

CATES

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 23/2017**

**Tizanidina para o tratamento do
espasmo muscular doloroso**

**Belo Horizonte
Julho - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



2017. 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.

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:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tizanidina (Sirdalud®).

Indicação na bula: Espasmo muscular doloroso associado à distúrbios estáticos e funcionais da coluna (síndromes cervical e lombar) e após cirurgia, como por exemplo, de hérnia de disco intervertebral ou de osteoartrite do quadril. Também é indicado para a espasticidade decorrente de distúrbios neurológicos, tais como: esclerose múltipla, mielopatia crônica, doenças degenerativas da medula espinhal, acidentes cerebrovasculares e paralisia cerebral.

Pergunta: Tizanidina é eficaz e segura para o tratamento do espasmo muscular doloroso?

Evidências: Foram incluídas duas revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado. Uma revisão sistemática sugere que baclofeno e tizanidina têm eficácia semelhante em pacientes com espasticidade e que tizanidina está associada a maior frequência de boca seca, enquanto baclofeno com maior fraqueza. Além disso, tizanidina foi eficaz em comparação com o placebo em pacientes com espasticidade (principalmente associada a esclerose múltipla, dor nas costas ou dor no pescoço). Outra revisão sistemática indicou que tizanidina não apresenta diferença na eficácia para baclofeno e diazepam. Em comparação com placebo, tizanidina reduziu o tônus muscular em até 34%. Os eventos adversos associados à tizanidina (que ocorreram em 60 a 88% dos pacientes) foram principalmente sonolência e boca seca, e com menor frequência, alteração nas enzimas hepáticas. O ensaio clínico randomizado demonstrou que tizanidina é eficaz contra placebo e possui eficácia comparável a tiocolchicósido no tratamento da dor lombar aguda associada a espasmos musculares.

Conclusões: Com base em evidências derivadas de estudos de baixa qualidade, tizanidina demonstrou ser eficaz em comparação com o placebo e não apresenta diferença em termos de eficácia para outros comparadores ativos, como baclofeno e diazepam. O principal evento adverso associado ao medicamento foi boca seca. O medicamento não apresenta registro na EMA. Estudos mais

robustos são necessários para confirmar a eficácia da tizanidina dentro da sua indicação clínica.

CONTEXTO

A espasticidade é um distúrbio motor caracterizado pelo aumento do tônus muscular, dependente da velocidade, associado à exacerbação do reflexo miotático. As principais causas de espasticidade são: acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo cranioencefálico (TCE) e traumatismo raquimedular (TRM), em adultos, e paralisia cerebral (PC), em crianças⁽¹⁾. É parte da síndrome do neurônio motor superior que se manifesta como aumento do tônus, clonus, espasmos, distonia espástica e co-contrações. O impacto da espasticidade varia, podendo ser um sinal neurológico sutil ou uma espasticidade severa, causando dor e contraturas. A espasticidade existente pode ser agravada por fatores externos como constipação, infecções do trato urinário ou úlceras de pressão⁽²⁾.

1-População acometida:

Pacientes com espasmo muscular doloroso.

2-Prevalência/Incidência:

Não há dados epidemiológicos oficiais no Brasil. A espasticidade acomete milhões de pessoas em todo o mundo. No traumatismo cranioencefálico com prevalência de 2 a 3 casos em 1.000 habitantes, entre 13 a 20% dos acometidos apresentam espasticidade. A prevalência do acidente vascular cerebral é de 2 a 3 por 100 habitantes, sendo que 20 a 30% apresentam espasticidade. A prevalência do traumatismo raquimedular é de 27 casos em 100.000 habitantes, sendo que 60 a 78% do acometidos apresentam espasticidade. A prevalência da paralisia cerebral é de 2 em 1.000 nascidos vivos, sendo que 70 a 80% apresentam espasticidade⁽¹⁾.

3-Curso da doença:

A espasticidade está associada à redução da capacidade funcional, à limitação da amplitude do movimento articular, ao desencadeamento de dor, ao aumento do gasto energético metabólico e a prejuízos nas tarefas da vida diária, como alimentação, locomoção e cuidados de higiene. Pode causar contraturas, rigidez,

luxações e deformidades articulares. Por outro lado, o aumento do tônus muscular pode contribuir para estabilização articular, melhora postural, facilitação das trocas de decúbito e transferências. Portanto, é uma situação clínica a ser modulada e não completamente eliminada ⁽¹⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Sirdalud[®]

2-Princípio ativo: Tizanidina

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 1006800550018. Validade: 03/2020.

Tizanidina é indicada para o espasmo muscular doloroso:

- Associado à distúrbios estáticos e funcionais da coluna (síndromes cervical e lombar);
- Após cirurgia, como por exemplo, de hérnia de disco intervertebral ou de osteoartrite do quadril.

Tizanidina é indicada para espasticidade decorrente de distúrbios neurológicos, tais como:

- Esclerose múltipla, mielopatia crônica, doenças degenerativas da medula espinhal, acidentes cerebrovasculares e paralisia cerebral ⁽³⁾.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

A tizanidina é um medicamento de ação curta para o manejo da espasticidade. Devido à curta duração do efeito terapêutico, o tratamento com tizanidina deve ser reservado para as atividades diárias e os tempos em que o alívio da espasticidade é mais importante ⁽⁴⁾.

b) EMA

Sim Não

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O objetivo do tratamento é reduzir o impacto da espasticidade e prevenir complicações secundárias. O primeiro passo é estabelecer metas de tratamento, que devem ser acordadas entre paciente e a equipe de terapia. Os objetivos precisam ser significativos para o paciente e facilmente entendidos. Exemplos de objetivos de gerenciamento de espasticidade são o alívio do desconforto, melhora ao sentar, levantar e caminhar, facilidade para as atividades da vida diária, redução do impacto no cuidado, melhora da imagem do corpo e autoestima e prevenção de complicações ⁽²⁾.

Intervenções não farmacológicas:

- Alongamentos;
- Exercícios físicos;
- Postura adequada e permanecer em pé durante cerca de meia hora por dia;

- Modalidades físicas (ultrassom, crioterapia, vibração, terapia de onda de choque, estimulação magnética, estimulação elétrica transcutânea do nervo e estimulação elétrica funcional).

Intervenções farmacológicas:

- Baclofeno;
- Benzodiazepínicos;
- Gabapentina;
- Pregabalina;
- Tizanidina;
- Dantroleno;
- Canabinoides;
- Toxina botulínica
- Fenol.

Embora esses medicamentos tenham sido usados por várias décadas, não há diretrizes baseadas em evidências para a escolha, taxas de titulação de dose e retirada desses medicamentos.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para a tizanidina pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 12 mg ⁽⁵⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 21 de junho de 2017, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com tizanidina.

ICMS	Apresentação	Preço caixa	Quantidades de caixas/mês	Preço mensal
Referência				
0%	30 comprimidos de 2mg	R\$ 23,17	6	R\$ 139,02
18%		R\$ 29,03		R\$ 174,18
Genérico				
0%	30 comprimidos de 2mg	R\$ 14,85	6	R\$ 89,10
18%		R\$ 18,61		R\$ 111,66

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 20/07/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Tizanidina é eficaz e segura para o tratamento do espasmo muscular doloroso?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 20/07/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Tizanidina é eficaz e segura para o tratamento do espasmo muscular doloroso?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídas duas revisões sistemáticas e um ensaio clínico randomizado que avaliaram a tizanidina em comparação com placebo e comparadores ativos no tratamento da espasticidade associadas a condições musculoesqueléticas ou neurológicas.

Chou et al. (2004) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança dos relaxantes musculares esqueléticos para espasticidade e condições musculoesqueléticas. Foram incluídas revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais. Os ECR foram para avaliar efeitos comparativos e eventos adversos e os estudos observacionais somente para eventos adversos. As pesquisas foram realizadas até janeiro de 2003. Um total de 101 ensaios clínicos randomizados e quatro revisões sistemáticas foram incluídos nesta revisão. Nenhum ECR foi classificado com boa qualidade, e houve pouca evidência de avaliação rigorosa de eventos adversos nos estudos. Tizanidina foi eficaz em comparação com placebo em pacientes com

espasticidade (principalmente associada a esclerose múltipla, dor nas costas e dor no pescoço). Baclofeno e tizanidina foram semelhantes para os desfechos de eficácia em pacientes com espasticidade, mas a evidência é insuficiente para determinar a eficácia de dantroleno comparada com baclofeno ou tizanidina. Embora a taxa global de eventos adversos entre tizanidina e baclofeno seja semelhante, a tizanidina foi associada a maior frequência de boca seca e baclofeno com maior fraqueza ⁽⁶⁾.

Montané, Vallano e Laporte (2004) conduziram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo cego, de medicamentos orais antiespasmódicos utilizados para tratamento da espasticidade em doenças neurológicas não progressivas. Doze estudos (469 pacientes) foram incluídos (6 no acidente vascular encefálico, 3 em doenças da medula espinhal e 3 na paralisia cerebral). A tizanidina foi avaliada em quatro ensaios (276 pacientes, 142 expostos), dantroleno em quatro (103, 93), baclofeno em três (70, 55), diazepam em dois (127, 76) e gabapentina em um (28, todos expostos). A maioria dos ensaios era de tamanho pequeno, de curta duração, e sua qualidade metodológica era inadequada. Dez ensaios foram controlados com placebo e apenas duas foram comparações diretas entre medicamentos. Tizanidina foi comparado de forma direta em dois estudos, um com diazepam e um com baclofeno. Ambos avaliaram a espasticidade em pacientes com doença cerebrovascular (135 pacientes). Não foram encontradas diferenças significativas nos resultados de eficácia entre os medicamentos em comparação. Apenas quatro estudos descreveram a magnitude do efeito antiespástico. Para tizanidina, esta magnitude do efeito foi descrita apenas em dois ensaios que a compararam ao placebo, onde foram observadas reduções do tônus muscular que variaram de 20% a 34%. Os eventos adversos associados à tizanidina (que ocorreram em 60 a 88% dos pacientes) foram principalmente sonolência e boca seca, e com menos frequência alteração nas enzimas hepáticas. A evidência sobre a eficácia dos medicamentos antiespasmódicos orais em doenças neurológicas não progressivas é fraca e não inclui a avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Os autores concluem que a eficácia dos medicamentos anti-espasmódicos é marginal e que os eventos adversos a esses medicamentos foram comuns ⁽⁷⁾.

Ketenci et al. (2005) realizaram um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, comparando a eficácia de tiocolchicósido, tizanidina e placebo em pacientes com dor lombar aguda associada a espasmo muscular. Os desfechos de eficácia foram avaliação da eficácia global, impressão global clínica (o investigador avalia a gravidade da doença e suas mudanças em comparação com a linha de base), tempo para retornar as atividades diárias, avaliação da dor, avaliação do espasmo muscular, avaliação da rigidez antiálgica, avaliação da mobilidade e índice de Schober (medida da capacidade de flexão anterior da coluna vertebral) e consumo de analgésicos. Os desfechos de segurança foram avaliação do grau de cansaço, tonturas, sonolência e alerta. Além disso, foram realizadas avaliações objetivas do desempenho, concentração e atenção, por meio de quatro testes psicométricos. Foram recrutados noventa e sete pacientes (50 mulheres e 47 homens). Dos 97 pacientes, 38 (39,1%) receberam tiocolchicósido, 32 (32,9%) tizanidina e 27 (28%) placebo. A dor em repouso, avaliada pela escala visual analógica, mostrou uma melhora significativa nos grupos tiocolchicósido e tizanidina versus placebo. No final do tratamento, a dor em repouso melhorou significativamente no grupo tiocolchicósido quando comparado ao grupo tizanidina ($p = 0,025$). A análise geral da avaliação da eficácia global demonstrou que a porcentagem de pacientes que avaliaram o tratamento como "bom e excelente" foi de 67% no grupo tiocolchicósido, em comparação com 50% nos grupos tizanidina e placebo. A análise de melhora global mostrou que a porcentagem de pacientes que avaliaram o tratamento em termos de dor como "*very or very much improved*" nos grupos tiocolchicósido, tizanidina e placebo foram de 53%, 56% e 38% na segunda visita e 80%, 80,6% e 70% na terceira visita, respectivamente. A análise da avaliação visual do espasmo muscular revelou que havia uma diferença significativa a favor dos grupos tiocolchicósido e tizanidina na terceira visita ($p = 0,029$). A porcentagem de pacientes com espasmo visível com ou sem rigidez antiálgica nos grupos placebo, tiocolchicósido e tizanidina foram 44,4%, 21,05% e 15,6%, respectivamente ($p = 0,015$). A porcentagem de pacientes com postura antiálgica nos grupos tiocolchicósido, tizanidina e placebo foi de 21,0%, 25,0% e 59,2%, respectivamente. A avaliação da mobilidade revelou uma melhoria

estatisticamente significativa na distância mão-a-chão nas visitas dois e três em favor de todos os grupos ($p = 0,0005$) e houve uma tendência significativa a favor dos grupos tiocolchicósido e tizanidina. Houve uma diferença significativa no índice Schober entre as visitas para todos os grupos ($p = 0,0005$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mas uma tendência para uma maior melhora no tiocolchicósido e tizanidina tanto para as visitas 2ª como 3. Não houve diferenças significativas em termos de consumo de paracetamol entre os grupos tiocolchicósido e tizanidina ($p = 0,80$). No entanto, houve diferenças significativas quando esses dois braços foram comparados versus placebo em termos de consumo de paracetamol ($p = 0,004$). Os desempenhos psicомotores avaliados pela escala visual analógica mostraram uma melhora significativa em favor do tiocolchicósido para cansaço ($p = 0,001$), sonolência ($p = 0,0001$) e tonturas ($p = 0,0001$), devido ao aumento dos valores na escala visual analógica no grupo tizanidina durante o tratamento. Não foram observadas alterações significativas entre os grupos de tratamento quanto a avaliação do grau de alerta. No grupo tizanidina, relataram-se secura da boca e dispepsia + rubor em 28% e 3% dos pacientes, respectivamente; 15% dos pacientes apresentaram mais de um evento adverso. No grupo placebo, dor de cabeça e dispepsia foram registradas em 22% e 4%, respectivamente; dois pacientes neste grupo tiveram história de úlcera péptica. No grupo tiocolchicósido, observaram-se dor de cabeça, diarreia e dispepsia em 18%, 10% e 5%, respectivamente; 5% dos pacientes tiveram mais de um evento adverso. Não houve eventos adversos graves. No grupo tizanidina, um paciente se retirou prematuramente do estudo devido a tontura e sonolência. Este estudo mostrou que tiocolchicósido é pelo menos tão eficaz quanto tizanidina no tratamento da dor lombar aguda, mas mostra um efeito mais pronunciado sobre a dor em repouso com uma redução significativa observada em seus efeitos sobre os desempenhos psicомotores dos pacientes (cansaço, sonolência e tonturas). Ambos demonstraram eficácia contra placebo ⁽⁸⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento da espasticidade no âmbito do SUS é baseado no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Espasticidade. O medicamento disponível no PCDT é a toxina botulínica do tipo A ⁽⁹⁾.

A Gabapentina está disponível no SUS apenas para o PCDT de Dor Crônica e de Epilepsia ⁽¹⁰⁾.

O Diazepam está disponível no Componente Básico da Assistência Farmacêutica ⁽¹⁰⁾.

Os demais medicamentos não estão disponíveis no SUS (baclofeno, tirazidina, dantroleno, canabinoides e fenol).

De acordo com dados do SIGTAP, a fisioterapia (03.02.06.001-4) e a reabilitação física com equipe multidisciplinar (03.03.19.001-9) também estão disponíveis no SUS como medidas não medicamentosas ⁽¹¹⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

Não foram encontradas recomendações na Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália) e Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia).

O NICE recomenda o uso de baclofeno, tizanidina, gabapentina e dantroleno como opções de tratamento para rigidez muscular e espasticidade ou aumento do tônus em pessoas com distúrbio do neurônio motor ⁽¹²⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tizanidina é indicada para o tratamento de espasticidade associada a condições musculoesqueléticas ou neurológicas. Com base em evidências derivadas de estudos de baixa qualidade, tizanidina demonstrou ser eficaz em comparação com o placebo e não apresenta diferença em termos de eficácia para outros comparadores ativos, como baclofeno e diazepam. O principal evento adverso associado ao medicamento foi boca seca. O medicamento não apresenta registro na EMA.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Espasticidade. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_Espasticidade_CP_42_2016.pdf>. Acesso em 20 jul 2017.
2. Kheder A, Nair KP. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. Pract Neurol. 2012 Oct;12(5):289-98. doi: 10.1136/practneurol-2011-000155.
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. Norvartis Biociências SA. Sirdalud (cloridrato de tizanidina). Bula do Profissional. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19572672016&pIdAnexo=3633309>. Acesso em: 20 jul 2017.
4. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Zanaflex® (tizanidine hydrochloride). Approval. Label approved on 29/08/2002. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21447lbl.pdf>. Acesso em: 20 jul 2017.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. Tizanidine. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M03BX02>. Acesso em: 20 jul 2017.
6. 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. 2004 Aug;28(2):140-75.

7. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in non progressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1357-63. Review.
8. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract*. 2005 Jul;59(7):764-70.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 377, de 10 de novembro de 2009. protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Espasticidade. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0377_10_11_2009.html>. Acesso em 20 jul 2017.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. 9. ed. rev. e atual. - Brasília. 2015. 230 p. ISBN 978-85-334-2261-2
11. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 24 jul 2017.
12. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence. Motor neurone disease: assessment and management NICE guideline Published: 24 February 2016. nice.org.uk/guidance/ng42.