

CATES

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 15/2017**

**Mevatyl® (canabidiol +
tetraidrocanabinol) para o tratamento
da espasticidade moderada a grave
relacionada à esclerose múltipla.**

Belo Horizonte

Maio - 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: Mevatyl® (canabidiol + tetraidrocanabinol)

Indicação na bula: tratamento para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM) que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste inicial com o tratamento.

Pergunta: Mevatyl® é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade associada a esclerose múltipla?

Evidências: Foram incluídas duas revisões sistemáticas que avaliaram o uso de Sativex® (canabidiol + tetraidrocanabinol; nabiximols) em comparação com placebo para o tratamento da espasticidade associada a EM. Não foram encontrados estudos que avaliaram o nabiximols com comparadores ativos. Koppel et al. (2014) avaliaram seis estudos de nabiximols comparados contra placebo. Destes, três estudos apresentaram diferenças estatisticamente significantes favorecendo o nabiximols para os desfechos de melhora da espasticidade, medido por escala visual analógica (EVA) e pela escala de classificação numérica (NRS) (Estudos I e II), e para risco de falha do tratamento (Estudo IV). Os estudos I e II não apresentaram diferença entre os grupos para a Escala de Ashworth. Os estudos III, V e VI não demonstraram diferenças para os desfechos avaliados, incluindo melhora da espasticidade medida por NRS e na Escala de Ashworth. Os autores concluem que Nabiximols é provavelmente eficaz para reduzir os sintomas relatados pelo paciente em 6 semanas e provavelmente ineficaz para reduzir medidas objetivas de avaliação da doença em 6 semanas.

Wade et al. (2010) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança de Sativex® para espasticidade associada a EM. Os resultados de três ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, duplo cego e paralelo foram combinados para análise. Um total de 666 pacientes foram analisados. Houve melhora significativa na espasticidade medida por

escala visual analógica (EVA) ou escala de classificação numérica (NRS). Uma maior proporção dos pacientes tratados com nabiximols foi respondedor e houve melhora na impressão global de mudança pelo paciente, com significância estatística. Na análise dos resultados da Escala de Ashworth não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. 79,3% dos pacientes com nabiximols e 55,8% com placebo experimentaram pelo menos um evento adverso, mas a maioria foi de gravidade leve a moderada. Os autores concluem que os nabiximóis são bem tolerados e reduzem a espasticidade em pacientes com EM.

Conclusões: Mevatyl® (nabiximols; sativex®) demonstrou ser mais eficaz do que o placebo com um nível tolerável de eventos adversos para os desfechos de espasticidade, taxa de resposta acima de 30% e na melhora da impressão global de mudança pelo paciente. Não houve diferenças para o desfecho de alteração na Escala Ashworth. Não foram encontrados estudos com comparadores ativos, o que limita as conclusões sobre a utilização do medicamento e o seu real benefício clínico. Avaliação internacional demonstrou que o medicamento não é custo efetivo. Baclofeno e Gabapentina são os medicamentos considerados como primeira linha para o tratamento da espasticidade generalizada associada a EM. Toxina botulínica A é uma opção em casos de espasticidade de membros inferiores associada a EM. Estudos de comparações diretas são necessários.

CONTEXTO

A esclerose múltipla (EM) é uma condição inflamatória crônica imune mediada do sistema nervoso central (SNC), afetando tanto o cérebro como a medula espinhal ⁽¹⁾. A espasticidade afeta a maioria dos pacientes com esclerose múltipla (EM) e é classificada como um dos sintomas mais incapacitantes. Pode causar dor, reduzir a capacidade de se mover e interferir com a higiene pessoal. Também demonstra ser o principal fator contribuinte para a incapacidade nos membros inferiores e impacta negativamente na qualidade de vida ⁽²⁾.

1-População acometida:

Pacientes com espasticidade moderada a grave decorrente de esclerose múltipla.

2-Prevalência/Incidência:

A espasticidade é um sintoma muito comum da EM. Em um grande levantamento do Comitê de Pesquisa da América do Norte sobre a Esclerose Múltipla (NARCOMS), 84% dos 20.969 pacientes com EM relataram pelo menos algum dos sintomas de espasticidade ^(3,4). O nível de espasticidade foi mínimo em 31%, leve em 19% (ocasional), moderado em 17% (frequentemente afeta atividades), grave em 13% (necessita de modificação nas atividades diárias) e total em 4% (evita atividades diárias). Há um aumento na proporção de homens, de pessoas com deficiências (desabilidade) e desempregadas, conforme se observa o aumento dos níveis e sintomas de espasticidade. Maior nível de espasticidade também foi observado em pacientes com maior duração da doença, mais frequência de recaídas e piora dos sintomas de EM ⁽⁴⁾.

3-Curso da doença:

A espasticidade é uma desordem motora caracterizada por movimentos involuntários dos tendões, com rigidez muscular na perna, movimentos involuntários das pernas, movimentos de saltos repetitivos do pé e câibras musculares nas pernas ou nos braços. Ela resulta de danos nos neurônios motores superiores do trato corticoespinal com consequente condução

supraespinal anormal dos reflexos espinhais. Caracteriza-se pelo aumento do tônus muscular, causado pela hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento. É frequentemente acompanhada por fraqueza, dor, fadiga, distúrbios da marcha e movimentos bruscos involuntários (espasmos) e, se grave, com contraturas. Pacientes com espasticidade podem exibir piora dos sintomas subjacentes, como infecções do trato urinário ou outros estímulos nocivos ^(4,5,6). O impacto da espasticidade deve ser avaliado na função motora global, na dor, no desenvolvimento de contraturas e deformidades osteomusculares. A escala de Ashworth modificada permite a avaliação da intensidade do tônus muscular e da resposta ao tratamento. A partir do grau 1, um indicador associado a disfunção, a dor e a necessidade de assistência, o tratamento pode ser indicado ⁽⁷⁾.

Tabela 1. Escala de Ashworth Modificada

Grau	Descrição
0	Tônus normal
1	Leve aumento do tônus muscular com mínima resistência no fim do movimento
1+	Leve aumento do tônus muscular com mínima resistência em menos da metade do movimento
2	Aumento mais marcado do tônus muscular na maior parte do movimento, mas a mobilização passiva é efetuada com facilidade
3	Considerável aumento do tônus muscular, mas a movimentação passiva é efetuada com dificuldade
4	Segmento afetado rígido em flexão ou extensão

Fonte: extraído do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espasticidade (2009) ⁽⁷⁾.

Descrição da tecnologia

1-Nome da tecnologia: Mevatyl®¹

2-Princípio ativo: Canabidiol 25 mg + Tetraidrocanabinol 27 mg

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 169770003 Validade: 01/2022.
 Forma Farmacêutica: Spray Bucal ⁽⁸⁾.

Mevatyl™ é indicado como tratamento para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM)

¹ Registrado no exterior com o nome de Sativex® (Nabiximols)

que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica e que demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste inicial com o tratamento ⁽⁹⁾.

Restrição de prescrição: Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A" ^(8,10).

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, até o momento não existe registro de uso desse medicamento no Brasil.

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

4-Registro em outras agências internacionais:

b) FDA

Sim Não

c) EMA

Sim Não

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

A melhor gestão do tratamento da espasticidade requer uma equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, enfermeira, neurologista e médico de reabilitação) e acompanhamento regular. O objetivo da terapia é aumentar a capacidade funcional, facilitar a reabilitação, prevenir contrações e aliviar a dor. A abordagem é usualmente multimodal, combinando intervenções não-farmacológicas e farmacológicas ⁽⁵⁾.

De acordo com o NICE, o baclofeno e a gabapentina são os medicamentos de primeira linha para o tratamento da espasticidade associada a EM; tizanidina e dantroleno são os medicamentos de segunda linha e benzodiazepínicos os de terceira linha de tratamento ⁽¹⁾.

Um consenso baseado em uma revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos observacionais (2016) apresenta as seguintes opções de medicamentos ⁽⁵⁾:

- ✓ RELAXANTES MUSCULARES ORAIS DE AÇÃO CENTRAL ⁽⁵⁾
 - Baclofeno
 - Gabapentina
 - Tizanidina
 - Benzodiazepínicos

O baclofeno pode ser considerado como primeira opção de tratamento. A tizanidina também pode ser utilizada como uma alternativa ao baclofeno, dadas as semelhanças de eficácia e tolerabilidade global entre ambos os fármacos. A gabapentina pode ser uma alternativa ao baclofeno e tizanidina, com base no seu efeito clínico e perfil de segurança, mas não há comparações entre a gabapentina e outros medicamentos. Devido ao maior risco de efeitos colaterais, diazepam pode ser considerado em pacientes onde não há melhora clínica com baclofeno, tizanidina ou gabapentina. Os autores concordam que uma abordagem passo a passo para o tratamento favorecendo a monoterapia é preferida a uma combinação de drogas.

- ✓ RELAXANTES MUSCULARES ORAIS DE AÇÃO PERIFÉRICA ⁽⁵⁾
 - Dantroleno
 - Medicamentos com base em *Cannabis Sativa*
 - Sativex® (D9-THC + CBD (nabiximols))
 - Marinol® (D9-THC sintético (dronabinol))

Usados quando não há resposta adequada com os relaxantes musculares orais de ação central. O Sativex® pode ser usado em caso de resposta inadequada aos medicamentos relaxantes musculares orais de ação central e ao dantroleno. *Observa-se que a resposta terapêutica ao Sativex® deve ser avaliada após quatro semanas, uma vez que menos de 50% dos doentes respondem e a descontinuação deve ser considerada se não for observada uma melhora significativa dos sintomas.*

✓ RELAXANTES MUSCULARES INJETÁVEIS DE AÇÃO PERIFÉRICA ⁽⁵⁾

- Toxina Botulínica
- Injeção local de fenol

A toxina botulínica é utilizada como primeira opção em casos de espasticidade não generalizada, com envolvimento dos membros inferiores. A injeção de fenol pode ser considerada em caso de resposta inadequada com a toxina botulínica associada a reabilitação física.

✓ TERAPIAS INTRATECAIS ⁽⁵⁾

- Baclofeno intratecal
- Fenol intratecal

O tratamento com baclofeno intratecal é reservado a casos graves espasticidade com acometimento de membros inferiores sem resposta adequada aos medicamentos orais. O uso de fenol intratecal somente poderá ser considerado em caso de resposta inadequada ao baclofeno intratecal.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

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

Dados sobre o preço de Mevatyl® no Brasil ainda não estão disponíveis. O medicamento foi aprovado na ANVISA no início de 2017 e ainda não tem preço divulgado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Segundo informações do CADTH em 2005, o medicamento estava disponível em um pacote de quatro frascos com um custo de US\$ 499,80 ⁽¹¹⁾. Entretanto, esse preço pode estar desatualizado.

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): 17/05/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Mevatyl® é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade associada a esclerose múltipla?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 17/05/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Mevatyl® é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade associada a esclerose múltipla?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídas duas revisões sistemáticas que avaliaram o uso de Sativex® (THC + CBD; nabiximols) para o tratamento da espasticidade associada a EM. Não foram encontrados estudos com comparadores ativos.

Koppel et al. (2014) avaliaram o uso de maconha medicinal para seis distúrbios neurológicos selecionados. Para a avaliação da espasticidade associada a EM, foram avaliados os compostos nabiximols, tetraidrocannabinol e *extrato oral de Cannabis*. Foram incluídos seis estudos para a avaliação de nabiximols. Um estudo multicêntrico de 160 pacientes comparou nabiximols autotitulados com placebo para o tratamento do pior sintoma medido por uma escala analógica visual (EVA) de 100 pontos. Entre os pacientes que relataram espasticidade como o pior sintoma (n = 37), houve uma redução significativa na EVA (redução média de 31,2 no tratamento versus 8,4 no placebo [p < 0,001, IC 95% -10, -35]). Não houve diferenças entre os grupos para Escala de Ashworth (Estudo I). Uma investigação multicêntrica estudou 189 pacientes com EM e espasticidade, 124 receberam nabiximols e 65 receberam placebo. O desfecho primário foi uma alteração na escala de classificação numérica (NRS, 0-10) de espasticidade registrada pelo paciente. Análise da população por intenção de tratar (ITT) (n = 184) mostrou uma diferença de 0,52 pontos favorecendo nabiximols (p = 0,048; IC 95%: -1,029, -0,004) para a avaliação de espasticidade. A análise dos respondedores mostrou que 48 indivíduos (40,0%) no grupo nabiximols mostraram uma redução > 30% na espasticidade da NRS em comparação com 14 (21,9%) do grupo placebo (diferença 18,1%, IC 95%: 4,73, 31,52; p = 0,014). Não houve diferenças significativas entre os grupos para Escala de Ashworth

(Estudo II). Outro estudo multicêntrico randomizou 337 indivíduos para receber nabiximóis ou placebo. O desfecho primário foi a mudança do valor basal na média da escala de classificação numérica (NRS, 0-10) de espasticidade avaliada nas semanas de tratamento 2, 6, 10 e 14. Melhora clinicamente significativa foi definida como melhora $\geq 30\%$ na NRS. Na análise ITT, a diferença de tratamento de 0,23 na NRS entre os grupos não foi significativa ($p = 0,219$). Os desfechos secundários não apresentaram melhora significativa (Estudo III). Outro estudo randomizou 36 pacientes que receberam nabiximols (18 pacientes) ou placebo (18 pacientes) por pelo menos 12 semanas para alívio da espasticidade. A razão de risco para a falha do tratamento foi 0,335 ($p = 0,013$; IC 95%: 0,162-0,691), e relataram uma melhora significativa na impressão global de mudança pelo paciente (CGP) favorecendo o nabiximols (Estudo IV). Um estudo não controlado com 20 pacientes com espasticidade em EM, não demonstrou eficácia do medicamento para os desfechos de espasticidade, a excitabilidade do reflexo de estiramento e redução da dor, medidos por NRS, escala de Ashworth e EVA em seis semanas de acompanhamento (Estudo V). Outro estudo não realizou estatísticas sobre os dados para desfechos de eventos adversos e eficácia na espasticidade medida por NRS. Após a correção de Bonferroni, não houve diferenças significativas nas estatísticas pós-hoc (Estudo VI). Os autores concluem que Nabiximol é provavelmente eficaz para reduzir os sintomas relatados pelo paciente em 6 semanas e provavelmente ineficaz para reduzir medidas objetivas de avaliação da doença em 6 semanas ⁽¹²⁾.²

Wade et al. (2010) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança de Sativex® para espasticidade associada a esclerose múltipla. Os resultados de três ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, duplo cego, paralelo foram combinados para análise. Um total de 666 pacientes foram analisados. Uma escala analógica visual de 0-100mm (EVA, transformada em escala 0-10) ou uma escala de classificação numérica de 0-10 (NRS, 0-10) foram usadas para medir a espasticidade. Os pacientes que atingiram uma melhora de 30% em relação à linha de base no seu

² Os dados dessa Revisão Sistemática precisaram ser complementados e conferidos por consultas aos estudos primários.

índice de espasticidade foram definidos como "respondedores". A resistência ao estiramento foi medida usando a Escala de Ashworth em um estudo e a Escala Modificada de Ashworth (MAS) nos outros dois. A impressão global de mudança pelo paciente (CPG) no final do tratamento também foi registrada. As populações de pacientes foram semelhantes. A variação média ajustada da escala de classificação numérica da linha de base no grupo tratado foi de -1,30 contra -0,97 para o placebo. Utilizando um modelo linear, a diferença de tratamento foi de 0,32 (IC95% -0,61, - 0,04; $p = 0,026$). Uma maior proporção dos pacientes tratados foi respondedora (odds ratio (OR) 1,62; IC 95% 1,15, 2,28; $p = 0,0073$) e relataram melhora na impressão global de mudança (OR 1,66; IC 95% 1,19, 2,30; $p = 0,0036$). Na análise dos resultados da Escala de Ashworth, a meta-análise foi baseada no tamanho do efeito padronizado nos três estudos, devido aos diferentes sistemas de pontuação utilizados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ($p = 0,075$). Um número elevado de indivíduos (79,3% com nabiximols e 55,8% com placebo) experimentou pelo menos um evento adverso, mas a maioria foi de gravidade leve a moderada e todos os efeitos adversos graves relacionados com o medicamento foram resolvidos. Os autores concluem que os nabiximóis são bem tolerados e reduzem a espasticidade em pacientes com EM ⁽¹³⁾.

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 ⁽⁷⁾.

A Gabapentina está disponível no SUS apenas para o PCDT de Dor Crônica e de Epilepsia ^(14,15).

O Diazepam está disponível no Componente Básico da Assistência Farmacêutica ⁽¹⁴⁾.

Os demais medicamentos não estão disponíveis no SUS (baclofeno, tirazidina, dantroleno, nabiximols 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 ⁽¹⁶⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

NICE ⁽¹⁾.

O NICE recomenda o baclofeno ou a gabapentina como medicamentos de primeira linha para tratar a espasticidade na EM, a escolha entre eles depende das contra-indicações, das comorbidades e das preferências do paciente. Se a pessoa com EM não pode tolerar um destes medicamentos, considerar a mudança para o outro. A combinação de baclofeno com gabapentina deverá ser utilizada quando os medicamentos em monoterapia não fornecerem o alívio adequado ou em caso de impossibilidade de aumento da dose da monoterapia por eventos adversos.

Como segunda linha, é recomendado o uso de tizanidina ou dantroleno.

A terceira linha de tratamento é constituída pelos medicamentos benzodiazepínicos, com efeitos benéficos nos espasmos noturnos.

Sativex® (nabiximols) não é recomendado para o tratamento da espasticidade em EM por não ser um tratamento custo-efetivo.

CADTH.

PBAC ⁽¹⁷⁾

Em 2013, o comitê consultivo australiano realizou uma avaliação para a incorporação de Sativex® no Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) do Governo da Austrália. A proposta de incorporação foi rejeitada com base em evidência insuficiente para

estabelecer a eficácia comparativa e a segurança em comparação com o cuidado padrão sozinho em pacientes que são intolerantes à medicação anti-espasticidade. Nenhuma evidência de eficácia e segurança foi fornecida para o Sativex® em comparação com baclofeno em monoterapia, com baclofeno em combinação com dantroleno, ou com diazepam como segunda linha de tratamento. O PBAC considerou que placebo como comparador não era apropriado. Além disso, a relevância clínica do benefício não estava adequadamente comprovada. O PBAC considerou que os custos estimados para o PBS eram incertos quanto ao potencial desperdício de nabiximols e aos custos potenciais para o tratamento de eventos adversos de nabiximols. O custo líquido por ano para o PBS foi estimado na submissão entre US \$ 10 milhões até US \$ 30 milhões no quinto ano.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mevatyl® (nabiximols; sativex®) demonstrou ser mais eficaz do que o placebo com um nível tolerável de eventos adversos para os desfechos de espasticidade medidos por NRS e EVA, taxa de resposta acima de 30% medido por NRS e na melhora da impressão global de mudança. Não houve diferenças para o desfecho de alteração na Escala Ashworth. Não foram encontrados estudos com comparadores ativos, o que limita as conclusões sobre a utilização do medicamento e o seu real benefício clínico. Avaliação internacional demonstrou que o medicamento não é custo efetivo. Baclofeno e Gabapentina são os medicamentos considerados como primeira linha para o tratamento da espasticidade generalizada associada a EM. Toxina botulínica A é uma opção em casos de espasticidade de membros inferiores associada a EM. Estudos de comparações diretas são necessários.

REFERÊNCIAS

1. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline. Published: 8 October 2014. Disponível em: <nice.org.uk/guidance/cg186>. Acesso em: 16 mai 2017.
2. Milinis K, Tennant A, Young CA; TONiC study group. Spasticity in multiple sclerosis: Associations with impairments and overall quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jan; 5:34-9. doi: 10.1016/j.msard.2015.10.007. Epub 2015 Oct 22. PubMed PMID: 26856941.
3. Stevenson VL, Gras A, Bárdos JI, Broughton J. The high cost of spasticity in multiple sclerosis to individuals and society. *Mult Scler*. 2015 Oct;21(12):1583-92. doi: 10.1177/1352458514566416. Epub 2015 Jan 26. PubMed PMID:25623252.
4. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004 Oct;10(5):589-95. PubMed PMID: 15471378.
5. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, Vermersch P, Gold R, Montalban X. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016 Oct;22(11):1386-1396. Epub 2016 May 19. Review. PubMed PMID:27207462.
6. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003 Mar;17(1):66-70. PubMed PMID: 12645447.
7. Brasil. Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espasticidade. Portaria SAS/MS nº 377 - 10/11/2009. Secretaria de Atenção

a Saúde. Disponível em:
 <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-espasticidade-livro-2009.pdf>>. Acesso em: 17 mai 2017

8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a Produtos Regularizados. Medicamentos e hemoderivados. Regularizados após 25/3/2002. Mevatyl. Disponível em:
<http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 16 mai 2017.

9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. Mevatyl. Bula do Profissional. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>. Acesso em: 16 mai 2017.

10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos. Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais. Nota Técnica nº01/2017/GMESP/GGMED/ANVISA. Processo nº25351.738074/2014-41. Esclarecimentos a respeito do registro do medicamento Mevatyl. Data: 09/01/2017. Disponível em:
 <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01+-+2017+-+Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>>. Acesso em: 16 mai 2017.

11. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Issues in Emerging Health Technologies. Sativex for the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. Issue 72. September 2005. Disponível em:
 <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/310_sativex_cetap_e.pdf>. Acesso em: 17 mai 2017.

12. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of

the American Academy of Neurology. Neurology. 2014 Apr 29;82(17):1556-63. doi:10.1212/WNL.0000000000000363. Review. PubMed PMID: 24778283; PubMed Central PMCID: PMC4011465.

13. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Jun;16(6):707-14. doi: 10.1177/1352458510367462. PubMed PMID:20558502.
14. 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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 230 p. ISBN 978-85- 334-2261- 214.
15. Brasil. Ministério da saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>>. Acesso em: 17 mai 2017
16. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. Tabela Unificada. Consultar Procedimentos. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 17 mai 2017.
17. Australian Government. Department of health. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document (PSD). PBAC Meetings. Nabiximols, oral spray, 10 mL (90 actuations of 100 microlitres), Sativex® - July 2013.

Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/nabiximols-psd-07-2013.pdf>>. Acesso em: 16 mai 2017.