepsia, 2008. **49 Suppl 1**: p. 13-8.
31. Kim, L.G., 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**(4): p. 317-22.
32. Ben-Menachem, E., *Treatment of new onset seizures: predicting long-term outcome*. Epilepsy Curr, 2006. **6**(6): p. 184-5.
33. Bonnett, L.J., et al., *Risk of recurrence after a first seizure and implications for driving: further analysis of the Multicentre study of early Epilepsy and Single Seizures*. BMJ, 2010. **341**: p. c6477.
34. Stokes T, S.E., Juarez-Garcia A, Camosso-Stefinovic J, Baker R, *Clinical Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care*, 2004, Royal College of General Practitioners: London.
35. Dchmidt D, B.S., *Starting, choosing, monitoring and stopping AEDs in epilepsy*, in *Evidence-based management of epilepsy*, S. SC, Editor 2011, tfm Publishing Limited.
36. Harden, C.L., et al., *Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2007. **69**(18): p. 1772-80.

37. Hirtz, D., et al., *Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. *Neurology*, 2003. **60**(2): p. 166-75.
38. Sanchez-Alvarez, J.C., et al., *[The Andalusia Epilepsy Society's Guide to Epilepsy Therapy 2005: II. Chronic therapy with antiepileptic drugs in adults and in children]*. *Rev Neurol*, 2005. **40**(10): p. 619-25.
39. Shorvon, S.D. and E.H. Reynolds, *Reduction in polypharmacy for epilepsy*. *Br Med J*, 1979. **2**(6197): p. 1023-5.
40. Glauser, T., et al., *ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes*. *Epilepsia*, 2006. **47**(7): p. 1094-120.