



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Sumário das Evidências e Recomendação para Indicação de  
PET com 18-F flurodeoxiglicose (FDG-PET) na Epilepsia.

**Porto Alegre, março de 2019.**

**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Título:** Sumário das Evidências e Recomendação para a indicação de FDG-PET na Epilepsia.

**Revisores e Consultores:** Dra. Roberta P. Lunkes, Dr. Vítor M. Martins, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dra. Mariana Dagnino Araujo

**Data da Revisão:** Março de 2019.

**Síntese da Recomendação:**

**Objetivo:** Avaliar as indicações de realização da tomografia por emissão de pósitrons com 18-F flúorodeoxiglicose (FDG-PET) na avaliação de pacientes com epilepsia.

**Introdução:**

Epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas não-provocadas recorrentes. Cerca de 70% das epilepsias podem ser controladas com medicação. Entretanto, a resistência ao tratamento medicamentoso é mais frequente em síndromes epiléticas específicas, como é o caso da epilepsia do lobo temporal (ELT) associada à esclerose mesial temporal (EMT), em que a refratariedade pode chegar a 80%. Em contrapartida, o tratamento cirúrgico para este subtipo de epilepsia pode obter remissão das crises em até 90% dos casos. O objetivo da avaliação cirúrgica é identificar a zona epileptogênica e determinar a possibilidade de sua ressecção completa e segura, evitando complicações operatórias, em especial lesão de zona cortical eloquente. A indicação cirúrgica geralmente é feita a partir da concordância entre a semiologia das crises, os achados de eletroencefalograma (EEG) ictal e interictal e de ressonância magnética (RM) estrutural. Quando os resultados desses exames são inconclusivos ou contraditórios, são necessários métodos adicionais, como magnetoencefalografia, tomografia por emissão de pósitrons (PET - "positron emission tomography"), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT - "single photon emission computed tomography"), testagem neuropsicológica, RM funcional e eletroencefalograma invasivo (EEGi). O EEGi é considerado o padrão-ouro, porém é um exame invasivo e com custo elevado.

O PET com 18-F fluorodeoxiglicose (FDG-PET) mostra a distribuição da captação de glicose pelo cérebro, fornecendo uma imagem do metabolismo cerebral. É tipicamente realizado no estado interictal, com o objetivo de detectar áreas focais de metabolismo diminuído que presumivelmente refletem distúrbios funcionais focais da atividade cerebral associados com tecido epileptogênico. Exames ictais são difíceis de obter, exceto nos raros casos de epilepsia parcial contínua.

A sensibilidade do FDG-PET na detecção de hipometabolismo relativo de lobo temporal na ELT mesial é de 80 a 90%. A maioria dos pacientes nesses estudos apresentava EMT na RM, mas a literatura mostra que o FDG-PET também pode ser útil na lateralização do lobo temporal epileptogênico em casos com RM

negativa, com um rendimento de 45 a 90%. O FDG-PET com hipometabolismo unilateral de lobo temporal mostrou-se preditor do sucesso da cirurgia da epilepsia no controle de crises, independentemente dos achados na RM estrutural. O uso do FDG-PET na epilepsia extratemporal (EET) foi menos estudado e parece ter menor sensibilidade na maioria dos casos, com exceção dos pacientes com displasia cortical, com estudos mostrando sensibilidade entre 60 e 92%.

**Sumário das evidências:**

▪ Desfechos primordiais:

Nenhum estudo avaliou mortalidade ou qualidade de vida como desfecho.

Não foram descritos efeitos adversos relacionados ao exame nos estudos.

▪ Desfechos secundários:

- Localização do foco de epilepsia: O FDG-PET foi capaz de detectar o foco epileptogênico (FE) com sensibilidade acima de 50% (grande variação entre os estudos) nos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso candidatos ao tratamento cirúrgico, com melhores resultados na ELT. Achados baseados em 3 revisões sistemáticas de estudos de coorte, 2 estudos prospectivos e 5 estudos retrospectivos.

Os achados do FDG-PET auxiliaram na tomada de decisão da indicação cirúrgica, desfecho avaliado em dois estudos retrospectivos e uma coorte prospectiva.

- Prognóstico pós-operatório: O achado de hipometabolismo unilateral no FDG-PET se correlacionou com desfecho positivo após a cirurgia da epilepsia em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Achados baseados em 1 metanálise de estudos de coorte, 3 revisões sistemáticas e 2 coortes prospectivas.

Os pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso submetidos a cirurgia da epilepsia que apresentavam FDG-PET com achados positivos e RM normal ou inconclusiva apresentaram a mesma proporção de boa evolução no pós-operatório. Achado baseado em 7 estudos retrospectivos.

**Recomendações:**

- 1. O PET com 18-F flúorodeoxiglicose é um método diagnóstico sensível nos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso em avaliação para tratamento cirúrgico. Sua acurácia parece ser maior na avaliação da epilepsia de lobo temporal.** (Grau de Recomendação B).
- 2. O PET com 18-F flúorodeoxiglicose pode auxiliar particularmente na tomada de decisão sobre a indicação cirúrgica nos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso e com achados normais ou inconclusivos na ressonância magnética.** (Grau de Recomendação C).
- 3. O FDG-PET positivo está associado a bom prognóstico pós-operatório nos pacientes com epilepsia refratária submetidos ao tratamento cirúrgico.** (Grau de Recomendação B).

### **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dra. Roberta P.Lunkes

Dr. Vítor M. Martins

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor:

Dra. Mariana Dagnino Araujo

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

### **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
  - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

#### Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

#### Graus de Recomendação

- |          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas |
| <b>B</b> | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados    |
| <b>C</b> | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.              |

## 1. Condição Clínica e do Produto

Epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por crises epilépticas não-provocadas recorrentes. Cerca de 70% das epilepsias podem ser controladas com medicação. Entretanto, a resistência ao tratamento medicamentoso é mais frequente em síndromes epilépticas específicas, como é o caso da epilepsia do lobo temporal (ELT) associada à esclerose mesial temporal (EMT), na qual a refratariedade pode chegar a 80%. Em contrapartida, o tratamento cirúrgico para este subtipo de epilepsia pode obter remissão das crises em até 90% dos casos. O objetivo da avaliação cirúrgica é identificar a zona epileptogênica e determinar a possibilidade de sua ressecção completa e segura, evitando complicações operatórias, em especial lesão de zona cortical eloquente. A indicação cirúrgica geralmente é feita a partir da concordância entre a semiologia das crises, os achados de eletroencefalograma (EEG) ictal e interictal e de ressonância magnética (RM) estrutural. Quando os resultados desses exames são inconclusivos ou contraditórios, são necessários métodos adicionais, como magnetoencefalografia, tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês "positron emission tomography"), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, do inglês "single photon emission computed tomography"), testagem neuropsicológica, RM funcional e eletroencefalograma invasivo (EEGi). O EEGi é considerado o padrão-ouro, porém é um exame invasivo e com custo elevado.

O PET com 18-F fluorodeoxiglicose (FDG-PET) mostra a distribuição da captação de glicose pelo cérebro, fornecendo uma imagem do metabolismo cerebral. É tipicamente realizado no estado interictal, com o objetivo de detectar áreas focais de metabolismo diminuído que presumivelmente refletem distúrbios funcionais focais da atividade cerebral associados com tecido epileptogênico. Exames ictais são difíceis de obter, exceto nos raros casos de epilepsia parcial contínua.

A sensibilidade do FDG-PET na detecção de hipometabolismo relativo de lobo temporal na ELT mesial é de 80 a 90%. A maioria dos pacientes nesses estudos apresentava EMT na RM, mas a literatura mostra que o FDG-PET também pode ser útil na lateralização do lobo temporal epileptogênico em casos com RM negativa, com um rendimento de 45 a 90%. O FDG-PET com hipometabolismo unilateral de lobo temporal mostrou-se preditor do sucesso da cirurgia da epilepsia no controle de crises, independentemente dos achados na RM estrutural. O uso do FDG-PET na epilepsia extratemporal (EET) foi menos estudado e parece ter menor sensibilidade na maioria dos casos - com exceção dos pacientes com displasia cortical, para a qual identificou-se sensibilidade entre 60 e 92%.

## 2. Objetivo da Recomendação

Avaliar as indicações de realização da tomografia por emissão de pósitrons com 18-F fluorodeoxiglicose (FDG-PET) na avaliação de pacientes com epilepsia.

## 3. Resultados

3.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

3.1.1 NICE (NHS - Inglaterra): **Clinical Commissioning Policy Statement: Positron Emission Tomography - Computed Tomography (PET-CT) Guidelines (all ages)**, publicado em julho de 2018. Aplicações neurológicas: avaliação pré-cirúrgica de crises parciais complexas (típicas de ELT) refratárias ao tratamento clínico e que tenham RM normal, equívoca ou conflitante com a localização do EEG.

3.1.2 CADTH (*Health Technology Assessment - Governo Federal do Canadá*): **Positron Emission Tomography for Epilepsy: Clinical Effectiveness and Guidelines**, publicado em junho de 2010.

A informação limitada que foi identificada não permite apoiar o uso do PET sozinho na avaliação da epilepsia antes de cirurgia e não indicou associação significativa do PET com desfechos favoráveis após a cirurgia. Avaliadas em conjunto, a evidência de estudos não controlados mostrou que o PET pode ser uma ferramenta para avaliação pré-operatória da cirurgia de epilepsia e que o seu uso em conjunto com outras modalidades de imagem pode ser válido, aumentando a chance de localização da zona epileptogênica e predizendo desfechos cirúrgicos favoráveis, especialmente quando os resultados de RM

ou EEG são normais. A baixa qualidade da evidência deve ser levada em consideração na tomada de decisão.

### 3.1.3 Outros guidelines:

***American College of Radiology - Appropriateness Criteria*** (Estados Unidos), publicado em 2014.

#### **Adultos:**

- Epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Candidato cirúrgico ou planejamento cirúrgico. FDG-PET: usualmente apropriado. Classificação 7/8.
- Crise convulsiva de início recente. Não relacionada ao trauma. Relacionada a drogas ou álcool. FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 2/8.
- Crise convulsiva de início recente. Não relacionada ao trauma. FDG-PET: pode ser apropriado. Classificação 4/8.
- Crise convulsiva de início recente. Não relacionada ao trauma. Com déficit focal. FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 3/8.
- Crise convulsiva de início recente. Pós-trauma agudo. FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 2/8.
- Crise convulsiva de início recente. Pós-trauma subagudo ou crônico. FDG-PET: pode ser apropriado. Classificação 5/8.

#### **Crianças:**

- Crises neonatais. FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 1/8.
- Crises febris simples. FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 1/8.
- Crises febris complexas. FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 1/8.
- Crises pós-traumáticas. FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 1/8.
- Crises parciais. FDG-PET: pode ser apropriado. Classificação 5/8.
- Primeira crise generalizada (neurologicamente normal). FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 1/8.
- Crises generalizadas (neurologicamente anormal). FDG-PET: usualmente não apropriado. Classificação 2/8.
- Crises intratáveis ou refratárias. FDG-PET: pode ser apropriado. Classificação 6/8.

***Royal College of Radiologists & Royal College of Physicians - Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom*** (Reino Unido), publicado em 2016.

Aplicações não oncológicas - Neurológicas: Avaliação pré-cirúrgica de crises parciais complexas refratárias ao tratamento medicamentoso quando a RM é normal, equívoca ou conflitante com a localização do EEG.

***Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) - PET Recommendation Report 13: The Utility of Positron Emission Tomography in Epilepsy*** (Canadá), publicado em 2015.

FDG PET é recomendado para a avaliação pré-cirúrgica de pacientes adultos e pediátricos com epilepsia parcial ou focal refratária ao tratamento medicamentoso no contexto de um programa de cirurgia da epilepsia compreensivo inserido em um Centro Regional de Cirurgia da Epilepsia de Excelência.

As evidências não são suficientes para recomendar contra ou a favor do uso de FDG-PET na detecção de malformações corticais em pacientes com espasmos infantis intratáveis quando a RM ou tomografia não demonstram anormalidades estruturais.

As evidências não são suficientes para recomendar contra ou a favor do uso de FDG-PET simultâneo com RM na avaliação pré-operatória de pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.

***Sociedad Española de Neurología - Guía oficial de práctica clínica en epilepsia*** (Espanha, 2012).

Recomendações - Estudos de Neuroimagem: Os Estudos de SPECT e PET devem ser utilizados em pacientes com epilepsia refratária quando os estudos de neuroimagem estrutural não sejam conclusivos, e antes da realização de registros invasivos. Grau de recomendação: C.

### Indicações do FDG-PET em epilepsia:

- Epilepsia não lesional (RM normal).
- Epilepsia multifocal no EEG, na qual o FDG-PET pode guiar a colocação dos eletrodos do EEGi ou contraindicar o tratamento cirúrgico.
- Candidatos a hemisferectomia por lesões cerebrais extensas, para assegurar a integridade do hemisfério contralateral.
- Provável utilidade em outras síndromes epilépticas:
  - Espasmos infantis.
  - Sturge-Weber.
  - Lennox-Gastaut.
  - Encefalite de Rasmussen.

### 3.2 Resultados da busca da literatura:

#### ▪ Metanálises e Revisões Sistemáticas

<p>Jones, AL JAMA Neurology, 2016</p>	<p>- Revisão sistemática do uso de estudos de neuroimagem (RM, SPECT e PET) para seleção cirúrgica de pacientes com ELT resistente ao tratamento medicamentoso - 27 estudos publicados até 2014 - 11 estudos avaliando PET: 1 prospectivo, 10 retrospectivos (2 multicêntricos)</p>	<p>- 2 estudos mostraram que PET+ em pacientes com RM- é indicador de prognóstico cirúrgico favorável (outros 4 não foram significativos). - 2 estudos indicaram desfechos cirúrgicos semelhantes entre pacientes com RM- e PET+ e aqueles com EMT na RM. - Áreas maiores de hipometabolismo focal no PET correlacionaram-se com melhor prognóstico cirúrgico em um estudo. - Hipometabolismo extratemporal foi preditor de pior prognóstico em um estudo.</p>
<p>Burneo, JG Can J Neurol Sci, 2015</p>	<p>- Revisão sistemática - Acurácia diagnóstica e utilidade clínica do PET na avaliação pré-cirúrgica de pacientes adultos e pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso - Estudos publicados até 2013: 37 retrospectivos e 3 prospectivos.</p>	<p>Acurácia diagnóstica: - Concordância na localização do FE entre PET e EEGi: 71% (8 estudos, ELT e EET; adultos 56-90%, crianças 21-86%). - VPP do PET para tratamento cirúrgico: 68% - Hipometabolismo no PET foi preditor significativo de desfecho cirúrgico em análise multivariada (p = 0.02) - Localização do FE pelo PET x desfecho cirúrgico favorável (Engel I-III, 13 estudos): ELT 86% (71-89%); EET 50% (36-66%) - Uso do PET em adição a RM + EEG aumentou sensibilidade para desfechos favoráveis em 8-23% - Utilidade clínica: o uso do PET alterou condutas (indicação e escolha de posicionamento de EEGi, decisão cirúrgica) em 53-71% dos casos. - Espasmos infantis: PET identificou FE em 95% dos casos antes considerados criptogênicos</p>

<p>Burch J</p> <p>Health Technology Assessment 2012</p>	<p>- Revisão sistemática e modelo de decisão analítica: avaliação de efetividade clínica, acurácia diagnóstica e custo-efetividade dos estudos de neuroimagem para localização do FE na epilepsia refratária em avaliação para cirurgia.</p> <p>- Estudos de revisão sistemática prévia (HTA 2006) e novos estudos de 2003 a 2010</p> <p>- PET: 9 estudos</p>	<p>✓ Estudos de acurácia diagnóstica: PET identificou corretamente o FE em 51 a 85% dos casos.</p> <p>✓ Razão de verossimilhança para decisão cirúrgica (3 estudos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- concordante 1,18-3,30</li> <li>- sem localização 0,35-0,90</li> <li>- parcialmente concordante 0,83-1,29</li> <li>- discordante 0,07-0,50</li> </ul> <p>✓ Apenas um estudo (Knowlton 2008) reportou adequadamente estimativas de desfechos de acurácia diagnóstica do PET: S 59%, E 79%</p> <p>✓ Estudos de previsão de desfecho: heterogeneidade entre os estudos, potenciais vieses metodológicos e amostras pequenas impossibilitaram conclusões.</p> <p>✓ Estudos de decisão: apenas um estudo (Uijl 2007) preencheu os critérios da revisão. A decisão contra ou a favor da cirurgia foi influenciada pelo resultado do FDG-PET em 71% dos casos.</p> <p>✓ De todos os estudos de neuroimagem revisados, o FDG-PET foi o único adequadamente avaliado em um estudo de custo-efetividade (O'Brien 2008). O FDG-PET foi custo-efetivo na avaliação de pacientes em que havia incerteza sobre elegibilidade para tratamento cirúrgico após EEG/RM iniciais.</p>
<p>Willmann, G</p> <p>Seizure, 2007</p>	<p>- Metanálise de 1992 a 2006</p> <p>- 46 estudos que avaliaram o uso de PET na avaliação pré-operatória de cirurgia da epilepsia por ELT</p> <p>- todos os pacientes foram submetidos a cirurgia</p>	<p>- As análises foram complicadas pelas diferenças significativas nos desenhos dos estudos e a frequente falta de dados precisos dos pacientes.</p> <p>- Valor preditivo positivo para desfecho positivo após a cirurgia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hipometabolismo ipsilateral no PET e no método de escolha: 86,37%</li> <li>✓ Pacientes que necessitaram EEGi: 74,8%</li> <li>✓ Pacientes com RM normal: 80,03%</li> <li>✓ Pacientes com EEG normal: 72,94%</li> </ul> <p>- Em 153 pacientes que tiveram seguimento superior a 12 meses o PET se correlacionou bem com outros testes diagnósticos não-invasivos, mas nenhum dos OR foi significativo.</p>
<p>Whiting P</p> <p>Health Technology Assessment 2006</p>	<p>- Revisão sistemática de efetividade e custo-efetividade dos estudos de neuroimagem (RM, SPECT, PET) para</p>	<p>- Análise limitada por considerável heterogeneidade entre os estudos.</p> <p>✓ O PET identificou completa e corretamente o FE em 29 a 92% dos casos.</p>



	<p>localização do FE na epilepsia refratária em avaliação para cirurgia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1966 a 2003</li> <li>- PET: 19 estudos (26 avaliações)</li> <li>- 5 avaliaram a acurácia do PET na lateralização do FE em pacientes com ELT</li> <li>- 14 avaliaram a localização do FE</li> <li>- 9 restritos a pacientes com ELT</li> <li>- 9 incluíram pacientes com ELT e EET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Os 3 estudos com &lt;50% de identificação correta incluíram tanto pacientes com ELT como EET.</li> <li>✓ Um estudo restrito a crianças teve 87% de sucesso na localização do FE.</li> <li>✓ Os estudos restritos a pacientes sem anormalidades estruturais em neuroimagem prévia encontraram taxa de localização correta do FE entre 56 e 88%.</li> <li>✓ Em 0 a 56% dos casos houve falha em localizar algum FE (os únicos 3 estudos com &gt;25% de falha incluíram também EET).</li> <li>✓ Em 2 estudos, todos os pacientes tiveram algum FE localizado pelo FDG-PET, apesar da localização ter sido parcial ou incorreta em alguns deles.</li> <li>✓ Dos estudos que avaliaram localização parcial do FE, sua frequência foi de 0 a 62% (a maioria &lt;25%).</li> <li>✓ A localização incorreta do FE foi reportada em 9 estudos e variou entre 3 e 25% (&lt;5% em 4 estudos)</li> </ul>
<p>Casse, R</p> <p>Molecular Imaging and Biology, 2002</p>	<p>- Revisão sistemática desde 1994</p>	<p>- ELT mesial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sensibilidade: FDG-PET 86% vs 76% da RM</li> <li>✓ 86% dos pacientes com hipometabolismo unilateral no lobo temporal operado apresentaram bom desfecho (classe I e II)</li> <li>✓ 82% dos pacientes com RM normal e com hipometabolismo unilateral no lobo temporal operado apresentaram bom desfecho (classe I e II)</li> </ul> <p>- EET:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sensibilidade: FDG-PET 67% vs 47% da RM</li> </ul>

▪ Estudos não randomizados

<p>Chassoux, F</p> <p>Neurology, 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coorte prospectiva</li> <li>- 114 pacientes com ELT e EMT unilateral refratários ao tratamento farmacológico que realizaram FDG-PET</li> <li>- 100 pacientes foram submetidos a cirurgia de epilepsia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- seguimento médio &gt; 6 anos</li> <li>- 85% atingiram desfecho classe I</li> <li>- Desfecho classe IA foi associado a hipometabolismo temporal anteromesial focal</li> <li>- Desfecho não-classe IA foi associado a alterações metabólicas extratemporais</li> <li>- Estes achados foram concordantes com os achados eletroclínicos mas eram independentes de anormalidades estruturais detectadas na RM</li> </ul>
<p>Halac, G</p> <p>Seizure, 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo retrospectivo</li> <li>- 71 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso submetidos a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Displasia cortical focal tipo I: 79% tinham FDG-PET +</li> <li>- Displasia cortical focal tipo II: 71% tinham FDG-PET +</li> </ul>

	cirurgia da epilepsia com displasia cortical focal na histologia	- Pacientes com FDG-PETs + tinham início das convulsões em idade mais precoce (p=0,032)
Traub-Weidinger, T JNS Pediatrics, 2016	- Coorte prospectiva - 35 pacientes com idade $\leq$ 18 anos, com epilepsia hemisférica refratária ao tratamento medicamentoso, que realizaram FDG-PET antes da cirurgia da epilepsia	- idade média: 5 anos - seguimento médio: 39,4 meses - nenhum FDG-PET normal - 91,4% ficaram sem convulsões após a cirurgia ✓ 100% no grupo FDG-PET com hipometabolismo unilateral e 75% com hipometabolismo bilateral ✓ 100% no grupo com PET e RM com achados unilaterais. ✓ 100% no grupo com PET unilateral e RM bilateral ✓ 87,5% no grupo PET bilateral e RM unilateral
Capraz, IY Seizure, 2015	- Estudo retrospectivo - 141 pacientes com ELT que foram submetidos a lobectomia temporal anterior	- 24 pacientes com hipometabolismo temporal unilateral no FDG-PET e RM normal - 117 pacientes com hipometabolismo temporal unilateral no FDG-PET e RM com EMT - Desfechos cirúrgicos classe I (livre de convulsões incapacitantes) após 2 anos: 79,2% vs 82% p 0,748
Menon, RN Epilepsy & Behavior, 2015	- Estudo retrospectivo - 117 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso que fizeram FDG-PET	- 64 pacientes tinham RM normal - 53 pacientes tinham RM alterada - O FDG-PET contribuiu para a decisão de realização da cirurgia em 85,4% dos pacientes com ELT e em 33,3% dos pacientes com EET parcial - Valor preditivo positivo do FDG-PET: ✓ ELT: 80,4% ✓ EET parcial: 64% ✓ geral: 74,7% - Valor preditivo negativo do FDG-PET: ✓ ELT: 33,3% ✓ EET parcial: 81,8% ✓ geral: 78,4%
Feng, R Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2014	- Coorte retrospectiva - 60 pacientes com ELT: 41 com RM positiva e 19 com RM negativa e FDG-PET positivo - todos os pacientes foram submetidos a lobectomia temporal anterior padrão	- seguimento médio 4 anos - Desfechos cirúrgicos ✓ Classe I: 68,4% vs 68,3% ✓ Classe I + II: 84,2% vs 80,5%
Rhatore, C	- Coorte prospectiva - 194 pacientes adultos com epilepsia focal refratária ao	- 158 pacientes com RM normal, 12 com anormalidades sutis na RM, 24 com achados discordantes entre EEG e RM

<p>Epilepsy Research, 2014</p>	<p>tratamento medicamentoso, com achados discordantes entre o EEG e a RM, ou RM negativa e candidatos a cirurgia foram submetidos a FDG-PET</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FDG-PET: normal em 37%, hipometabolismo unifocal em 50,5% e hipometabolismo bilateral em 12%</li> <li>- FDG-PET anormal: 67% na epilepsia temporal lateral (ETL), 52% na epilepsia do lobo frontal, 61% na EET</li> <li>- FDG-PET foi útil em 53% dos pacientes - 63% na epilepsia temporal lateral, 38% na epilepsia do lobo frontal, 50% na EET</li> <li>- 12 pacientes com FDG-PET positivo foram encaminhados diretamente para cirurgia, sem EEi, todos no grupo ETL</li> <li>- Hipometabolismo focal no FDG-PET aumentou a chance de ser selecionado para cirurgia ou para EEGi OR 5,1 IC 2,8-9,4 p &lt; 0,0001</li> </ul>
<p>van't Klooster, MA  Epilepsy Research, 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo retrospectivo</li> <li>- 41 pacientes com epilepsia focal refratária submetidos a FDG-PET e eletrocorticografia subdural crônica antes da cirurgia da epilepsia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- eletrocorticografia subdural crônica resultou em cirurgia em 37 pacientes</li> <li>- a reanálise do FDG-PET por dois especialistas juntos e cegados para o seu primeiro relatório: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ identificou o FE - S 62%, E 93%, A 89%</li> <li>✓ prognóstico bom após a cirurgia S69%, E 93%, A 91%</li> </ul> </li> </ul>
<p>Yang, PF  Epilepsy &amp; Behavior, 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo retrospectivo, caso-controle</li> <li>- 28 pacientes <math>\geq</math> 13 anos com ELT refratárias ao tratamento medicamentoso, que foram submetidas a cirurgia da epilepsia, com FDG-PET com hipometabolismo ipsilateral ao lado operado e RM negativa pré-operatórias</li> <li>- 85 pacientes com EMT na RM foram utilizados como controles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- após 2 anos de seguimento: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ grupo PET+ RM -: classe I 75% vs 75,9% no grupo EMT</li> </ul> </li> <li>- após 5 anos de seguimento: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ grupo PET+ RM -: classe I 71,4% vs 73,6% no grupo EMT</li> </ul> </li> </ul>
<p>Gok, B  Neuroradiology, 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo retrospectivo</li> <li>- 98 pacientes com ELT refratárias ao tratamento medicamentoso submetidos a cirurgia da epilepsia com pelo menos 1 ano de seguimento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FDG-PET localizou o FE em 95% dos pacientes com RM positiva</li> <li>- FDG-PET localizou o FE em 69% dos pacientes com RM equívoca</li> <li>- FDG-PET localizou o FE em 84% dos pacientes com RM negativa</li> <li>- não houve diferença no desfecho cirúrgico entre os grupos de achados na RM, classe I em 86%/86%/84%</li> <li>- os pacientes com FDG-PET positivo unilateral apresentaram 96% de desfecho classe I e II (achado estatisticamente significativo quando comparado com o FDG-PET não unilateral, com p= 0,01)</li> </ul>

LoPinto-Khoury, C Epilepsia, 2012	- Estudo retrospectivo - 193 pacientes com ELT que foram submetidos a lobectomia temporal anterior	- 46 pacientes FDG-PET +/- RM - - 177 pacientes RM + - seguimento médio 5,4 anos - Desfecho classe I em 2 anos: 76% VS 71% p 0,68 - Desfecho classe I em 5 anos: 75% VS 78% p 0,78
Chassoux, F Epilepsia, 2012	- Estudo retrospectivo - 62 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso submetidos a cirurgia da epilepsia com displasia cortical focal tipo II na histologia	- A correta localização foi identificada no FDG-PET em 84% dos casos RM negativa - No grupo RM positiva, o FDG-PET foi positivo em 75% dos casos, sendo considerado que contribuiu para a delimitação da displasia cortical focal tipo II em 65% dos casos
Knowlton, RC Ann Neurol, 2008	- Coorte prospectiva - 51 pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso candidatos a cirurgia da epilepsia que realizaram FDG-PET e RM	- o FDG-PET localizou a ELT mesial em 65% - o FDG-PET localizou a ELT em 63% - o FDG-PET localizou a EET em 19% - FDG-PET vs RM para desfecho classe I: ✓ Sensibilidade 59% vs 56% ✓ Especificidade 79% vs 79% ✓ VPP 83% vs 82% - FDG-Pet+RM para desfecho classe I: ✓ Sensibilidade 25% ✓ Especificidade 95% ✓ VPP 89% - FDG-PET + teve valor preditivo independente para desfecho livre de convulsão OR 7,01 (IC 1,68–30,21) p < 0,01
Vinton, AB Brain, 2007	- Estudo retrospectivo - 26 pacientes com ELT refratária ao tratamento medicamentoso que foram submetidos a lobectomia temporal anterior com FDG-PET mostrando hipometabolismo focal	- Seguimento médio: 4,5 anos - Pacientes com desfecho bom tinham maior proporção de volume de hipometabolismo ressecado quando comparados aos de desfecho ruim (24% vs 11,7% p=0,02) - Análise multivariada demonstrou que a extensão da ressecção do hipometabolismo se correlacionou com desfecho (p=0,03) independente da presença de esclerose hipocampal e do volume total de cérebro com hipometabolismo
Uijl, SG Epilepsia, 2007	- Estudo retrospectivo - 469 pacientes com ELT refratária ao tratamento medicamentoso candidatos a lobectomia temporal - 302 pacientes foram submetidos a cirurgia da epilepsia	- seguimento médio 4,2 anos - 110 pacientes fizeram FDG-PET - em 71% (78) dos casos os achados do FDG-PET indicaram a cirurgia - o FDG-PET foi mais útil quando a RM era normal (p<0,0001) e quando os resultados da EEG não eram consistentes com achados da RM (p<0,0001)
Struck AF	- Estudo retrospectivo	- seguimento médio 24 meses

Epilepsy Behav, 2011	- 124 pacientes com ELT refratária ao tratamento medicamentoso e que realizaram FDG-PET na avaliação para cirurgia da epilepsia	- 50 pacientes eram candidatos a cirurgia, 27 foram operados (>6m follow-up). - RM, FDG-PET e EEG foram preditores significativos de indicação cirúrgica ( $p<0.001$ ) com OR de 42.8, 20.4, e 6.3 respectivamente. - PET foi o único significativamente associado com desfecho pós-operatório ( $p<0.01$ ),
O'Brien TJ J Nucl Med, 2008	- Coorte retrospectiva - 176 pacientes com epilepsia focal refratária ao tratamento medicamentoso que fizeram FDG-PET como parte da avaliação para tratamento cirúrgico, além dos dois exames primários (RM e Vídeo-EEG) para avaliar sensibilidade, especificidade e custo-efetividade de algoritmos clínicos utilizando FDG-PET.	- Tratamento cirúrgico foi realizado em 63 pacientes (36,6%). - Seguimento médio pós-operatório 39,1 meses. - Controle de crises nos pacientes cirúrgicos no final do seguimento: classe I em 45 (71.4%), classe II em 1 (1.6%), classe III em 13 (20.6%) e classe IV em 4 (6.3%). - A maioria dos 39 pacientes com ambos exames primários localizatórios (RM e Vídeo-EEG) realizaram cirurgia. - Dos pacientes em que tanto a RM como o Vídeo-EEG eram não-localizatórios, nenhum foi tratado cirurgicamente. - A realização de FDG-PET mostrou ter maior impacto nos 90 pacientes em que um dos exames primários foi não-localizatório ou não-concordante. - Todas as 3 estratégias de investigação tiveram maiores reduções de custos (associada com desfechos de classe I/II) em comparação com a manutenção de tratamento medicamentoso para todos. - A estratégia incluindo PET produziu maior redução de custo em comparação com a estratégia restrita a RM e vídeo-EEG.

#### 4. Benefícios esperados

- Desfechos primordiais:

Nenhum estudo avaliou mortalidade ou qualidade de vida como desfecho.

Não foram descritos efeitos adversos relacionados ao exame nos estudos.

- Desfechos secundários:

- Localização do foco de epilepsia: O FDG-PET foi capaz de detectar o foco epileptogênico (FE) com sensibilidade acima de 50% (grande variação entre os estudos) nos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso candidatos ao tratamento cirúrgico, com melhores resultados na ELT. Achados baseados em 4 revisões sistemáticas de estudos de coorte, 2 estudos prospectivos e 5 estudos retrospectivos.

Os achados do FDG-PET auxiliaram na tomada de decisão da indicação cirúrgica, desfecho avaliado em duas revisões sistemáticas, dois estudos retrospectivos e uma coorte prospectiva.

- Prognóstico pós-operatório: O achado de hipometabolismo unilateral no FDG-PET se correlacionou com desfecho positivo após a cirurgia da epilepsia em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Achados baseados em 1 metanálise de estudos de coorte, 3 revisões sistemáticas e 2 coortes prospectivas.

Os pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso submetidos a cirurgia da epilepsia que apresentavam FDG-PET com achados positivos e RM normal ou inconclusiva apresentaram a mesma proporção de boa evolução no pós-operatório. Achado baseado em 3 revisões sistemáticas e 7 estudos retrospectivos.

## 5. Interpretações e Recomendação

**1. O PET com 18-F flurodeoxiglicose é um método diagnóstico sensível nos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso em avaliação para tratamento cirúrgico. Sua acurácia parece ser maior na avaliação da epilepsia de lobo temporal.** (Grau de Recomendação B).

**2. O PET com 18-F flurodeoxiglicose pode auxiliar particularmente na tomada de decisão sobre a indicação cirúrgica nos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso e com achados normais ou inconclusivos na ressonância magnética.** (Grau de Recomendação C).

**3. O PET com 18-F flurodeoxiglicose positivo está associado a bom prognóstico pós-operatório nos pacientes com epilepsia refratária submetidos ao tratamento cirúrgico.** (Grau de Recomendação B).

## 6. Comentário do consultor:

Epilepsia refratária é uma doença devastadora, associada a elevada morbimortalidade e prejuízo da qualidade de vida de pacientes e familiares. Incapacita indivíduos em plena idade ativa, trazendo enormes custos sociais e econômicos.

O uso do FDG-PET na seleção para tratamento cirúrgico de pacientes com epilepsias refratárias pode aumentar a elegibilidade dos pacientes para essa modalidade terapêutica, mostrou-se útil na tomada de decisões de investigação e manejo, e correlaciona-se com melhores desfechos pós-operatórios.

Os pacientes que obtêm controle adequado de crises após a cirurgia podem retomar as atividades que antes foram obrigados a abandonar, o que traz impacto positivo em diversos aspectos. Pelo menos um estudo comprovou que a estratégia de incluir FDG-PET na investigação desses pacientes é custo-efetiva.

A análise das evidências disponíveis, descritas no presente documento, permite recomendar o uso do FDG-PET especificamente em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, e que são potenciais candidatos ao tratamento cirúrgico (em torno de 20 a 30% de todas as epilepsias). Nos casos em que há concordância entre semiologia das crises, EEG e RM, a decisão cirúrgica geralmente já pode ser feita sem a necessidade de estudos funcionais como o FDG-PET. Sua maior utilidade, de acordo com as evidências apresentadas, é no perfil de pacientes com epilepsia refratária e discordância entre EEG e RM, ou com RM normal ou inconclusiva.

Na maioria dos casos de epilepsia - em que é obtido razoável controle das crises com o tratamento clínico - a avaliação clínica, o EEG e os exames de neuroimagem estrutural (preferentemente RM) são suficientes para investigação e manejo adequados. A indicação de FDG-PET na investigação desses casos não encontra embasamento na literatura, e via de regra não deve ser recomendada. O uso

do PET utilizando outros marcadores diferentes de FDG parece promissor, mas ainda é considerado experimental até o presente momento.

As técnicas combinadas, como o corregristo (registro simultâneo) de PET e RM, têm-se mostrado muito úteis em casos específicos, e parecem obter maior sensibilidade e especificidade do que o uso de cada método isoladamente ou sequencialmente. Entretanto, ainda são necessários estudos adequados que justifiquem sua indicação, para que se possa recomendar seu uso regular na investigação de pacientes com epilepsia.