

The logo for CCATES, featuring the letters 'C' and 'A' in a stylized teal font, followed by 'TES' in a white sans-serif font, all contained within a dark blue rounded rectangle.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO
PTC 12/2015**

**Eficácia, segurança e custo-efetividade
do baclofeno oral e intratecal no tratamento
da espasticidade na esclerose múltipla**

**Efficacy, safety and cost-effectiveness of
oral and intrathecal baclofen in the treatment
of multiple sclerosis spasticity**

**Eficacia, seguridad y coste-efectividad de
baclofeno oral e intratecal en el tratamiento
de espasmos en la esclerosis múltiple**

**Belo Horizonte
Dezembro - 2015**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2015. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Felipe Ferré, DSc
Programa de Pós Graduação em Saúde
Pública – FM/UFMG

Marina Amaral de Ávila Machado, DSc
Programa de Pós Graduação em Saúde
Pública – FM/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: Fraca a favor do uso do baclofeno oral e fraca a favor do uso do baclofeno intratecal

Tecnologia: Baclofeno oral, baclofeno via intratecal

Indicação: Tratamento de espasmos na esclerose múltipla

Caracterização da tecnologia: O baclofeno é um derivado do ácido gama-aminobutírico (GABA) e atua na inibição de estímulos nervosos na medula espinhal de modo a reduzir espasmos musculares. Existe nas apresentações oral na forma de comprimidos de 10mg e como implante cirúrgico de sistema contínuo de infusão intratecal ou bomba intratecal.

Pergunta: O baclofeno é uma opção eficaz, segura e custo-efetiva a ser adotada no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de espasmos na esclerose múltipla?

Busca e análise de evidências científicas: A busca por revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos referentes à esclerose múltipla e baclofeno foi conduzida nas bases Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, EMBASE e LILACS. As Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (NICE/Reino Unido), Health Technology Assessment Programme (NIHR/Reino Unido), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá), Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália). A qualidade da evidência e força da recomendação foram avaliadas com o sistema GRADE.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos oito estudos: seis RS e duas publicações de ATS. As RS não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre baclofeno e diazepam ou tiazidina, contudo, alguns estudos identificaram diferença significativa favorecendo o baclofeno em comparação com placebo. As RS incluídas recuperaram evidências de baixa ou moderada qualidade e, em grande parte, recomendaram fracamente a favor do baclofeno oral ou sem diferença estatística. Uma ATS recomendou infusão de baclofeno intratecal para pacientes com espasticidade grave e não responsivos ou tolerantes a terapia oral de baclofeno, sendo apontado como custo-efetivo. Outra ATS recomendou o uso de baclofeno oral como primeira linha de tratamento da espasticidade na esclerose múltipla.

Recomendações: Recomenda-se fracamente a favor do baclofeno oral para o tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla. No mesmo sentido, recomenda-se fracamente a favor do uso de baclofeno intratecal para pacientes com

espasticidade grave e refratários ou sem tolerância ao baclofeno oral. De acordo com os estudos encontrados não se verificou evidências que comprometam a segurança ou desabonem a utilização do baclofeno oral. A complexidade do manejo da doença e o baixo custo dessa forma farmacêutica também corroboram a recomendação do uso desta alternativa. Foi encontrada apenas uma revisão sistemática, de baixa qualidade, a qual sugeriu benefício do uso do baclofeno intratecal. A administração do medicamento intratecal pode auxiliar no manejo da espasticidade dolorosa em pacientes que não podem andar ou que perderam a funções do intestino e da bexiga. A forma farmacêutica injetável não apresenta registro no banco de dados da ANVISA. Não foi encontrado custo da implantação de bomba de infusão intratecal especificamente para o tratamento de espasticidade no SUS. Contudo, existe procedimento hospitalar na Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) para implante intratecal de bomba de infusão de fármacos para tratamento de dor crônica.

ABSTRACT

Strength of Recommendations: Weak in favor of the use of oral baclofen and weak in favor of the use of intrathecal baclofen

Technology: Oral baclofen, intrathecal baclofen

Indication: Treatment of spasms in multiple sclerosis

Characterization of the technology: The Baclofen is a derivative of gamma-aminobutyric acid (GABA) and reduce muscle spasms by inhibition of nervous stimuli in the spinal cord. Oral presentations in 10 mg tablets and surgical implant system of continuous intrathecal infusion pump are available.

Question: Baclofen is the most effective, safety and cost-effective alternative to be adopted in the Brazilian Health System (SUS) for the treatment of spasms in multiple sclerosis?

Search and analysis of scientific evidence: We searched for systematic reviews (SR) of clinical trials related to multiple sclerosis and baclofen in Medline (via Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, EMBASE and LILACS. We searched for Health Technology Assessments (HTA) in Brazilian Network for Technology Assessment (REBRATS) and the international agencies National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE / UK), Health Technology Assessment Programme (NIHR / UK), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH / Canada) Agencies y Evaluación Units Sanitary Technologies (AUnETS / Spain) and Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC / Australia). The quality of evidence and strength of recommendation were evaluated by the GRADE system.

Summary of results of selected studies: We included eight studies: six SR and two HTA. The SR demonstrated no statistically significant differences between baclofen and diazepam or tiazidine. However, some studies have reported significant difference between baclofen compared to placebo. The SR included low or intermediate quality evidence with weak recommendation in favor of baclofen. One HTA recommend intrathecal infusion of baclofen for patients with severe spasticity and not responsive or tolerant to oral baclofen therapy, considered as cost-effective. Other HTA recommend oral baclofen as first-line therapy for spasticity in multiple sclerosis.

Recommendations: We weakly recommended the use of oral baclofen for the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. Similarly, we weakly recommended the use of intrathecal baclofen for patients with severe spasticity and refractory or intolerant to oral baclofen. According to the studies found there was no evidence that compromise the security or discredit the use of oral baclofen. The complexity of managing the disease and the low cost of this pharmaceutical form also support the recommendation to use this alternative. We included only one systematic review of low quality, which suggested benefit of using intrathecal baclofen. Intrathecal administration of the medicine may assist in management of painful spasticity for patients who can not walk, or who lost their bowel and bladder functions. There is no injectable baclofen licensed in Brazil. We did not find the cost of intrathecal infusion pump implantation specifically for the treatment of spasticity in SUS. However, there is hospital procedure in National List of Actions and Health Services (RENASES) for intrathecal implantation of drug infusion pump for the treatment of chronic pain.

RESUMEN EJECUTIVO

Intensidad de recomendaciones: Débilmente a favor del uso de baclofeno oral y débilmente a favor del uso de baclofeno intratecal

Tecnología: baclofeno oral, baclofeno intratecal

Indicación: Tratamiento de espasmos en la esclerosis múltiple

Caracterización de la tecnología: Baclofen es un derivado de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y actúa sobre la inhibición de estímulos nerviosos en la médula espinal para reducir los espasmos musculares. Está disponible en presentaciones orales en comprimidos de 10 mg y como un sistema de implante quirúrgico para perfusión intratecal continua o bomba intratecal.

Pregunta: ¿El baclofeno es una opción eficaz, seguro y rentable que debe adoptarse en el Sistema Único de Salud (SUS) para el tratamiento de los espasmos en la esclerosis múltiple?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) de los ensayos clínicos relacionados con la esclerosis múltiple y el baclofeno en Medline (a través de Pubmed), Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, EMBASE e LILACS. Las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) se investigaron en la Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) y organismos internacionales National Institute for Health and Care Excellence (NICE/Reino Unido), Health Technology Assessment Programme (NIHR/Reino Unido), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá), Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Australia). La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron con el sistema GRADE.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron ocho estudios: seis RS y dos publicaciones de ATS. La RS no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el baclofeno y diazepam o tiazidina. Sin embargo, algunos estudios han identificado diferencias significativas de baclofeno en comparación con placebo. La RS incluyen pruebas de calidad baja o moderada y en gran medida que debe adoptarse de la tecnología débilmente recomendado o indican que no hay diferencia estadística. Una ATS recomienda la infusión intratecal de baclofeno para pacientes con espasticidad severa y que no responden o tolerantes a la terapia de baclofeno oral, siendo considerado como Costo efectivo. Otra ATS recomienda el uso de baclofeno oral como tratamiento de primera línea de la espasticidad en la esclerosis múltiple.

Recomendaciones: Se recomienda débilmente a favor de baclofeno oral para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. Del mismo modo, se recomienda débilmente en favor del uso de baclofeno intratecal en pacientes con espasticidad severa y refractaria o sin tolerancia al baclofeno oral. De acuerdo con los estudios encontrados no hay pruebas que comprometen la seguridad o desacrediten el uso de baclofeno oral. La complejidad de la gestión de la enfermedad y el bajo costo de esta forma farmacéutica también apoyan la recomendación de utilizar esta alternativa. Sólo se encontró una revisión sistemática de baja calidad que sugería beneficio del uso de baclofeno intratecal. La administración intratecal de medicamento puede ayudar en el tratamiento de la espasticidad dolorosa para los pacientes que no pueden caminar, o que perdieron sus funciones intestinales y de la vejiga. La forma de farmacéutica inyectable no presenta registro en Brasil. No se ha encontrado coste de implantación de la bomba de infusión intratecal específicamente para el tratamiento de la espasticidad en SUS. Sin embargo, hay procedimiento de hospital en la Lista Nacional de Acciones y Servicios de Salud (RENASES) para la implantación de la bomba de infusión intratecal de medicamentos para el tratamiento del dolor crónico.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	8
2.	PERGUNTA	9
3.	INTRODUÇÃO	10
3.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	10
3.1.1.	Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS).....	12
3.1.2.	A Espasticidade na Esclerose Múltipla.....	13
3.1.3.	Medidas da espasticidade.....	13
3.2.	Descrição das tecnologias avaliadas	14
3.3.	Descrição das alternativas terapêuticas	15
3.4.	Custo do tratamento com baclofeno.....	15
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	17
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	18
6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	19
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	20
7.1.	Baclofeno oral.....	20
7.1.1.	Descrição dos estudos.....	20
7.1.2.	Ataxia.....	22
7.1.3.	Espasticidade.....	22
7.1.4.	Força muscular.....	23
7.1.5.	Preferência do paciente.....	24
7.1.6.	Reações adversas.....	24
7.2.	Baclofeno intratecal.....	24
7.3.	Estudos de custo e custo-efetividade	24
7.4.	Recomendações de agências internacionais de ATS	25
8.	RECOMENDAÇÕES	27
9.	REFERÊNCIAS.....	29
	ANEXO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	32

1. CONTEXTO

Em 2015, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) solicitou ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do baclofeno oral e do baclofeno intratecal para o tratamento da espasticidade na esclerose múltipla em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar evidências científicas sobre eficácia, segurança e custo-efetividade do baclofeno para o tratamento de esclerose múltipla. A busca dos trabalhos e avaliação das evidências ocorreu a partir da pergunta estruturada apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes com espasticidade devido à esclerose múltipla
Intervenção	Baclofeno oral e baclofeno intratecal
Comparação	Placebo, tizanidina, diazepam
Desfechos	Espasticidade, ataxia, força muscular, reações adversas, qualidade de vida

Pergunta: O baclofeno é uma opção eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de espasmos na esclerose múltipla em comparação com a opção disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e às outras alternativas terapêuticas adotadas na prática clínica?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune e inflamatória que acomete o sistema nervoso central como resultado da desmielinização¹. São observadas neurodegeneração cortical, incluindo lesão neuronal e oligodendroglial, e atrofia cortical e os sintomas podem incluir fadiga, dificuldades de atenção e memória, vertigem e tontura, convulsões, disfunção intestinal e urinária, fraqueza, dor, aumento do tônus muscular ou espasticidade, disfunção sexual, disfagia e disartria e disfunções cognitivo-comportamentais (DE SA, AIRAS, *et al.*, 2011; KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT, 2005). A EM é classificada sob a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) como G35.

Fatores ambientais e genéticos estão associados ao desenvolvimento da EM. Dentre os ambientais, tabagismo e história de abuso de álcool são fatores de risco (JICK, LI, *et al.*, 2015), enquanto que a vitamina D é um fator de proteção e, por isso, o risco de EM está inversamente relacionado à exposição solar (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

A prevalência da EM tem aumentado ao longo das últimas décadas devido aos avanços no diagnóstico e tratamento da doença. Apesar disso, pacientes com EM ainda possuem redução na expectativa de vida de 7 a 10 anos e a mortalidade padronizada pode aumentar 3 vezes em relação a população geral (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

A incidência de EM é baixa na infância e aumenta após os 18 anos, com um pico entre 20 e 40 anos, sendo que as mulheres são afetadas cerca de 2 a 5 anos antes do que os homens (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; JICK, LI, *et al.*, 2015). Além do início precoce, a doença é mais comum em mulheres do que em homens, com uma razão de 2:3. Na Europa, a taxa de prevalência é de cerca de 83/100.000 habitantes e a taxa de

¹ Desmielinização é a perda da bainha de mielina que recobre uma porção do neurônio, denominada axônio, e prejudica a condução dos impulsos nervosos.

incidência média anual é cerca de 4,3/100.000 habitantes (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014).

No Brasil, a prevalência foi investigada em algumas regiões e foi mais alta na cidade de Santa Maria no Rio Grande do Sul (27,2/100.000 habitantes) e mais baixa em Recife (1,36/100.000 habitantes), variando de 12,5 a 18,1/100.000 habitantes em cidades da região Sudeste (FINKELSZTEJN, LOPES, *et al.*, 2014).

A carga de doença cardiovascular e cerebrovascular em pacientes com EM é considerável. Hipertensão, hiperlipidemia e diabetes são comuns, além do risco aumentado de doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral isquêmico e doença vascular periférica em comparação com a população geral (MARRIE, REIDER, *et al.*, 2015). Além disso, um estudo britânico identificou infecção e depressão como as comorbidades aguda e crônica mais frequentes entre os pacientes (JICK, LI, *et al.*, 2015).

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A EM-RR representa 80% dos pacientes e é caracterizada por sintomas neurológicos que podem durar dias ou semanas ou levar a déficits residuais, como neurite óptica (em cerca de 20% dos casos isto é o sintoma inicial), déficit sensorial ou disfunção cerebelar. A forma EM-SP é uma evolução natural da doença e acomete 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico, se não tratada. A progressão da doença é a piora de sinais e sintomas por pelo menos 6 meses e, geralmente, é caracterizada por ataxia de marcha, paresia e espasticidade. Após 15 anos de doença, cerca de um terço dos pacientes podem apresentar perda de funcionalidade, com necessidade de auxílio para andar e ficar dependente de um cuidador. As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos (KAMM, UITDEHAAG e POLMAN, 2014; NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000; MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT, 2005).

Os critérios de McDonald revisados permitem o diagnóstico da EM (POLMAN, REINGOLD, *et al.*, 2005) (Quadro 2). O diagnóstico definitivo requer a presença de critério clínico, achados radiográficos (por exemplo, ressonância magnética medula

espinal e do encéfalo, sobretudo para visualizar a fossa posterior, onde mais ocorre desmielinização e laboratorial (por exemplo, exame de líquido cefalorraquidiano e do Potencial Evocado Visual) (WEHMAN-TUBBS, YALE e ROLAK, 2005). Os exames laboratoriais são necessários quando houver dúvida diagnóstica (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2015).

Quadro 2. Critérios de McDonald para diagnóstico da esclerose múltipla.

Critérios de McDonald para diagnóstico da esclerose múltipla	
Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.

Fonte: (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2015)

3.1.1. Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS)

A escala EDSS foi elaborada para identificação dos níveis de deficiência clinicamente observáveis. Fundamentalmente dois níveis na escala de 0 a 10 determinam a capacidade de ambulação. Os primeiros níveis entre 1,0 e 4,5 denotam boa capacidade de ambulação e os níveis subsequentes entre 5,0 e 9,5 indicam perda da capacidade de ambulação. A gama de categorias principais incluem (0) = exame neurológico normal; (5) = ambulação de 200 metros sem ajuda ou descanso; (10) = morte devido a EM. Adicionalmente disponibiliza oito subescalas referentes a cada sistema funcional afetado por EM: piramidal (função motora), cerebelar, tronco cerebral, sensorial, intestino e bexiga, visual, cerebral ou mental e outros (KURTZKE, 1983).

3.1.2. A Espasticidade na Esclerose Múltipla

A espasticidade (CID-10 R25.2) é a incapacidade do controle muscular caracterizada por músculos tensos ou rígidos (WEHMAN-TUBBS, YALE e ROLAK, 2005). Aproximadamente 90% dos pacientes com esclerose múltipla vivenciam espasticidade durante a vida (DE SA, AIRAS, *et al.*, 2011). A alteração do tônus muscular, chamada espasticidade, gera resistência à medida que ocorre o movimento articular e, quando severa, cria dificuldades na transferência ou na manutenção de posição, deambulação e cuidados de higiene (VIEIROS, MARTINS e MARTINS, 2006). A disfunção ou degeneração do axônio do trato espinhal descendente combinada com desmielinização frequentemente levam à doença (DE SA, AIRAS, *et al.*, 2011), clinicamente caracterizada por hipertonicidade, reflexos osteotendinos, espasmos e por vezes clônus, dado o descompasso da estimulação neuronal nas fibras musculares. Adicionalmente, pode haver diminuição da amplitude dos movimentos, mudança da marcha, fraturas e ulcerações devido à pressão localizada (VIEIROS, MARTINS e MARTINS, 2006).

A espasticidade pode causar dor e adicionalmente contribuir em outros sintomas da esclerose múltipla, tais como disfunção intestinal e da bexiga. Paradoxalmente, a espasticidade pode ter efeitos positivos, como na ambulação, ao compensar a fraqueza muscular (CRAYTON e ROSSMAN, 2006).

3.1.3. Medidas da espasticidade

A escala de Ashworth determina de forma qualitativa o tônus muscular. A medição ocorre conforme a resistência oferecida ao movimento angular rápido e passivo, isto é, aplicado pelo examinador. A escala varia de 0 a 4, ou seja, não ocorrência do aumento do tônus à rigidez mediante flexão ou extensão (BOHANNON & SMITH, 1987).

Um método alternativo a escala categórica de Ashworth, sobretudo para determinação da eficácia terapêutica é o teste do pêndulo com instrumento Cybex® o qual envolve um eletrogoniômetro, sistema de registro de movimentos. Basicamente, com o paciente sentado e a perna totalmente estendida, o examinador deixa cair a perna de modo que o sistema registre o movimento e a vibração. Basicamente é

aferido o número de oscilações e a amplitude, sendo os índices comparados com valores normais (BOHANNON & LARKIN, 1985).

3.2. Descrição das tecnologias avaliadas

O tratamento da esclerose múltipla pode ser sumariamente dividido em três componentes (i) educação e cuidados de apoio; (ii) terapias modificadoras da doença e (iii) terapias para controle dos sintomas, por exemplo a espasticidade (GIOVANNONI, 2004). O manejo não farmacológico da espasticidade pode incluir um regime de exercícios que consiste em alongamento, tratamento da amplitude de movimento, exercícios aeróbicos e técnicas de relaxamento (CRAYTON e ROSSMAN, 2006; MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT, 2005). A abordagem medicamentosa surge como uma das principais vertentes para lidar com a doença e seus efeitos.

O baclofeno via oral e via intratecal não são fornecidos via SUS. O baclofeno é um derivado do ácido gama-aminobutírico (GABA) o qual permeia a barreira hematoencefálica, ao contrário do seu predecessor. O baclofeno atua na inibição dos impulsos nervosos conjuntamente inibidos pelo GABA na medula espinhal, de modo a exercer um efeito anti-espástico. A dosagem diária para tratamento da espasticidade recomendada para um adulto é de 50mg por via oral (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) a intratecal corresponde a 50mcg (THE AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTIS, 2015).

O baclofeno é o fármaco oral mais frequentemente prescrito para espasticidade nos casos de lesão da medula espinhal e esclerose múltipla. A atividade supraespinhal da fração do fármaco administrado oralmente que atinge o cérebro contribui para os efeitos colaterais. Os principais efeitos são sedação, fraqueza excessiva, tonturas, confusão mental, e sonolência. A incidência de efeitos adversos varia entre 10% e 75%, sendo que a falha ao tratamento de baclofeno é estimada em aproximadamente 25 a 30% para pacientes com lesão da medula espinhal ou esclerose múltipla. Os efeitos adversos usualmente aparecem com doses superiores a 60mg/dia (MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT, 2005).

A forte sedação causada por baclofeno, diazepam e tizanidina, fármacos também utilizados para o controle da espasticidade, demanda lenta regulação da dosagem. Uma alternativa é a infusão intratecal do baclofeno, também recomendada em pacientes que não podem andar ou que perderam a função do intestino e da bexiga (NOSEWORTHY, LUCCHINETTI, *et al.*, 2000). Além disso, os pacientes não podem possuir contraindicação ao procedimento com catéter, à terapia com anticoagulantes, coagulopatia, infecção local ou sistêmica, ou anormalidade na espinha (MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT, 2005). Em seu lançamento na década de 1990, o implante de liberação contínua de baclofeno via espinhal apresentou-se como solução revolucionária em pacientes que cumprissem requisitos específicos, como na espasticidade grave com moderada perda de habilidade funcional (GIOVANNONI, 2004).

3.3. Descrição das alternativas terapêuticas

O Sistema Único de Saúde disponibiliza por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica o tratamento de Esclerose Múltipla, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas aprovado pela Portaria nº 391 de 05 de maio de 2015. Os medicamentos modificadores da doença glatirâmer e betainterferonas são a primeira escolha para as formas EM-RR e EM-SP, dado que para as outras formas não foi constatada evidência de benefício. Em caso de falha a esses medicamentos podem ser utilizados azatioprina, ciclofosfamida, glatirâmer, natalizumabe e fingolimode (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2015).

Como alternativas ao baclofeno no tratamento sintomático da espasticidade, o SUS fornece por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica o diazepam e no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica a toxina botulínica (Protocolo de Espasticidade). Outra alternativa é a tizanidina, que não está disponível no SUS.

3.4. Custo do tratamento com baclofeno

Consulta no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde indica que em 2015 o custo do baclofeno comprimido de 10 mg foi em média de R\$ 0,12. Dessa forma,

considerando a posologia de 50 mg por dia, estima-se que o custo mensal seja de R\$18,30. A forma farmacêutica injetável não apresenta registro no banco de dados da ANVISA. Não foi encontrado custo da implantação de bomba de infusão intratecal especificamente para o tratamento de espasticidade na Tabela Unificada do SUS. Contudo, o implante intratecal de bomba de infusão de fármacos para tratamento de dor crônica (código 04.03.05.005-7, competência de outubro de 2015) reportado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) registra o valor de R\$ 720,66 para serviço hospitalar e R\$ 607,75 para serviço profissional, incluído o valor de anestesia feito por neurocirurgião.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por revisões sistemáticas (RS) foi conduzida nas bases *Medline* (via *Pubmed*), *Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cochrane Library*, *EMBASE* e *LILACS* utilizando-se as estratégias de busca descritas na Tabela 1.

As Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/Reino Unido), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

Tabela 1. Busca bibliográfica realizada em 24/07/2015.

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	(((((("Multiple Sclerosis"[Mesh])) OR "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]) OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh])) AND (((("Baclofen"[Mesh]) OR "Muscle Relaxants, Central" [Pharmacological Action]) OR "GABA-B Receptor Agonists" [Pharmacological Action])) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])))	7
<i>CRD</i> (<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>)	(Multiple Sclerosis) AND (Baclofen)	24
<i>The CochraneLibrary</i>	#1: baclofen #2: "Multiple Sclerosis" #3: #1 and #2 Filters: Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations	21
<i>EMBASE</i>	(Multiple Sclerosis.mp. or multiple sclerosis/ or sclerosis/) AND (Baclofen.mp. or baclofen/ or GABA-B Receptor Agonists.mp. or 4 aminobutyric acid B receptor stimulating agent/) AND (meta analysis/ or systematic review.mp. or "systematic review"/)	31
<i>LILACS</i>	((tw:(Multiple Sclerosis)) OR (tw:(Esclerose Múltiple)) OR (tw:(Esclerose Múltipla)) OR (tw:(Esclerose Disseminada)) OR (tw:(Esclerose Múltipla Aguda Fulminante)) OR (tw:(MS (Esclerose Múltipla)))) AND ((tw:(Baclofen)) OR (tw:(Baclofeno)) OR (tw:(Clorofenil GABA))) Filters: Tipo de estudo: Avaliação de tecnologias de saúde, Avaliação econômica em saúde, Revisão sistemática	8

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

CrITÉrios de inclusão: revisões sistemáticas com ou sem metanlise que incluíram estudos sobre o uso de baclofeno na esclerose múltipla e avaliaram qualquer desfecho ou em pacientes com outros diagnósticos cujo desfecho fosse espasticidade. O grupo comparador não foi restrito, podendo ser composto por placebo ou demais medicamentos.

CrITÉrios de exclusão: foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos piloto, de fase I ou II; apenas resumos), tipo de interveno (avaliao de outros medicamentos ou procedimentos não farmacológicos) e tipo de pacientes.

Os resultados das bases de dados foram agrupados no gerenciador de referências JabRef 2.10b2. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os crITÉrios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 25 estudos para avaliao. Após leitura completa, foram selecionadas seis RS e duas ATS (**Figura 1**).

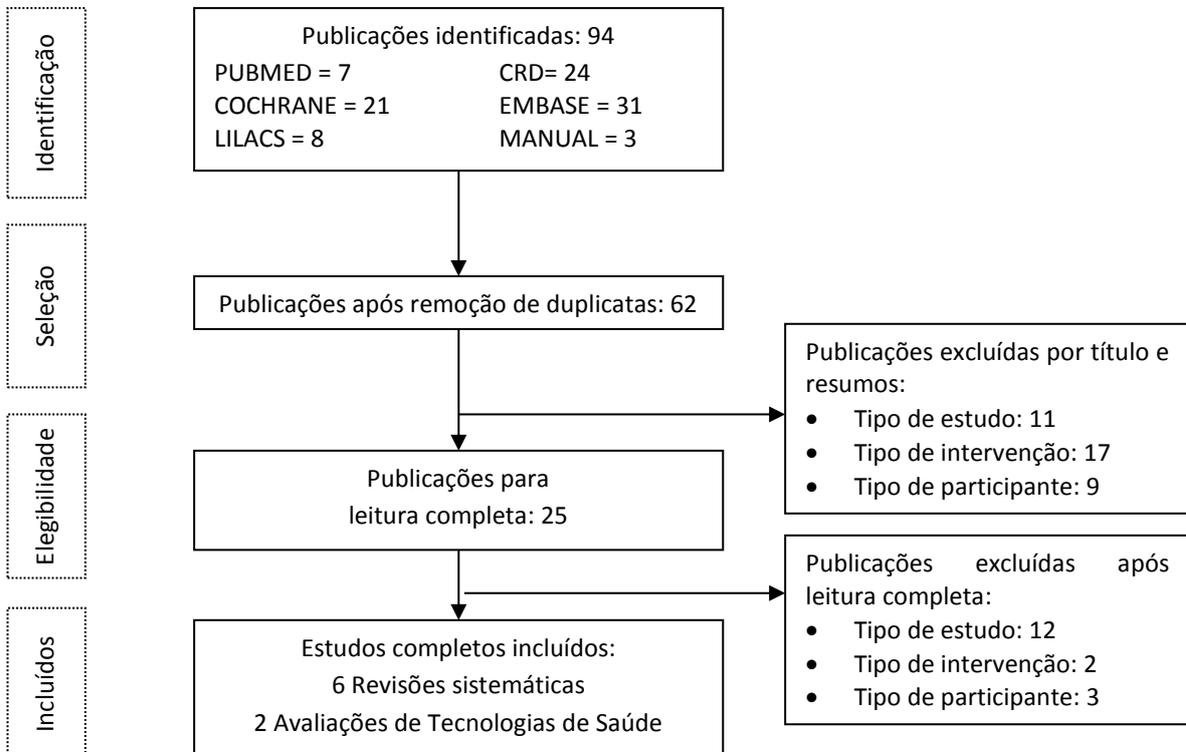


Figura 1. Fluxograma da seleo de estudos para a elaborao do PTC

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (Adendo 1)*. O Quadro 3 mostra a descrição dos critérios avaliados para as RS. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi o desfecho principal de cada RS.

A RS de Mills, Yap e Young (2007) incluiu apenas um estudo com baclofeno com amostra pequena (14 pacientes) o que pode ter reduzido o poder do estudo para encontrar resultados diferentes entre baclofeno e placebo, caso essas diferenças existissem. Na RS de Shakespeare, Boggild e Young (2003), apenas dois ECR selecionaram pacientes com EM clinicamente definida, um estudo relatou o método de randomização e outro usou escalas validadas para medir os resultados. Além desses problemas identificados, alguns estudos possuem fase cross-over, ou seja, os pacientes podem ser realocados em outro grupo diferente do grupo inicial (PAISLEY, BEARD, *et al.*, 2002). Isso tem efeito mais importante nas comparações com placebo e pode reduzir a validade externa dos resultados. Na revisão sistemática com balofeno intratecal foram incluídos estudos sem comparador (SAMPSON, HAYWARD, *et al.*, 2002). Dessa forma, os resultados em longo prazo referem-se a fase sem comparador. Além disso, apresentam amostra pequena.

Quadro 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	(MILLS, YAP e YOUNG, 2007)	(SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003)	(PAISLEY, BEARD, <i>et al.</i> , 2002)	(SAMPSON, HAYWARD, <i>et al.</i> , 2002)	(CHOU, PETERSON e HELFAND, 2004)
Evidência direta?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	NA*	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Não	Não	Não	Não	Não
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Qualidade da evidência	D	C	C	D	C
Nível de recomendação	↓?	↓?	↓?	↑?	↓?

* Apenas um estudo incluído. NA: não se aplica. A: qualidade alta; B: qualidade moderada; C: qualidade baixa; D: qualidade muito baixa. ↓?: recomendação fraca contra a tecnologia. ↑?: recomendação fraca a favor da tecnologia.

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram incluídas seis revisões sistemáticas, cinco sobre o baclofeno oral e uma sobre o baclofeno intratecal. Os resultados sumarizados das revisões sistemáticas podem ser vistos na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos principais desfechos avaliados e seus resultados

Estudo	Principais desfechos		
	Ataxia	Espasticidade	Força muscular
BACLOFENO ORAL			
<i>Baclofeno vs. placebo</i>			
(MILLS, YAP e YOUNG, 2007)	NS*	-	-
(SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003)	-	Favorece baclofeno	-
(CHOU, PETERSON e HELFAND, 2004)	-	Favorece baclofeno	-
(PAISLEY, BEARD, <i>et al.</i> , 2002)	-	Não favorece baclofeno	-
<i>Baclofeno vs. tizanidina</i>			
(SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003)	-	NS	Favorece baclofeno
(CHOU, PETERSON e HELFAND, 2004)	-	NS	-
(PAISLEY, BEARD, <i>et al.</i> , 2002)	-	NS	-
<i>Baclofeno vs. diazepam</i>			
(SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003)	-	NS	-
(CHOU, PETERSON e HELFAND, 2004)	-	NS	-
(PAISLEY, BEARD, <i>et al.</i> , 2002)	-	NS	-
BACLOFENO INTRATECAL			
(SAMPSON, HAYWARD, <i>et al.</i> , 2002)	-	Favorece baclofeno**	-

NS: estatisticamente não significante. *Resultado proveniente de apenas um ensaio clínico. **A maioria dos estudos eram abertos e sem grupo controle.

7.1. Baclofeno oral

7.1.1. Descrição dos estudos

Beard, Hunn e Wight, 2003 recuperaram trabalhos acerca de tratamentos para espasticidade e dor em esclerose múltipla e publicaram na *Health Technology Assessment*. Foram identificados 12 comparativos, sendo 8 com placebo, 1 com

placebo e/ou alongamento e 3 com diazepam. O número de pacientes com esclerose múltipla variou entre 7 e 85 com período máximo de avaliação de 8 semanas.

Paisley, Beard, *et al.* (2002) revisaram tratamentos orais para espasticidade em esclerose múltipla e publicaram na revista especializada *Multiple Sclerosis*. Recuperaram 11 estudos com baclofeno na dose 10 a 120 mg/dia comparando com placebo +/- exercícios de alongamento (5 estudos, n=125), diazepam (2 estudos, n=56) e tizanidina (4 estudos, n=238). Os estudos tiveram duração de 11 dias a 5 semanas e utilizaram instrumentos de avaliação da espasticidade pouco sensíveis, confiáveis e relevantes clinicamente o que torna os resultados inconclusivos. Nenhum estudo obteve pontuação máxima na escala Jadad. Três estudos incluíram pacientes com outros diagnósticos, porém a proporção de EM foi maior. Não foi realizada metanálise.

Shakespeare, Boggild e Young (2003) realizaram uma revisão publicada pela Colaboração Chocrane para avaliar eficácia e tolerabilidade de medicamentos anti-espasmáticos em pacientes com EM. Foram incluídos 39 estudos, sendo que 14 avaliaram o baclofeno na dose de 20 a 120 mg/dia comparado com placebo (6 estudos, n=202), tizanidina (7 estudos, n=317) ou diazepam (1 estudo, n=16). Apenas um estudo incluiu pacientes com EM clinicamente definida. Os instrumentos de avaliação da espasticidade usados são pouco sensíveis, confiáveis e relevantes clinicamente o que torna os resultados inconclusivos. Não foi realizada metanálise.

Chou, Peterson e Helfand (2004) publicaram na *Journal of Pain and Symptom Management* um comparativo da eficácia e segurança de relaxantes musculares para espasticidade e outras condições de saúde, contudo para esse PTC foram utilizados os resultados de 14 estudos que incluíram pacientes com esclerose múltipla comparado com placebo (5 estudos, n=272), tizanidina (7 estudos, n=311) e diazepam (2 estudos, n=56). A dose do baclofeno foi de 15 a 60 mg/dia. Nenhum estudo foi classificado como boa qualidade. Diferentes instrumentos foram usados para medir os desfechos nos estudos. Não foi realizada metanálise. Além disso, incluíram revisões sistemáticas na busca e quatro são de interesse para esse PTC: Shakesperare *et al.* (2001), cuja atualização publicada em 2003 é reportada no presente trabalho, Groves *et al.* (1998)

que foi recuperado na busca desse PTC porém não encontrado, Wallace *et al.* (1994) e Lataste *et al.* (1994).

Mills, Yap e Young (2007) realizaram uma revisão publicada pela Colaboração Chocrane para avaliar eficácia e tolerabilidade de terapias farmacológicas e não farmacológicas da ataxia em pacientes com EM. No total, dez estudos foram incluídos e seis avaliaram medicamentos e dentre eles, um avaliou baclofeno comparado ao placebo. Esse estudo acompanhou 14 pacientes com EM clinicamente definida e doença estável por pelo menos um mês e avaliou os resultados após 18 dias de tratamento. A dose inicial foi de 15 mg/dia e teve aumento escalonado até 45 mg/dia.

7.1.2. Ataxia²

Mills, Yap e Young (2007) incluíram um estudo sobre o baclofeno oral em que não foi observada diferença estatisticamente significativa entre baclofeno e placebo quanto a estabilidade postural e redução da incapacidade após 18 dias de acompanhamento.

7.1.3. Espasticidade

Na RS de (SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003), os estudos que compararam baclofeno ao placebo verificaram melhora superior dos pacientes em uso de baclofeno (isolado ou combinado a exercícios de alongamento) nas seguintes medidas: ângulo de flexão, função subjetiva, escala de Ashworth, amplitude de movimento passivo, espasmos dolorosos e clônus (fortes contrações musculares involuntárias). Na RS de (CHOU, PETERSON e HELFAND, 2004), um estudo não mostrou superioridade do baclofeno na escala de Ashworth, enquanto que na RS de (PAISLEY, BEARD, *et al.*, 2002), de cinco estudos, dois mostraram que pacientes em uso de baclofeno tiveram melhora mais pronunciada do que com placebo.

Os estudos que compararam baclofeno a tizanidina não observaram diferença entre os grupos em relação na escala EDSS e em medidas de tônus muscular, espasmos e clônus (SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003; CHOU, PETERSON e HELFAND, 2004; PAISLEY, BEARD, *et al.*, 2002). As revisões sistemáticas incluídas por Chou, Peterson e

² Irregularidade ou perda da coordenação muscular.

Helfand (2004) mostraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre baclofeno e tizanidina no tônus muscular, espasmos, clonus, força muscular, funcionalidade e efeito antiespático e a qualidade de evidência foi baixa.

Os estudos que avaliaram baclofeno e diazepam não observaram diferença estatisticamente significativa entre esses medicamentos nos desfechos de espasticidade (SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003; CHOU, PETERSON e HELFAND, 2004; PAISLEY, BEARD, *et al.*, 2002).

Beard, Hunn e Wight, (2003) concluíram que baclofeno, diazepam e tizanidina, apresentam efetividade similar, embora as evidências sejam limitadas para diferenciar os benefícios funcionais.

Sampson, Hayward, *et al.*, (2002) mostraram que pacientes que receberam baclofeno pela via intratecal obtiveram melhoras em termos de mobilidade, como por exemplo, dois terços de pacientes que estavam acamados devido a espasticidade puderam ficar sentados em cadeira de rodas, apesar de ainda permanecerem dependentes de cuidadores. Pequena quantidade de pacientes (11%) que antes dependiam de cadeira de rodas para locomoção passaram a andar com ajuda. Além disso, melhora da dor relacionada a espasmos foi reportado por 89% dos pacientes, embora alguns tenham apresentado dor neurogênica residual.

7.1.4. Força muscular

Dois estudos que compararam baclofeno a tizanidina observaram que mais pacientes em uso de baclofeno apresentaram piora de medida objetiva de força muscular, e que em todos os estudos, mais pacientes em uso de baclofeno relataram sintomas de fraqueza. A escala usada para medir força muscular não foi validada nem descrita pelos autores dos ensaios clínicos. Ressalta-se que a diferença, apesar de não explicitada numericamente na RS, foi pequena (SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003).

Um dos estudos mostraram melhora na escala Cybex, mas não na Ashworth e outro mostrou melhora na faixa de movimentação e frequência de espasmos do baclofeno sobre o placebo (PAISLEY, BEARD, *et al.*, 2002).

7.1.5. Preferência do paciente

Um estudo mostrou favorecimento do baclofeno em relação a tizanidina, porém a forma de medir a preferência dos pacientes não foi descrita. (PAISLEY, BEARD, *et al.*, 2002) identificaram dois estudos que compararam baclofeno com diazepam e verificaram que 12 dentre 16 preferiram baclofeno em um estudo, e que 19 dentre 37 preferiram no segundo. Contudo, essa diferença não foi avaliada estatisticamente (SHAKESPEARE, BOGGILD e YOUNG, 2003).

7.1.6. Reações adversas

Um estudo sobre o baclofeno e nove de 14 pacientes acompanhados relataram reações adversas do baclofeno, como fadiga e tonturas, todas transitórias e leves (MILLS, YAP e YOUNG, 2007). Eventos mais comuns relacionados ao baclofeno foram sonolência, fraqueza, parestesia e boca seca. Os efeitos foram dose dependentes, contudo, mais tolerados do que com o uso do diazepam (PAISLEY, BEARD, *et al.*, 2002).

7.2. Baclofeno intratecal

Sampson, Hayward, *et al.* (2002) publicaram na *Journal of Neurosurgery* revisão sistemática com metanálise acerca dos benefícios funcionais e custo-efetividade com base em hospitais ingleses da infusão intratecal de baclofeno. Foram incluídos 17 estudos (n=334) que consideraram pacientes com espasticidade grave relacionada a diversas doenças, incluindo esclerose múltipla, e refratários ao baclofeno oral e com resposta a dose bolus (para aumento da concentração no sangue ao nível desejado). Os resultados referem-se a fase dos estudos sem grupo comparador e as medidas de funcionalidade não foram geradas por escalas padronizadas. Os estudos mostram que os pacientes obtiveram melhora após tratamento em desfechos de mobilidade e dor relacionada a espasmos.

7.3. Estudos de custo e custo-efetividade

SAMPSON, HAYWARD, *et al.*, 2002 estimaram a relação custo-efetividade do baclofeno intratecal em um horizonte temporal de 5 anos, que é a expectativa de vida da bomba de infusão, na perspectiva do provedor de saúde na Inglaterra. O custo envolvendo a

avaliação, dose teste e procedimento de implantação foi de USD11.700 somado ao custo anual de acompanhamento que variou de USD887 a USD1174. O custo total em 5 anos com desconto de 6% foi estimado em USD 23.578 e as razões de custo-efetividade por AVAQ são apresentadas no Quadro 4.

A relação custo-efetividade foi considerada aceitável nos casos indicados da via intratecal, ou seja, quando o paciente não responde a tratamentos menos invasivos. Contudo, a evidência de custo-efetividade ainda é limitada e deve ser considerada com parcimônia devido a não realização de estudos clínicos com grupo comparativo (SAMPSON, HAYWARD, et al., 2002; BEARD, HUNN e WIGHT, 2003).

7.4. Recomendações de agências internacionais de ATS

O Ministério da Saúde da província de Ontário, Canadá, publicou uma avaliação de efetividade e custo-efetividade do baclofeno intratecal para espasticidade. Foi realizada busca de revisões sistemáticas e avaliações de tecnologias de saúde, e os estudos não eram restritos a pacientes com EM. A conclusão foi que há evidência nível 2 de que a administração do baclofeno pela via intratecal reduz a curto-prazo a gravidade da espasticidade em pacientes refratários ou sem tolerância ao baclofeno oral e evidência nível 3 para esse efeito em longo prazo. Além disso, há evidência nível 4 que demonstra melhora na funcionalidade dos pacientes refratários ou sem tolerância ao baclofeno oral. Uma limitação apontada foi a falta de estudos com comparação direta entre o baclofeno intratecal e tecnologia alternativa. O baclofeno intratecal mostrou-se custo-efetivo (MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT, 2005).

O NICE elaborou recomendações para o uso da baclofeno no manejo de três sintomas da EM. O baclofeno foi recomendado como primeira linha de tratamento da espasticidade devido ao perfil favorável de custo, tolerabilidade e eficácia proveniente de estudos clínicos controlados por placebo, tizanidina ou diazepam. Ressaltou-se que a evidência da literatura é limitada e proveniente de estudos clínicos de baixa qualidade e número reduzido de pacientes. Dessa forma, a recomendação também é baseada na experiência do grupo responsável pela elaboração do relatório do NICE. O baclofeno intratecal não foi recomendado devido ao nível precário de evidência e devido a necessidade de profissionais e serviços especializados para a aplicação do

medicamento. Para ataxia, o tratamento com baclofeno não foi recomendado devido ao baixo nível de evidência clínica proveniente de um estudo controlado por placebo com amostra pequena e resultados inconsistentes. O NICE também avaliou o baclofeno em caso de oscillopsia³ e seu uso não foi recomendado (NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE, 2014).

³ Sensação de que o ambiente se movimenta ao alterar a posição da cabeça.

8. RECOMENDAÇÕES

A esclerose múltipla é uma doença autoimune e inflamatória que acomete o sistema nervoso central e leva a sintomas como fadiga, dificuldades de atenção e memória, vertigem e tontura, convulsões, disfunção intestinal e urinária, fraqueza, dor, disfunção sexual, disfagia e disartria, disfunções cognitivo-comportamentais e aumento do tônus muscular ou espasticidade. A espasticidade é a incapacidade do controle muscular caracterizada por músculos tensos ou rígidos, pode causar dor e contribuir em outros sintomas da esclerose múltipla, tais como disfunção intestinal e da bexiga. Aproximadamente 90% dos pacientes com esclerose múltipla vivenciam espasticidade durante a vida.

O Sistema Único de Saúde disponibiliza para o tratamento da esclerose múltipla, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os medicamentos modificadores da doença glatirâmer e betainterferonas, como primeira escolha, ou ainda, azatioprina, natalizumabe e fingolimode. Para o tratamento do sintoma de espasticidade, o SUS disponibiliza o diazepam, pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica; e a toxina botulínica, pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

A tecnologia avaliada nesse trabalho é o baclofeno, um derivado do ácido gama-aminobutírico (GABA), que atua na inibição dos impulsos nervosos conjuntamente inibidos pelo GABA na medula espinhal e, dessa forma, exerce um efeito anti-espástico. Considerando os estudos encontrados e dado o largo tempo de utilização do baclofeno oral, não se verificou evidências de segurança que desabonassem sua utilização oral. Além disso, a complexidade do manejo da doença e o baixo custo justificam a recomendação de uso do baclofeno no tratamento de espasticidade em pacientes com esclerose múltipla.

A evidência encontrada sobre o baclofeno intratecal, de baixa qualidade, revela benefício do uso dessa tecnologia. A administração do medicamento por essa via pode auxiliar no manejo da espasticidade dolorosa em pacientes que não podem andar ou que perderam a funções do intestino e da bexiga. O SUS fornece a implantação de bomba para infusão intratecal de fármacos para o tratamento de dor crônica, dessa

forma o custo adicional ao sistema seria a importação do baclofeno injetável, cujo preço não foi possível estimar devido à inexistência de produto registrado no Brasil. Dessa forma, pode-se recomendar fracamente o uso de baclofeno intratecal pelos pacientes impossibilitados de utilizar medicamentos pela via oral.

9. REFERÊNCIAS

BEARD, S.; HUNN, A.; WIGHT, J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. **Health Technol. Assess.**, v. 7, n. 40, p. iii, ix--x, 1-111, 2003.

BOHANNON, R.W.; LARKIN, P. A. Cybex®II Isokinetic Dynamometer for the Documentation of Spasticity. **Physical Therapy**. v. 65, n. 1, p. 46-47, 1985.

BOHANNON, R.W.; SMITH, M.B. Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity. **Physical Therapy**. v. 67, n. 2, p. 206-207, 1987.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Portaria n 391 de 5 de maio de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.** [S.l.]. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Portaria n 377 de 10 de novembro de 2009. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade.** [S.l.]. 2009.

CALLEGARO, D. et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurol Scand**, v. 104, n. 4, p. 208-213, Oct 2001.

CHAVES, M. L. F. A. F. A. A. S. M. A. **Rotinas em neurologia e neurocirurgia.** [S.l.]: Artmed Editora, 2009. ISBN ISBN: 9788536318646. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=Glun0U_iKYkC>.

CHOU, R.; PETERSON, K.; HELFAND, M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. **J. Pain Symptom Manage.**, v. 28, n. 2, p. 140-175, Aug 2004. ISSN DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002>>.

CRAYTON, H. J.; ROSSMAN, H. S. Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. **Clin Ther**, v. 28, n. 4, p. 445-460, Apr 2006. ISSN DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.04.005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.04.005>>.

DE SA, J. C. C. et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, Sage UK: London, England, v. 4, n. 3, p. 139-168, #may# 2011. ISSN ISSN: 1756-2864. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105633/>>.

FILIPPINI, G. et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. **Lancet**, v. 361, n. 9357, p. 545-552, Feb 2003. ISSN DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12512-3. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12512-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12512-3)>.

FINKELSZTEJN, A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 72, n. 2, p. 104-106, Feb 2014. ISSN DOI: 10.1590/0004-282X20130216. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130216>>.

FRAGOSO, Y. D. A. P. M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. **Rev. Bras Epidemiol.**, v. 10, p. 479-482, dez. 2007. ISSN: 1415-790X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2007000400005&nrm=iso>.

GIOVANNONI, G. Management of secondary-progressive multiple sclerosis. **CNS Drugs**, v. 18, n. 10, p. 653-669, 2004.

JICK, S. S. et al. Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK. **J. Neurol.**, Jun 2015. ISSN DOI: 10.1007/s00415-015-7796-2. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7796-2>>.

KAMM, C. P.; UITDEHAAG, B. M.; POLMAN, C. H. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. **Eur. Neurol.**, v. 72, n. 3-4, p. 132-141, 2014. ISSN DOI: 10.1159/000360528. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1159/000360528>>.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v.33, p. 1444, 1983

MARRIE, R. A. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. **Mult. Scler.**, v. 21, n. 3, p. 318-331, Mar 2015. ISSN DOI: 10.1177/1352458514564485. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/1352458514564485>>.

MEDICAL ADVISORY SECRETARIAT. Intrathecal Baclofen Pump for Spasticity: An Evidence-Based Analysis. **Ontario Health Technology Assessment Series**, v. 5, n. 7, p. 1-93, maio 2005. ISSN: 1915-7398. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382401/>>.

MIKOL, D. D. et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 10, p. 903-914, Oct 2008. ISSN DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70200-X. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70200-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70200-X)>.

MILLS, R. J.; YAP, L.; YOUNG, C. A. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD005029, 2007. ISSN DOI: 10.1002/14651858.CD005029.pub2. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005029.pub2>>.

MINGUETTI, G. Ressonância Magnética na Esclerose Múltipla. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, p. 563-569, 2001.

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE. **Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care**. London: National Institute for Health Care Excellence, 2014.

NOSEWORTHY, J. H. et al. Multiple sclerosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, n. 13, p. 938-952, Sep 2000. ISSN DOI: 10.1056/NEJM200009283431307. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200009283431307>>.

O'CONNOR, P. et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. **Lancet Neurol**, v. 8, n. 10, p. 889-897, Oct 2009. ISSN DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70226-1. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70226-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70226-1)>.

PAISLEY, S. et al. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. **Mult. Scler.**, v. 8, n. 4, p. 319-329, Aug 2002.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". **Ann. Neurol.**, v. 58, n. 6, p. 840-846, Dec 2005. ISSN DOI: 10.1002/ana.20703. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ana.20703>>.

ROJAS, J. I. et al. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD006643, 2010. ISSN DOI: 10.1002/14651858.CD006643.pub3. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006643.pub3>>.

SAMPSON, F. C. et al. Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity. **J. Neurosurg.**, v. 96, n. 6, p. 1052-1057, Jun 2002. ISSN DOI: 10.3171/jns.2002.96.6.1052. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3171/jns.2002.96.6.1052>>.

SHAKESPEARE, D. T.; BOGGILD, M.; YOUNG, C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 4, p. CD001332, 2003. ISSN DOI: 10.1002/14651858.CD001332. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001332>>.

THE AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTIS. Drugs.com, 2015. Disponível em: <www.drugs.com>. Acesso em: 24 ago. 2015.

UTOMO, E.; GROEN, J.; BLOK, B. F. M. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 5, p. CD004927, 2014. ISSN DOI: 10.1002/14651858.CD004927.pub4. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004927.pub4>>.

VIEIROS, I.; MARTINS, L.; MARTINS, F. O baclofeno intratecal no tratamento da espasticidade. **Acta Med Port**, set. 2006. 217-224.

WEHMAN-TUBBS, K.; YALE, S. H.; ROLAK, L. A. Insight into Multiple Sclerosis. **Clin. Med. Res.**, v. 3, n. 1, p. 41-44, #jan# 2005. ISSN ISSN: 1554-6179. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1142108/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment**. [S.l.]: WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, 2011.

ANEXO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; Análise não segue o princípio de intenção de tratar; Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2