

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro/2021

## **Baclofeno para o tratamento da espasticidade**

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do relatório***

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	7
4.	INTRODUÇÃO.....	9
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	9
	4.2 Tratamento recomendado .....	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	11
	Preço disponível para a tecnologia .....	13
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	13
	6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia.....	13
	Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth.....	13
	Dor associada à espasticidade .....	15
	Capacidade funcional durante as atividades de vida diária.....	16
	Qualidade de vida.....	17
	6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	18
	Segurança .....	18
	6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE) .....	19
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	20
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	20
	7.1 Avaliação econômica .....	20
	7.2 Impacto orçamentário .....	23
8.	ACEITABILIDADE.....	25
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	26
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	26
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	27
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	28
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	28
14.	REFERÊNCIAS .....	29
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	33
	ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	61
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	71

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D) em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade na população adulta, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Baclofeno oral.

**Indicação:** Espasticidade em pacientes adultos.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

**Introdução:** A espasticidade é caracterizada por ser um distúrbio motor relacionado a reflexos de estiramento tônico (tônus muscular) com espasmos tendinosos exagerados. É sintoma frequente de outras condições que afetam o sistema nervoso central (SNC), então a incidência e a prevalência variam de acordo com elas, bem como gravidade, músculos afetados, tempo de acometimento pela doença e tratamento. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da espasticidade é direcionado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade (2017), cuja principal terapia farmacológica abordada é a toxina botulínica do tipo A. Tendo isso em vista e o fato do baclofeno ser uma tecnologia utilizada na clínica para casos de espasticidade, o presente relatório foi elaborado com o objetivo de compreender a viabilidade do uso de baclofeno de administração oral no manejo da espasticidade para pacientes adultos, visando a incorporação do fármaco no SUS.

**Pergunta:** O uso de baclofeno de administração oral é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de espasticidade em pacientes adultos?

**Evidências clínicas:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem a eficácia e segurança do baclofeno oral em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS para pacientes adultos com espasticidade. No total, foram incluídos 09 ECRs, sendo sete comparando o baclofeno com placebo e dois comparando o medicamento com diazepam. Na avaliação, não foi possível a condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetize as informações apresentadas pelos ECRs devido à heterogeneidade dos estudos em relação aos desfechos e a forma de medi-los/relatá-los. Quando comparado ao placebo, apesar dos resultados de parte dos ECRs indicarem tendência de melhora com o baclofeno, a diferença de efeito não era estatisticamente significativa para certos desfechos. Em relação ao diazepam, nenhum estudo demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos no que diz respeito à melhora da espasticidade. Para todos dos desfechos de interesse analisados, os ECRs apresentaram alto risco de viés, principalmente por problemas relacionados às etapas de randomização, sigilo de alocação e cegamento (ausência de descrição ou relato inadequado).

**Avaliação econômica:** Foi elaborado um modelo de custo-minimização no qual se considerou a mesma probabilidade de melhora da espasticidade do baclofeno oral mais terapia padrão e da terapia padrão isolada. A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de árvore de decisão que projetou a relação entre custo da intervenção (baclofeno oral + terapia padrão) e do comparador (terapia padrão) durante um ano. O resultado da análise de custo-minimização foi de aumento de custo com o tratamento com o baclofeno, sendo R\$ 85,72 por paciente.

**Análise de impacto orçamentário:** A incorporação do baclofeno oral, no SUS, geraria um impacto incremental de R\$ 955 mil no primeiro ano de incorporação, totalizando um incremento de R\$ 4,7 milhões em 5 anos se a taxa de difusão for 30%.

**Recomendações internacionais:** Diretrizes clínicas internacionais citam o baclofeno como uma das opções terapêuticas para o tratamento da espasticidade, sendo mais comum a recomendação de uso do baclofeno intratecal. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso do baclofeno em pacientes com paralisia cerebral, a *Healthcare Improvement Scotland* informa que o baclofeno oral pode ser considerado para tratamento da lesão cerebral em adultos e o *Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux – Fondation Ontarienne de Neurotraumatologie* (INESSS-ONF) indica o uso de baclofeno oral para pacientes com lesão cerebral traumática. Além desses, as diretrizes da Academia Europeia de Neurologia e da Associação Europeia de Cuidados Paliativos recomendam o uso de baclofeno oral para o tratamento espasticidade em pacientes com esclerose múltipla grave e as diretrizes para

o tratamento da esclerose múltipla do Ministério da Saúde da Malásia também recomendam o uso de baclofeno oral para o tratamento da espasticidade. Esses documentos sempre deixam claro que a evidência avaliando o medicamento é escassa e de baixa qualidade, mas que o uso é comum na prática clínica.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** No horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para o tratamento de espasticidade.

**Considerações finais:** Há limitação das evidências científicas que demonstram melhora da espasticidade com a utilização do baclofeno oral, o que pode ser, em parte, explicada pela data de condução dos estudos clínicos e do início da comercialização do medicamento na década de 1970. As limitações acabam por se estender para as análises econômicas, as quais foram baseadas em apenas um estudo clínico que não conseguiu demonstrar os benefícios clínicos do uso do medicamento. Por outro lado, o baclofeno apresentou um custo incremental relativamente baixo, de R\$ 85,72 por paciente, em comparação à terapia padrão. Apesar das incertezas em relação à eficácia do baclofeno, ele é um medicamento de uso consolidado na prática clínica, para o qual não há evidência de eventos adversos graves, a sua dose tende a ser adaptada individualmente e, mesmo com a incerteza, diretrizes internacionais relatam que o seu uso é uma das alternativas terapêuticas para o tratamento da espasticidade. Além disso, entende-se que o impacto orçamentário incremental estimado da incorporação do baclofeno não afeta significativamente a sustentabilidade do SUS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 102ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência clínica é escassa, de baixa qualidade e não é demonstrada a superioridade do medicamento em relação ao placebo. Apesar da larga experiência de uso e diretrizes internacionais citando o baclofeno oral como alternativa, essas recomendações não são suportadas por evidências. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A espasticidade é um sintoma frequente em condições que envolvem danos nas áreas motoras do sistema nervoso central. Sua definição mais comum é de autoria de Lance (1980): um distúrbio motor caracterizado por um aumento dependente da velocidade nos reflexos de estiramento tônico (tônus muscular) com espasmos tendinosos exagerados, resultante da hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento, como um componente da síndrome do neurônio motor superior<sup>1</sup>. Existem muitas causas de espasticidade. Entre as principais estão acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla e paralisia cerebral<sup>2</sup>.

Essa condição leva a uma série de problemas direta (dor, posição articular distorcida, prejuízo na postura e na higiene/autocuidado) e indiretamente relacionados (predisposição a outras complicações como contraturas articulares e deformidades permanentes) que afetam significativamente o quadro clínico do paciente. Além disso, a espasticidade amplifica e interage com os efeitos de outras condições, incluindo fraqueza, reflexos de estiramento exagerados, clônus, coordenação, controle e planejamento motor prejudicados, contribuindo para limitações relacionadas à atividade e participação. A rigidez e o desconforto presentes podem contribuir, ainda, para prejuízos no humor e na autoestima dos pacientes<sup>3</sup>.

Os coeficientes de incidência e prevalência da espasticidade variam de acordo com a condição associada e sua gravidade, músculos afetados, tempo de acometimento pela doença, entre outros fatores<sup>4-6</sup>. Além disso, existem diferenças nas escalas e critérios diagnósticos que dificultam realizar estimativas precisas da sua ocorrência<sup>7</sup>. Dados sobre a prevalência e incidência das condições associadas à espasticidade, tanto nacionais quanto globais, são escassos. O **quadro 1** reúne as estimativas para incidência anual e prevalência no Brasil e no mundo.

**Quadro 1** – Estimativas para incidência anual e prevalência no Brasil e no mundo, de acordo com as condições associadas à espasticidade.

Doença	BRASIL		MUNDO	
	Incidência anual	Prevalência	Incidência anual	Prevalência
Acidente Vascular Cerebral	108/100.000	-	30-485/100.000	40-600/100.000
Esclerose múltipla	-	19/100.000	2,1/100.000	35,9/100.000
Paralisia cerebral	-	-	-	240-360/100.000
Traumatismo cranioencefálico	37/100.000	-	939/100.000	-
Lesão da medula espinhal	71/1.000.000	-	0,2–8/100.000	22-90/100.000

Fonte: Masini (2001)<sup>8</sup>; Brasil (2013)<sup>9</sup>; Martin et al (2014)<sup>4</sup>; Magalhães et al (2017)<sup>10</sup>; Dewan et al (2018)<sup>11</sup>; Federação Internacional de Esclerose Múltipla (2020)<sup>12</sup>.

O diagnóstico da espasticidade é clínico, com base na história detalhada e o exame físico do paciente. Medidas neurofisiológicas também podem fornecer informações úteis para o manejo e avaliação da espasticidade<sup>13</sup>. No entanto, a recomendação é de que esses recursos sejam usados em situações excepcionais, a critério médico<sup>14</sup>. Escalas clínicas validadas são recomendadas para a graduação do tônus muscular, sendo a escala de Ashworth modificada (EAM) a mais comum<sup>15</sup> – a descrição dessa escala é mostrada no **quadro 2**.

**Quadro 2** – Escala de Ashworth modificada.

Grau	Descrição
0	Sem aumento de tônus
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, e o movimento passivo é difícil.
4	Segmento afetado rígido em flexão ou extensão.

Fonte: Baunsgaard et al (2016)<sup>5</sup>.

O prognóstico para pacientes com espasticidade depende da sua gravidade e das doenças associadas<sup>16</sup>. O aumento do tônus muscular da espasticidade tem três aspectos característicos: 1. dependência da velocidade do movimento: se mais rápido, mais resistência; 2. tônus de flexores e extensores de um membro do corpo não estão equilibrados; 3. fraqueza associada: o músculo é fraco e encurtado pela espasticidade, podendo causar contraturas fixas<sup>17</sup>. Portanto, se a espasticidade não for tratada adequadamente, o quadro continua a evoluir e cada uma das complicações contribui para o aparecimento de outras, com um prognóstico cada vez pior por conta dessas mudanças musculares gradativas e crônicas. O processo está representado de forma ilustrativa pelo ciclo na **figura 1**<sup>18</sup>.

**Figura 1** –Prognóstico da espasticidade sem tratamento adequado.



Fonte: Autoria própria. Adaptado de Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity - Pathogenesis, prevention and treatment strategies. Saudi J Anaesth. 2013;7(4):453-60.

## 4.2 Tratamento recomendado

A espasticidade pode ser tratada de forma individualizada, com o objetivo de atingir a redução de sintomas, melhora das funções e prevenção de complicações como contraturas. O tratamento pode envolver intervenções não-farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas. O controle e/ou eliminação de fatores desencadeantes da espasticidade, como revisão de postura, dor, constipação, é considerado um aspecto importante a ser implementado desde o início do manejo da condição<sup>19</sup>.

Em geral, o tratamento é iniciado a partir de terapias físicas (alongamento, aquecimento, exercícios de amplitude de movimento, terapias ocupacionais), principalmente se a espasticidade é localizada. Nesse caso também, opta-se por estimulações elétrica funcional ou nervosa transcutânea e injeção de toxina botulínica do tipo A<sup>18</sup>. Para quadros de espasticidade generalizada recomenda-se o uso de medicamentos orais ou de administração intratecal (no caso do baclofeno, por exemplo) de forma a complementar o tratamento. Das intervenções farmacológicas, o baclofeno (intratecal ou oral) e a gabapentina são as opções comumente utilizadas, mas há a possibilidade de administrar outros fármacos como tizanidina, dantroleno e benzodiazepínicos, como diazepam<sup>18,20,21</sup>.

Os procedimentos cirúrgicos surgem como opção quando a espasticidade responde mal ao tratamento, podendo ser tanto uma intervenção local (ortopédica, por exemplo) quanto neurológica (em casos refratários extremos; interferindo nas funções gerais do indivíduo)<sup>17,22</sup>. O principal objetivo geralmente é reduzir o grau de espasticidade interrompendo o reflexo de alongamento ou modulação da inibição central<sup>23</sup>. Então, por conta da diversidade de cuidados, é interessante que se tenha uma equipe multidisciplinar para manejo da espasticidade, se possível incluindo enfermagem, fisioterapia, psiquiatria, ortopedia, farmácia, neurologia<sup>21</sup>.

No SUS, está vigente o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Espasticidade, o qual é focado no tratamento da condição com a toxina botulínica tipo A (TBA). No documento, não são preconizados outros tratamentos citados como alternativas terapêuticas mesmo que a evidência seja escassa, como o diazepam (presente na RENAME para outras indicações), o baclofeno, a gabapentina, a tizanidina e o dantroleno<sup>14</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O baclofeno é um relaxante muscular e um agente antiespasmódico. É usado para tratamento de sinais e sintomas presentes em indivíduos com esclerose múltipla ou lesão/doença na medula espinhal, dentre os quais podem ser citados espasmos flexores e dor concomitante, clônus e rigidez muscular. O mecanismo atrelado a esses efeitos clínicos é relativo ao fato de baclofeno ser um agonista do receptor do ácido gama-aminobutírico do tipo beta (GABA-B) e atuar estimulando-o, ou seja, inibindo a liberação de aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato<sup>24-26</sup>. Esse medicamento pode ser administrado por via intratecal (diretamente na medula espinhal) ou por via oral<sup>27</sup>. A apresentação oral

(Ozobax™) foi inicialmente aprovada para o tratamento de espasticidade pela agência sanitária dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA) em 1977<sup>28</sup>. O medicamento referência Lioresal® oral foi aprovado na agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa) em 2014<sup>29</sup>.

O registro sanitário do baclofeno no Brasil está ativo apenas para administração oral do medicamento. A bula prevê que seu uso é indicado para o tratamento de espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla, bem como para estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida; e espasmo muscular de origem cerebral; sendo o uso é indicado somente para adultos<sup>29,30</sup>. Outras informações de bula sobre baclofeno oral estão listadas no **quadro 3**.

**Quadro 3** – Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Baclofeno oral
<b>Nomes comerciais</b>	Lioresal® [referência]; Baclofen®; Baclon®
<b>Apresentação</b>	Comprimido 10 mg – embalagem contendo 20 comprimidos
<b>Fabricantes</b>	Novartis Biociências S.A.; Laboratório Teuto Brasileiro S/A; União Química Farmacêutica Nacional S/A
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Uso adulto – Tratamento da espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla. Tratamento dos estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da espasticidade na população adulta
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Baclofeno deve ser administrado por via oral durante as refeições com um pouco de líquido. Em adultos, o tratamento deve ser iniciado com dose de 15 mg/dia, preferencialmente dividida em 2 a 4 doses. A dose pode ser aumentada cautelosamente por incrementos de 15 mg/dia (a intervalos de três dias) em 15mg/dia três vezes ao dia até que a dose diária necessária seja atingida. Em pacientes sensíveis ao medicamento, é aconselhável iniciar com dose diária mais baixa (5 ou 10 mg) e a elevar gradualmente. A dose ótima geralmente varia entre 30 e 80 mg/dia.
<b>Contraindicações</b>	O medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao baclofeno ou aos demais componentes da formulação.
<b>Cuidados e precauções</b>	Pacientes portadores de distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância quando tratados com baclofeno, pois pode ocorrer exacerbações dessas condições. Deve-se dar atenção especial a pacientes portadores de epilepsia, já que pode ocorrer a redução do limiar de convulsão. Também, deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico ou portadores de úlcera péptica, assim como naqueles pacientes com doenças cerebrovasculares ou com disfunção respiratória ou hepática. Não é recomendado em pacientes com insuficiência renal. Programação cuidadosa das doses deve ser adotada em pacientes idosos e os com espasticidade de origem cerebral, pois efeitos adversos são mais prováveis neles. Não há dados que fundamentem recomendações especiais para mulheres em idade fértil e não há estudos conclusivos sobre o uso do fármaco em gestantes.
<b>Eventos adversos</b>	As reações adversas ocorrem principalmente no início do tratamento, ou se a dose for rapidamente elevada, ou se foram utilizadas doses altas. As mais frequentes incluem: sedação, sonolência, náusea. Eventos como tontura, ataxia, tremor, dor de cabeça, delírios, distúrbios visuais, hipotensão, distúrbios gastrintestinais, constipação, diarreia, boca seca, erupção cutânea, enurese, depressão respiratória, confusão mental, insônia, alucinação, fraqueza muscular, fadiga e débito cardíaco diminuído são considerados comuns.
<b>Patente</b>	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento<sup>30</sup>.

Preço disponível para a tecnologia

**Quadro 4** – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

<b>Apresentação</b>	<b>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%</b>	<b>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%</b>	<b>Preço praticado em compras públicas**</b>
Baclofeno oral – comprimido de 10 mg	R\$ 10,77	R\$ 13,13	R\$ 2,54

Fontes: \*Tabela CMED: menor preço de baclofeno oral com para caixa com 20 comprimidos de 10 mg. Acesso em 02/09/2021<sup>31</sup>. \*\* Banco de Preços em Saúde: considerou-se o menor preço de média ponderada para preço unitário de um comprimido em 02/09/2021 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor por 20 (número de comprimidos em uma caixa)<sup>32</sup>.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram analisadas as evidências científicas sobre eficácia e segurança do baclofeno oral para pacientes adultos com espasticidade, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no SUS. Foram elencados os desfechos que podem ser considerados clinicamente relevantes e priorizamos medidas objetivas para os desfechos. Optou-se pela inclusão apenas de ECRs porque durante a elegibilidade não foram identificados estudos observacionais que comparassem o baclofeno oral a outras tecnologias, ou seja, estudos comparativos, e que pudessem contribuir para a tomada de decisão.

Os resultados dos ECRs comparando baclofeno oral com placebo e com diazepam foram descritos de acordo com os desfechos da pergunta de pesquisa, sempre com apresentação no formato narrativo diante da impossibilidade de gerar metanálises devido à heterogeneidade (diferentes formas de apresentação dos resultados) e limitação de relato dos desfechos nos estudos primários. Como a maioria dos estudos clínicos randomizados (ECRs) foram publicados há muito tempo, nem sempre relatam todas as informações relevantes e/ou o relato é muito subjetivo (por exemplo, relatando “melhora” sem ter descrito qual o critério para defini-la).

### 6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth

A escala de Ashworth (e sua versão modificada) é um instrumento validado e amplamente aceito para avaliação da espasticidade<sup>11</sup>. Entretanto, não foram todos os ECRs identificados neste relatório que aplicaram essa escala ou mesmo outras escalas validadas ou não para avaliação da espasticidade. Mesmo quando utilizada, os resultados dos ECRs foram apresentados de maneira heterogênea, descrevendo o resultado para avaliação clínica geral da espasticidade ou focando apenas no tônus muscular. Cinco ECRs aplicaram a escala de Ashworth: Brar (1991)<sup>33</sup>, Hudgson (1971)<sup>34</sup> e Orsnes (2000)<sup>35</sup> foram ECRs que avaliaram o baclofeno oral em comparação com placebo, enquanto From (2009)<sup>36</sup> e Cartlidge (1974)<sup>37</sup> compararam o medicamento com diazepam. A maior parte dos pacientes avaliados apresentavam espasticidade

secundária à esclerose múltipla, porque três ECRs incluíam apenas esses pacientes e mesmo entre os estudos que incluíam participantes sem especificar a causa da espasticidade (Hudgson (1971) e Cartlidge (1974)), a maioria dos pacientes apresentava essa condição. No **quadro 5**, são descritos os resultados para a avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth nos ECRs incluídos.

**Quadro 5** – Resultados da avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth nos ensaios clínicos randomizados.

ECRs	Pacientes	Avaliação clínica geral da espasticidade	Tônus muscular	Discussão
<b>Baclofeno vs placebo</b>				
Brar (1991) <sup>33</sup>	Esclerose múltipla (n=38)	-	Proporção de melhora na pontuação da escala: Baclofeno: 30% Baclofeno+alongamento (terapia combinada): 40% Placebo: 20% Placebo+alongamento: 17%	A melhora apontada indicou que o tratamento com o baclofeno oral e com a terapia combinada (baclofeno oral + alongamento) foram mais eficazes do que o placebo sozinho ou com exercícios de alongamento. Duas vezes mais pacientes melhoraram com a terapia combinada em relação aos grupos com placebo (p=0,105).
Hudgson (1971) <sup>34</sup>	Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1)	Melhora média na pontuação da escala: Baclofeno: 1,44 Placebo: 0,54 Diferença média entre os grupos: 0,90 ± 0,426 (p<0,05)	-	A melhora clínica da espasticidade medida pela escala de Ashworth mostrou uma diferença significativa favorecendo baclofeno oral em relação ao placebo. Não houve diferença significativa se o tratamento com baclofeno foi feito antes ou depois do placebo.
Orsnes (2000) <sup>35</sup>	Esclerose múltipla (n=14)	-	Média (DP) [para as articulações do joelho]: <i>Antes do tratamento:</i> Baclofeno: 1,9 (1,5) Placebo: 3,1 (2,1) <i>Depois do tratamento:</i> Baclofeno: 2,8 (2,4) Placebo: 3,2 (2,3) p=0,33	Foram identificadas tendências não estatisticamente significativas de melhora do tônus muscular nos joelhos durante o tratamento com baclofeno oral em comparação com placebo.
<b>Baclofeno vs Diazepam</b>				
From (2009) <sup>36</sup>	Esclerose múltipla (n=17)	Soma das pontuações [para membros inferiores]: - Antes do estudo: Baclofeno: 76 Diazepam: 80 - Após as 4 semanas: Baclofeno: 55	-	Não houve diferença estatística entre os grupos na redução dos escores de espasticidade para avaliação clínica dos membros inferiores.

		Diazepam: 57		
Cartlidge (1974) <sup>37</sup>	Esclerose múltipla em remissão (n=34), mielopatia espondilótica (n=1), paraparesia (n=2), paraplegia espástica hereditária (n=2) e traumática (n=1)	Diferença média na melhora das pontuações (DP):  <i>Dose baixa (comparando antes e depois dessa dose):</i> Baclofeno: 0,49 (0,163) P<0,01 Diazepam: 0,71 (0,159) P<0,001  <i>Alta dose (imediatamente após a baixa dose):</i> Baclofeno: 1,31 (0,227) P<0,001 Diazepam: 1,13 (0,202) p<0,001	-	Comparando as melhorias dos dois fármacos durante o período de:  - baixa dose: a diferença não foi estatisticamente significativa (P > 0.2).  - alta dose: a diferença de 0,2 com um erro padrão de 0,311 não foi estatisticamente significativa (P>0,5).

DP = desvio padrão.

De forma geral, os estudos que compararam baclofeno oral com placebo sugerem tendência de efeitos mais positivos para a intervenção, enquanto os que compararam este medicamento com diazepam indicaram uma diferença pouco significativa entre as tecnologias em termos de efeito. No entanto, em ambos os casos, o número de pacientes é muito pequeno e os resultados são pouco expressivos, o que impede qualquer conclusão em ambas as comparações.

#### Dor associada à espasticidade

O **quadro 6** descreve os resultados dos ECRs para o desfecho dor associada à espasticidade. Cabe ressaltar que o desfecho foi avaliado de forma subjetiva pelos participantes em praticamente todos os estudos; e o relato dificulta a análise e conclusão. Sachais (1977)<sup>38</sup> foi o ECR que fez uma análise mais completa em relação à dor associada à espasticidade para pacientes com esclerose múltipla. Foram avaliadas as diferenças entre o período basal e a última visita após os participantes já terem sido submetidos a baclofeno oral ou a placebo. Reduções estatisticamente significativas dos valores basais na dor foram vistas em pacientes tratados com baclofeno oral, principalmente quando se considerou a avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores (baclofeno: -1,10; placebo: -0,08; p<0,001) e, também, a partir da impressão clínica geral do médico (baclofeno: -2,69; placebo: -2,26; p<0,025). Por outro lado, a autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas não teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (baclofeno: -0,08; placebo: -0,12; p=não especificado). Vale destacar que cada uma das abordagens foi feita por escalas graduadas distintas para classificação da dor, cujas diminuições do escore significam menores impressões de dor.

**Quadro 6** – Resultados da avaliação da dor associada à espasticidade nos ensaios clínicos randomizados.

ECRs	Pacientes	Resultados/Discussão
<b>Baclofeno vs placebo</b>		
Duncan (1976) <sup>39</sup>	Esclerose múltipla (n=11) e lesões da medula espinhal (n=11)	Impressões subjetivas dos participantes quanto à dor associada à espasticidade: 72% daqueles que tiveram melhora com baclofeno ao invés de placebo relataram redução da dor durante os espasmos.
Feldman (1978) <sup>40</sup>	Esclerose múltipla (n=33)	Impressões dos pacientes: 10 dos 16 com espasmos dolorosos frequentes nas pernas mostraram uma redução significativa na frequência destes durante os ensaios do estudo (p <0,05). Destes 10, nove estavam em uso de baclofeno oral e apenas um, de placebo.
Sawa (1979) <sup>41</sup>	Esclerose múltipla (n=21)	Os autores informaram redução da dor com o baclofeno oral, mas sem descrição do método utilizado e dos resultados.
Sachais (1977) <sup>38</sup>	Esclerose múltipla (n=166)	<i>Diferença entre valores inicial e da última visita:</i> Avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores: -1,10 vs -0,08 (p<0,001) Impressão clínica geral do médico: -2,69 vs -2,26 (p<0,025) Autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas: -0,08 vs -0,12 (p=não especificado)  Dos resultados, houve redução estatisticamente significativa para as duas primeiras análises no grupo baclofeno. Para a autoavaliação dos pacientes, não foi verificado isso, tampouco diferença entre os grupos.
<b>Baclofeno vs Diazepam</b>		
Não foram identificados estudos que comparavam baclofeno oral a diazepam e avaliaram dor associada à espasticidade.		

#### Capacidade funcional durante as atividades de vida diária

A capacidade funcional é relatada de diferentes formas pelos estudos. Hudgson (1971)<sup>34</sup> relatou as impressões dos pacientes durante o tratamento. Brar (1991)<sup>33</sup>, por outro lado, fez uso de uma escala de autoavaliação dos pacientes para atividades funcionais diárias e Sachais (1977)<sup>38</sup> fez abordagem por impressão geral do paciente e do médico. Orsnes (2000)<sup>35</sup> fez a avaliação funcional, mas não apresentou resultados. No **quadro 7**, estão apresentados os resultados e informações sobre as avaliações para cada uma das análises feitas nos estudos de baclofeno oral comparado a placebo pois não havia relato de resultados para esse desfecho nos estudos comparando baclofeno oral a diazepam.

**Quadro 7** – Avaliação da capacidade funcional durante as atividades de vida diária pelos ECRs que comparam baclofeno oral a placebo.

ECRs	Pacientes	Resultados	Discussão
Brar (1991) <sup>33</sup>	Esclerose múltipla (n=38)	<i>Proporção de melhora – Baclofeno vs Baclofeno/alongamento vs Placebo vs Placebo/alongamento:</i> Ambulando 100 jardas*: 10% vs 10% vs 17% vs 30%	Componentes da função diária foram avaliados por escala de autoavaliação. A dificuldade no desempenho de oito atividades funcionais foi atribuída a uma das quatro avaliações: nenhuma, leve, moderada ou grave. A

		<p>Subir escadas ou meio-fio: 20% vs 23% vs 13% vs 7%</p> <p>Atividades domésticas: 17% vs 23% vs 20% vs 23%</p> <p>Dificuldade no desempenho: todos pacientes relataram pelo menos leve, sendo que 70% relataram moderada e 20%, severa. Não houve separação entre grupos de tratamentos.</p>	<p>pontuação para cada atividade funcional (deambulação de 200 jardas, subir escadas ou meio-fio, transferência, deambular em casa, gerenciar barreiras físicas no trabalho, realizar tarefas domésticas, vestir-se e realizar um programa de exercícios em casa) foi somada para obter uma medida funcional sumária, que, quando analisada, indicou que nenhuma das diferenças entre os tratamentos foi estatisticamente significativa.</p> <p>Três áreas foram citadas como as mais problemáticas: atividades domésticas, deambular 200 jardas e subir escadas, cujos resultados estão ao lado.</p>
Hudgson (1971) <sup>34</sup>	Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1)	Treze dos 23 pacientes se sentiram melhor durante o uso de baclofeno, mas em três a mobilidade melhorada foi associada a maior fraqueza. Outros cinco se sentiram melhor com o placebo, sendo uma melhora acompanhada por aumento da fraqueza. Cinco pacientes disseram que não sentiram diferença entre os períodos de tratamento. Foi identificado que de 47% a 90% (intervalo de confiança de 95%) dos participantes prefeririam o baclofeno oral ao placebo.	Os resultados não foram estatisticamente significativos.
Sachais (1977) <sup>38</sup>	Esclerose múltipla (n=166)	<p><i>Impressão geral do médico<sup>1</sup> – Baclofeno vs Placebo:</i> Andar: 2,30 vs 2,28; Vestir ou despir: 2,11 vs 2,31; Função da bexiga: 2,02 vs 2,12; Dormindo: 2,22 vs 2,14; Destreza geral: 2,17 vs 2,19; Fala ou mentação: 1,93 vs 2,04</p> <p><i>Autoavaliação do paciente<sup>2</sup> – Baclofeno vs Placebo:</i> -0,16 vs -0,16</p>	Nenhuma das diferenças entre os tratamentos foi estatisticamente significativa.
Orsnes (2000) <sup>35</sup>	Esclerose múltipla (n=14)	Avaliação funcional por EDSS e MSIS, mas não relata os resultados.	Autores afirmaram não haver diferença estatística entre os grupos para os dois métodos de avaliação.

EDSS = Escala de Status de Incapacidade Expandida de Kurtzke. MSIS = escala de incapacidade de esclerose múltipla. **1.** A escala utilizava de cinco pontos: marcado (5), moderado (4), leve (3), sem mudança (2) ou pior (1). **2.** A escala nesse caso tinha 4 pontos: indica nada ou pouco tempo (0); ocasionalmente ou parte do tempo (1); na maioria das vezes (2); e o tempo todo (3).

\* Na metodologia e na discussão da publicação do estudo, comenta sobre 200 jardas, mas os resultados são para 100 jardas.

## Qualidade de vida

Não foram encontrados estudos durante realização do PTC que avaliassem a qualidade de vida com uso de baclofeno oral, então não é possível estabelecer qualquer influência da tecnologia sobre esse desfecho.

## 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Segurança

Nenhum dos ECRs apresentaram dados estatísticos para a ocorrência de EAM, mas, no **quadro 8**, são apresentadas as quantidades de casos/eventos adversos ao medicamento que foram descritos em cada estudo sobre baclofeno oral comparado a placebo ou a diazepam.

**Quadro 8** – Eventos adversos ao baclofeno oral e o respectivo comparador como descrito nos estudos primários

ECRs	Pacientes	Resultados	
<b>Baclofeno vs placebo</b>			
Duncan (1976) <sup>39</sup>	Esclerose múltipla (n=11) e lesões da medula espinhal (n=11)	Vertigem: 5 vs 1 Náusea: 5 vs 1 Sonolência: 3 vs 1 Boca seca: 3 vs 0 Fraqueza: 2 vs 0	Vômito: 1 vs 0 Tontura: 1 vs 1 Edema na perna: 1 vs 0 Hipotensão postural: 1 vs 0
Feldman (1978) <sup>40</sup>	Esclerose múltipla (n=33)	Boca seca: 5 vs 1 Sonolência: 4 vs 4	Visão turva: 2 vs 2 Parestesia: 5 vs 2
Hudgson (1971) <sup>34</sup>	Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1)	Náusea: 3 vs 1 Vertigem: 1 vs 0 Visão embaçada: 0 vs 1	Infecção do trato respiratório superior: 0 vs 1 Dor supraorbital: 1 vs 0 Sonolência: 1 vs 0
Orsnes (2000) <sup>35</sup>	Esclerose múltipla (n=14)	Fadiga: 5 vs 1 Tontura: 3 vs 1 Diarreia: 1 vs 1 Sonolência: 2 vs 0 Náusea: 1 vs 0	Diplopia diminuída: 1 vs 0 Mau humor: 1 vs 0 Obstipação: 1 vs 0 Incontinência agravada: 1 vs 0 Micção frequente: 1 vs 0
Sachais (1977) <sup>38</sup>	Esclerose múltipla (n=166)	<b>1) Neurológico:</b> Sonolência: 70% vs 33% Vertigem: 13% vs 10% Fraqueza excessiva: 24% vs 15% Dor de cabeça: 17% vs 13% Frequência de micção: 13% vs 0% Insônia: 9% vs 6%	Depressão: 4% vs 2% Fraqueza excessiva, extremidades inferiores: 6% vs 2% <b>2) Gastrointestinais:</b> Náusea: 15% vs 4% Constipação: 9% vs 4% Vômito: 2% vs 0%
Sawa (1979) <sup>41</sup>	Esclerose múltipla (n=21)	<b>Pelo menos 1 evento adverso:</b> 71% vs 19%  <b>Eventos adversos com o baclofeno</b> (duração média em dias; gravidade):  <b>1) Neurológico:</b> Sedação: 29% (15; leve a severa) Dor de cabeça: 14% (6; severa) Mudanças de humor – euforia: 10% (9; leve a moderada) Mudanças de humor – depressão: 10% (9; severa) Tontura: 10% (16; leve) Perturbação do equilíbrio: 10% (6; moderada a proibitiva)	Fraqueza aumentada: 14% (18; moderada a proibitiva)  <b>2) Gastrointestinais:</b> Náusea: 24% (8; leve a proibitiva) Vômito: 10% (5; moderada) Diarreia: 5% (14; sem relato) Dor abdominal: 10% (5; moderada a proibitiva) <b>3) Outros:</b> Mal-estar geral: 10% (14; moderada) Boca seca: 5% (16; moderada) Ganho de peso: 5% (21; severa)
<b>Baclofeno vs Diazepam</b>			
From (2009) <sup>36</sup>	Esclerose múltipla (n=17)	Sedação: 5 vs 11 Depressão: 2 vs 0 Confusão: 0 vs 1 Euforia: 1 vs 1 Vertigem: 1 vs 1	Náusea: 2 vs 0 Dor de cabeça: 1 vs 0 Diarreia: 1 vs 0 Fraqueza: 3 vs 2

Cartlidge (1974) <sup>37</sup>	Esclerose múltipla em remissão (n=34), mielopatia espondilótica (n=1), paraparesia (n=2), paraplegia espástica hereditária (n=2) e traumática (n=1)	<i>Baixa dose</i> Sedação sozinha: 6 vs 5 Sedação associada a outros efeitos: 3 vs 5 Fraqueza: 2 vs 6 Outros EAM (total): 19 vs 21 Retirada do estudo: 0 vs 0	<i>Alta dose</i> Sedação sozinha: 5 vs 4 Sedação associada a outros efeitos: 1 vs 6 Fraqueza: 4 vs 6 Outros EAM (total): 22 vs 23 Retirada do estudo: 11 vs 14
--------------------------------	---	--	---

### 6.3 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade geral das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação resumida está no **quadro 9** e no **quadro 10** e os detalhes estão disponíveis completos no Anexo 1. Para todos os desfechos a certeza da evidência julgada como “muito baixa”, considerando os comparadores placebo e diazepam.

**Quadro 9** – Certeza da evidência para ECRs comparando baclofeno oral e placebo.

Estudos (participantes)	Certeza geral de evidência	Impacto
-------------------------	----------------------------	---------

#### Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth

3 ECRs (n=84)	⊕○○○ MUITO BAIXA	Hudson (1971) <sup>34</sup> identificou melhora clínica da espasticidade medida pela escala de Ashworth com uma diferença significativa favorecendo baclofeno oral em relação ao placebo. Ele indicou melhora média na pontuação da escala de 1,44 para baclofeno e 0,54 para placebo, com diferença entre os grupos de $0,90 \pm 0,426$ ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, Brar (1991) <sup>33</sup> e Orsnes (2000) <sup>35</sup> não mostraram haver diferença significativa entre os grupos pela escala
---------------	---------------------	--

#### Dor associada à espasticidade

4 ECRs (n=245)	⊕○○○ MUITO BAIXA	Todos os ECRs relataram melhora da dor associada à espasticidade, mas as análises foram subjetivas e heterogêneas. Sawa (1979) <sup>41</sup> apenas afirmou isso, enquanto Duncan (1976) <sup>39</sup> e Feldman (1978) <sup>40</sup> indicaram redução de espasmos dolorosos pelo uso de baclofeno em 72% dos pacientes e em 9 de 16 dos participantes, respectivamente, a partir das impressões dos próprios indivíduos. Já Sachais (1977) <sup>39</sup> indicou valores para a diferença entre os valores inicial e da última visita considerando diferentes análises (sendo a diferença entre os grupos das duas primeiras estatisticamente significativa) – baclofeno vs placebo: <i>Avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores</i> : -1,10 vs -0,08 ( $p < 0,001$ ) <i>Impressão clínica geral do médico</i> : -2,69 vs -2,26 ( $p < 0,025$ ) <i>Autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas</i> : -0,08 vs -0,12 ( $p$ =não especificado)
----------------	---------------------	--

#### Capacidade funcional durante as atividades de vida diária

4 ECRs (n=241)	⊕○○○ MUITO BAIXA	Nenhum dos ECRs <sup>33-35,38</sup> identificou diferença entre os tratamentos utilizados estatisticamente significativa.
----------------	---------------------	---

#### Segurança

6 ECRs (n=291)	⊕○○○ MUITO BAIXA	Todos os ECRs <sup>34-41</sup> comparando baclofeno e placebo relataram um número de eventos adversos relativamente maior para o grupo em uso de baclofeno oral.
----------------	---------------------	--

**Quadro 10** – Avaliação da qualidade da evidência para ECRs comparando baclofeno oral e diazepam.

Estudos (participantes)	Certeza geral de evidência	Impacto
<b>Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth</b>		
2 ECRs (n=57)	⊕○○○ MUITO BAIXA	From (2009) <sup>36</sup> e Cartlidge (1974) <sup>37</sup> identificaram que a diferença entre os tratamentos utilizados não foi estatisticamente significativa.
<b>Segurança</b>		
2 ECRs (n=57)	⊕○○○ MUITO BAIXA	From (2009) <sup>36</sup> e Cartlidge (1974) <sup>37</sup> identificaram que a diferença entre os tratamentos utilizados não foi estatisticamente significativa.

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os ECRs têm muitas falhas no relato dos resultados e dos detalhes da condução do estudo, o que limita muito qualquer conclusão sobre a eficácia e segurança do medicamento. Há muita incerteza sobre a eficácia do medicamento, uma vez que os estudos incluem pequeno número de pacientes e há poucos ECRs avaliando a melhora da espasticidade ou da dor de forma objetiva, usando uma escala validada. O medicamento parece ter eficácia semelhante à dos comparadores (placebo e diazepam). Em relação aos efeitos indesejáveis do baclofeno oral, há presença de EAM leves e moderados na maioria dos casos, principalmente porque o medicamento precisa ser administrado em altas doses para que possa atravessar a barreira hematoencefálica, sendo necessário realizar titulação da dose até chegar a um nível tolerável de eventos adversos. Eventos adversos graves são raros, geralmente ligados ao uso de doses elevadas na tentativa de alcançar eficácia, o que varia muito entre os pacientes.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

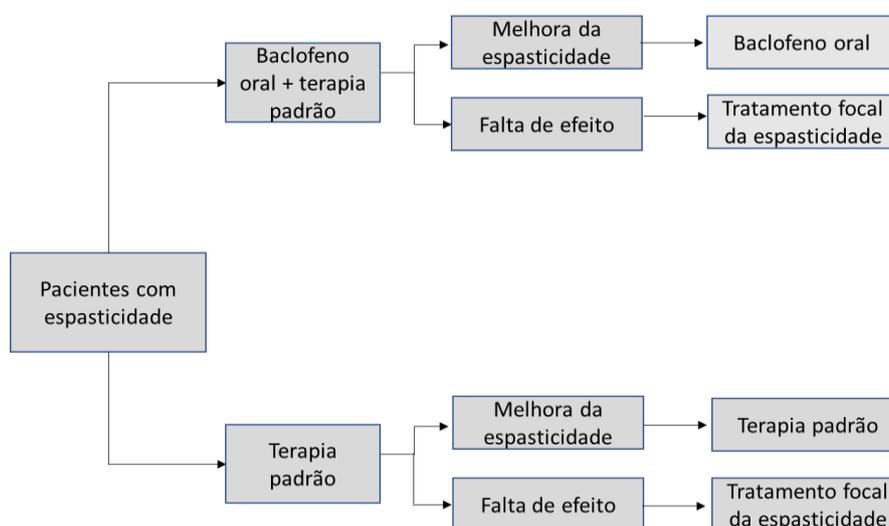
### 7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-minimização do tratamento com o baclofeno oral mais terapia padrão em relação a terapia padrão isolada. Dos 07 ECRs na revisão sistemática que compararam o baclofeno oral com placebo<sup>33-35,38-41</sup>, apenas três utilizaram algum tipo de escala validada para a mensuração da espasticidade (escala de Ashworth)<sup>33-35</sup>. O único desses três ECRs que demonstrou a proporção de pacientes que tiveram melhora da espasticidade de acordo com a escala de Ashworth foi o publicado por Brar (1991)<sup>33</sup>. Sendo assim, esse ECR foi utilizado para a construção do modelo econômico. O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-minimização, uma vez que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na melhora da espasticidade (escala de Ashworth).

Como desfecho, utilizou-se “dias tratados com sucesso”. Para isso, a proporção de 30% de pacientes que melhoraram da espasticidade, segundo a escala de Ashworth e baseada no estudo de Brar (1991), foi utilizada tanto no tratamento com baclofeno oral + terapia padrão, quanto na terapia padrão isolada<sup>33</sup>. Mortalidade e outros desfechos em saúde foram considerados como sendo iguais para os dois tratamentos e, portanto, não incluídos no modelo.

Um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir um ano de vida dos pacientes (Figura 2). Apesar da espasticidade ser, muitas vezes, uma condição crônica, optou-se por utilizar horizonte temporal de um ano. Isso se justifica porque é improvável que mais tempo seja plausível na análise, visto que o estudo usado como base para a avaliação tem duração de 10 semanas.

**Figura 2** – Modelo de árvore de decisão.



Fonte: Autoria própria.

A terapia padrão dos pacientes com espasticidade envolve fisioterapia ou terapia ocupacional e faz parte do tratamento reabilitador<sup>14</sup>. Por esse motivo, ela foi considerada tanto no braço do baclofeno, quanto no do comparador. Sendo assim, a análise de custo-minimização foi conduzida comprando o baclofeno oral + terapia padrão com a terapia padrão isolada.

Para o cálculo do custo do tratamento com o baclofeno considerou-se um caso base, no qual o paciente fazia uso de 40 mg/dia. Como terapia padrão, foi considerado o atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras (Código 03.02.05.002-7). Outros recursos utilizados foram: duas consultas a mais para quem faz uso do baclofeno oral para ajuste inicial de dose e o tratamento focal da espasticidade, contabilizado para todos os pacientes que não apresentavam melhora com a primeira terapia. Os seguintes procedimentos foram utilizados como tratamento focal da espasticidade: 04.03.02.009-3 - NEUROTOMIA SELETIVA DE TRIGEMEO E OUTROS NERVOS CRANIANOS, 04.03.05.008-1 - NEUROTOMIA PERCUTÂNEA DE NERVOS PERIFÉRICOS POR AGENTES QUÍMICOS, 04.03.05.010-3 - RIZOTOMIA / NEUROTOMIA

PERCUTÂNEA POR RADIOFREQUÊNCIA, 04.03.08.005-3 - NEUROTOMIA SUPERSELETIVA PARA MOVIMENTOS ANORMAIS<sup>42</sup>.

Um resumo dos parâmetros utilizados no modelo está descrito na **tabela 1**.

**Tabela 1** – Recursos e custo utilizados na análise de custo-minimização: Baclofeno + terapia padrão e terapia padrão isolada

Tecnologias	Esquema terapêutico	Custo unitário	Custo Mensal	Custo Anual	Fonte
<b>Baclofeno oral</b>	Dose inicial: 15 mg/dia Incremento até 40 mg/dia	R\$ 0,13/ comprimido	1º mês: R\$14,59 Meses subsequentes: R\$16,10	R\$185,84	Bula Lioseral <sup>30</sup> Banco de Preços em Saúde <sup>32</sup>
<b>Terapia padrão</b>	17 sessões/ano	R\$ 4,67	R\$6,62	R\$79,39	Kobelt, 2019 <sup>43</sup> SIGTAP - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS (03.02.05.002-7)
<b>Consulta com especialista</b>	1º mês: 2 consultas	R\$10,00	-	R\$ 20,00	SIGTAP- 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA <sup>42</sup>
<b>Tratamento focal da espasticidade</b>	1 procedimento/ano (para pacientes que não apresentaram melhora)	Média: R\$ 1.217,66	-	R\$ 1.217,66	Sposito, 2010 <sup>44</sup> SIGTAP: NEUROTOMIA <sup>42</sup>

Notas: 1) média dos preços publicados no SIGTAP dos procedimentos: 04.03.02.009-3 - NEUROTOMIA SELETIVA DE TRIGEMEO E OUTROS NERVOS CRANIANOS, 04.03.05.008-1 - NEUROTOMIA PERCUTÂNEA DE NERVOS PERIFÉRICOS POR AGENTES QUÍMICOS, 04.03.05.010-3 - RIZOTOMIA / NEUROTOMIA PERCUTÂNEA POR RADIOFREQUÊNCIA, 04.03.08.005-3 - NEUROTOMIA SUPERSELETIVA PARA MOVIMENTOS ANORMAIS

Como resultado, foi demonstrado o custo incremental da incorporação do baclofeno oral + terapia padrão foi de R\$ 85,72 por paciente em relação à terapia padrão isolada. Os resultados da análise de custo-minimização são apresentados na **tabela 2**.

**Tabela 2** – Resultado da análise de custo-minimização: baclofeno oral + terapia padrão *versus* terapia padrão.

Baclofeno oral + terapia padrão	Terapia padrão	Δ de custo
R\$966,52	R\$880,81	R\$85,72

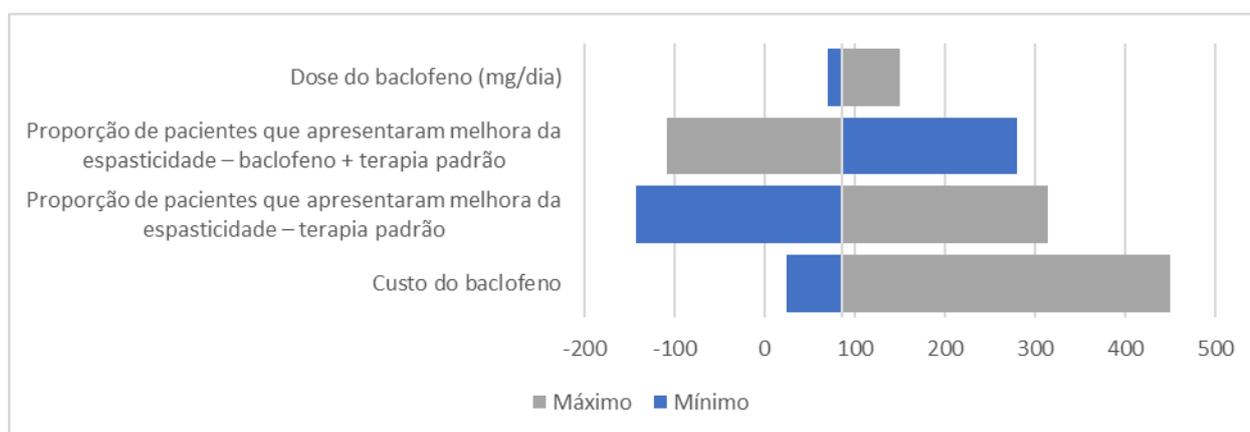
Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. Adotou-se uma variação de 20% para mais e para menos nas proporções de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade tanto para o baclofeno + terapia padrão quanto para a terapia padrão isolada. Para o preço do baclofeno, utilizou-se o menor preço encontrado na consulta do BPS como valor mínimo e o PMVG 18% como valor máximo. A variação da dose do baclofeno foi baseada na dose

ótima de 30 mg/dia a 80 mg/dia, divulgada na bula do medicamento<sup>30</sup>. Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na **tabela 3** e na **figura 3**. O parâmetro cuja variação mais influenciou o resultado foi o custo do baclofeno oral.

**Tabela 3** – Resultados na análise de sensibilidade univariada – Custo-minimização

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – baclofeno + terapia padrão	R\$280,37	-R\$ 108,94
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – terapia padrão	-R\$ 143,26	R\$314,69
Custo do baclofeno	R\$25,06	R\$449,68
Dose do baclofeno (mg/dia)	R\$69,73	R\$149,68

**Figura 3** – Resultado da Análise de sensibilidade – Custo-minimização



Fonte: Autoria própria.

## 7.2 Impacto orçamentário

Foi simulado o impacto orçamentário da incorporação do baclofeno oral no tratamento de pacientes adultos com espasticidade, sob a perspectiva do SUS.

Para a delimitação da população de interesse, utilizou-se o método da demanda aferida. Foram utilizados os dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), que utiliza dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS<sup>45</sup>. Considerando que, atualmente, apenas a toxina botulínica A (TBA) está disponível no SUS para o tratamento da espasticidade, foi considerada a quantidade de usuários com espasticidade e em uso da TBA (frasco-ampola com 100U ou com 500U) no SUS a partir de 2017, ano de publicação do PCDT de Espasticidade (**Tabela 4**)<sup>14</sup>. Assumiu-se que 30% dos pacientes com espasticidade e que fizeram uso de TBA nos anos anteriores estariam elegíveis para o tratamento com baclofeno.

**Tabela 4** – População elegível ao tratamento com baclofeno oral.

Ano	Quantidade de usuários com espasticidade e em uso de toxina botulínica tipo A no SUS
2017	15.790
2018	16.941
2019	16.952
2020	12.192
<b>Média (2017-2020)</b>	<b>15.469</b>

Fonte: Ferre, 2020<sup>45</sup>

O mesmo caso base de dose diária de 40 mg/dia foi utilizado na análise. O custo anual do baclofeno oral para essa dose é de R\$185,84 e da terapia padrão de R\$79,39. Considerou-se, também, as duas consultas iniciais para ajuste de dose. Como resultado, a partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento das terapias e suas participações de mercado, o impacto orçamentário da incorporação do baclofeno oral foi de R\$ 955 mil no primeiro ano, atingindo aproximadamente R\$ 4,7 milhões no total em 5 anos (Tabela 5).

**Tabela 5** – Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário para a intervenção com base) <sup>1</sup>	Taxa de difusão	Impacto orçamentário com o comparador* e a intervenção**	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
<b>2021</b>	15.469	R\$ 1.228.064,06	30%	R\$ 2.183.267,11	R\$ 955.203,05
<b>2022</b>	15.469	R\$ 1.228.064,06	30%	R\$ 2.183.267,11	R\$ 955.203,05
<b>2023</b>	15.469	R\$ 1.228.064,06	30%	R\$ 2.183.267,11	R\$ 955.203,05
<b>2024</b>	15.469	R\$ 1.228.064,06	30%	R\$ 2.183.267,11	R\$ 955.203,05
<b>2025</b>	15.469	R\$ 1.228.064,06	30%	R\$ 2.183.267,11	R\$ 955.203,05
<b>Total em 5 anos</b>		<b>R\$ 6.140.320,31</b>		<b>R\$ 10.916.335,55</b>	<b>R\$ 4.776.015,23</b>

\* Custo de tratamento anual do baclofeno oral + terapia padrão = R\$ 285,23.

\*\* Custo de tratamento anual da terapia padrão = R\$ 79,39.

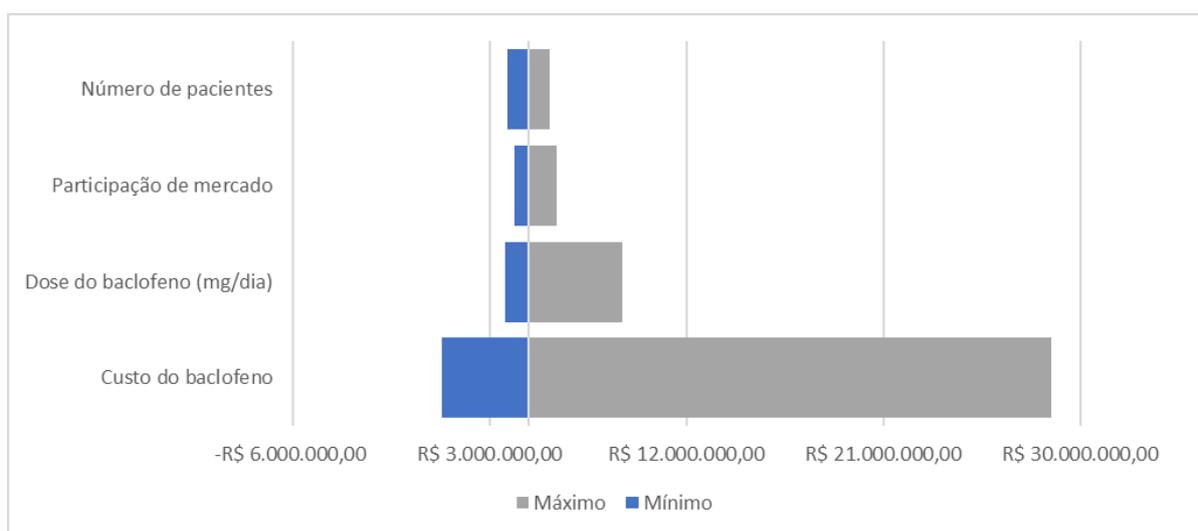
Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes. Adotou-se uma variação de 20% para mais e para menos na participação de mercado e nas proporções de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade tanto para o baclofeno + terapia padrão quanto para a terapia padrão isolada. Para o preço do baclofeno, utilizou-se o menor preço encontrado na consulta do BPS como valor mínimo e o PMVG 18% como valor máximo (CMED). A variação da dose do baclofeno foi baseada na dose ótima de 30 mg/dia a 80 mg/dia, divulgada na bula do medicamento<sup>30</sup>.

Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na **tabela 6** e na **figura 4**. O parâmetro cuja variação mais influenciou o resultado foi o custo do baclofeno oral.

**Tabela 6** – Resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário - baclofeno oral.

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Número de pacientes	R\$ 3.820.812,19	R\$ 5.731.218,28
Participação de mercado	R\$ 4.139.213,20	R\$ 6.049.619,30
Custo do baclofeno	R\$ 795.751,17	R\$ 28.657.599,61
Dose do baclofeno (mg/dia)	R\$ 3.708.207,42	R\$ 9.047.246,48

**Figura 4** – Resultado da Análise de Sensibilidade do impacto orçamentário - baclofeno oral



Fonte: Autoria própria.

É importante destacar as limitações das análises econômicas, como (i) a escassez de evidências científicas sobre a melhora da espasticidade no tratamento com o baclofeno; (ii) a análise econômica foi baseada em apenas um estudo que envolveu poucos pacientes e com alto risco de viés, o qual, provavelmente, não conseguiu demonstrar os benefícios clínicos do uso do medicamento; (iii) a população usada na análise de impacto orçamentário foi calculada a partir da utilização da TBA por pacientes com espasticidade, o que pode não refletir a utilização do baclofeno, indicado, em geral, para o tratamento de espasticidade generalizada.

## 8. ACEITABILIDADE

Os pontos mais relevantes sobre a aceitabilidade são:

- Comodidade devido à administração oral do medicamento.



- Posologia recomendada sugere administração de doses de duas a quatro vezes ao dia, o que pode refletir em problemas de adesão ao medicamento e possíveis interações medicamentosas se uso de outros fármacos que costumam ser prescritos para pacientes com espasticidade e condições associadas.
- Há desafios em relação a ajuste de dose, pois é possível que haja incrementos na dose diária para que o efeito desejado seja alcançado e até mesmo na descontinuação, o que precisa ser gradual.
- A farmacocinética dificulta a passagem do fármaco pela barreira hematoencefálica, sendo necessárias altas doses de baclofeno oral o que aumenta o risco e gravidade de eventos adversos ao medicamento, devendo haver busca de equilíbrio entre potenciais benefícios e riscos para cada paciente considerando sua tolerabilidade.
- Apesar do valor do baclofeno ser relativamente baixo quando comparado ao de outras intervenções, a compra do medicamento pelo paciente pode se somar a outros gastos despendidos com o seu tratamento e se tornar inviável.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O baclofeno oral não está incorporado ao SUS para o tratamento da espasticidade, nem para outras condições clínicas. Se disponível, não haveria expectativa de dificuldade de implementação relacionados à dispensação do medicamento devido à apresentação oral, o que não requer, por exemplo, condições especiais de armazenamento. No entanto, não se sabe se haverá dificuldades para a sua aquisição, no primeiro momento. O medicamento já está presente em algumas listas municipais de medicamentos.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com espasticidade.

Utilizou-se o termo “*spaticity*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Indications & Therapy ( Active Indications ( Muscle hypertonia ) ) AND Current Development Status ( Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical ) Link to highest status )*. As buscas foram realizadas no período de 15 a 17/09/2021.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA)

ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Também não se considerou a toxina botulínica A, contemplada no PCDT de espasticidade, assim como o medicamento baclofeno, objeto de análise deste relatório de recomendação.

Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, não foram identificadas tecnologias no horizonte que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise.

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso *off-label* de baclofeno enteral para o tratamento de primeira linha da deficiência funcional, dor ou espasmo associados à espasticidade generalizada, em pacientes com paralisia cerebral. A recomendação do uso de baclofeno enteral para adultos com paralisia cerebral é fundamentada em evidências revisadas sobre espasticidade em menores de 19 anos, devido à falta de estudos para pacientes adultos com paralisia cerebral<sup>46</sup>. Para a espasticidade na esclerose múltipla, o NICE indica o uso de baclofeno ou gabapentina como medicamentos de primeira linha<sup>20</sup>.

A *Healthcare Improvement Scotland* informa que o baclofeno oral pode ser considerado para tratamento da lesão cerebral em adultos, destacando que não é possível tirar conclusões robustas com base nas evidências disponíveis. Destaca que a prescrição deve ser feita com cautela para pacientes com doença psiquiátrica, doença de Parkinson, doença cerebrovascular, deficiência respiratória, epilepsia, história de úlcera péptica (evitar a via oral na doença ativa), diabetes, esfíncter da bexiga hipertônica e idosos<sup>47</sup>. Já o *Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux – Fondation Ontarienne de Neurotraumatologie* (INESSS-ONF) indica o uso de baclofeno oral para pacientes com lesão cerebral traumática<sup>48</sup>.

As diretrizes da Academia Europeia de Neurologia e da Associação Europeia de Cuidados Paliativos recomendam o uso de baclofeno oral para o tratamento espasticidade em pacientes com esclerose múltipla grave. As recomendações são baseadas em evidências de certeza muito baixa; e a possível presença de outros sintomas e eventos adversos deve ser considerada na escolha desses medicamentos<sup>49</sup>. As diretrizes para o tratamento da esclerose múltipla do Ministério da Saúde da Malásia também recomendam o uso de baclofeno oral para o tratamento da espasticidade<sup>50</sup>.

A *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) conclui que nenhuma recomendação pode ser feita sobre o uso rotineiro de agentes orais para o tratamento da espasticidade no acidente vascular cerebral (AVC)<sup>19</sup>. Não foram identificadas recomendações na diretriz sobre acidente vascular cerebral da *Stroke Foundation* (Austrália) sobre o uso de baclofeno para o tratamento da espasticidade nesses casos<sup>51</sup>.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há clara limitação das evidências científicas que demonstram melhora da espasticidade com a utilização do baclofeno oral, o que pode ser, em parte, explicada pela data de condução dos estudos clínicos e do início da comercialização do medicamento na década de 1970. As limitações acabam por se estender para as análises econômicas, as quais foram baseadas em apenas um estudo clínico que não conseguiu demonstrar os benefícios clínicos do uso do medicamento. Por outro lado, o baclofeno apresentou um custo incremental relativamente baixo, de R\$ 85,72 por paciente, em comparação à terapia padrão.

Apesar das incertezas em relação à eficácia do baclofeno, considera-se que o manejo da espasticidade é complexo e carece de alternativas terapêuticas; que esse é um medicamento de uso consolidado na prática clínica, para o qual não há evidência de eventos adversos graves; que a tolerabilidade ao medicamento e eventos adversos têm relação direta com a dose, que tende a ser adaptada individualmente; e que, mesmo com a incerteza, diretrizes internacionais relatam que o baclofeno é uma das alternativas terapêuticas para o tratamento da espasticidade. Além disso, entende-se que o impacto orçamentário incremental estimado, de R\$ 955 mil no primeiro ano de incorporação e de R\$ 4,7 milhões em 5 anos, não afeta significativamente a sustentabilidade do SUS.

## 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 102ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a evidência clínica é escassa, de baixa qualidade e não é demonstrada a superioridade do medicamento em relação ao placebo. Apesar da larga experiência de uso e diretrizes internacionais citando o baclofeno oral como alternativa, essas recomendações não são suportadas por evidências. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

## 14. REFERÊNCIAS

1. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L, Abbruzzese G. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;354906. doi: 10.1155/2014/354906.
2. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chien HF, Chung TM, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol [Internet]*. 2018; 265(4):856–62.
3. Li S., Francisco G.E. (2019) The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Spasticity. In: Whitcup S.M., Hallett M. (eds) *Botulinum Toxin Therapy. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 263. Springer, Cham. [Acesso em 04/08/2021] Disponível em: [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_315](https://doi.org/10.1007/164_2019_315)
4. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat [Acesso em 04/08/2021]*. 2014; 111. Disponível em: <http://www.dovepress.com/epidemiological-humanistic-and-economic-burden-of-illness-of-lower-lim-peer-reviewed-article-NDT>
5. Baunsgaard CB, Nissen U V, Christensen KB, Biering-Sørensen F. Modified Ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: reliability and correlation. *Spinal Cord [Internet]*. 2016; 54(9):702–8.
6. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. The Broad Concept of “Spasticity-Plus Syndrome” in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Front Neurol [Acesso em 04/08/2021]*. 2020 Mar 17; 11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00152/full>
7. Angulo-Parker FJ, Adkinson JM. Common Etiologies of Upper Extremity Spasticity. *Hand Clin [Acesso em 06/08/2021]*. 2018; 34(4):437–43.
8. Masini M. Estimativa da incidência e prevalência de lesão medular no Brasil. *JBNC - J Bras Neurocir*. 2021; 12(2):97–100.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.72p. : il
10. Magalhães ALG, Souza LC de, Faleiro RM, Teixeira AL, Miranda AS de. Epidemiologia do traumatismo cranioencefálico no Brasil. *Epidemiol Trauma brain Inj Brazil*. 2017; 53(2):15–22.
11. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg [Internet]*. 2018; p. 1–18.
12. A Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM. 2020. [Acesso em 06/08/2021] Disponível em: [https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS\\_3rdEdition\\_traduzido.pdf](https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS_3rdEdition_traduzido.pdf)
13. Malhotra S, Cousins E, Ward A, Day C, Jones P, Roffe C, et al. An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clin Rehabil [Internet]*. 2008; 22(12):1105–15.
14. Ministério de Saúde - Secretaria de atenção à Saúde. Portaria conjunta nº2, de 29 de maio de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade. [Internet]. 2017. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo\\_Uso/PCDT\\_Espasticidade\\_29\\_05\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf)

15. Balci BP. Spasticity Measurement. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018; 55(Suppl 1):S49-S53. doi:10.29399/npa.23339
16. Stroke NI of ND and. Spasticity Information Page [Internet]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Spasticity-Information-Page>
17. Examination of the Motor System: Approach to Weakness and Tremor. In: *Evidence-Based Physical Diagnosis.* Elsevier, pp. 707–735.
18. Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity - Pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Saudi J Anaesth.* 2013;7(4):453-60. 19. v. M. buyanov. Management of Multiple Sclerosis. *Angewandte Chemie International Edition.* 1967; 6(11): 951-952.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Brain injury rehabilitation in adults. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 130). [Acesso em 12/08/2021]. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk>.
20. NICE National Institute for Health and Care Excellence UK. Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin Guidel CG186 [Acesso em 11/08/2021]. 2014. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/chapter/1-recommendations#modifiable-risk-factors-for-relapse-or-progression-of-ms>
21. Mercier L, Audet T, Hébert R, Rochette A, Dubois M-F. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. *Stroke* [Acesso em 11/08/2021]. 2010; (1):1–108. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign118.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/23B269EC-C4F7-42AB-A8E6-EF3AD95BA8CF>
22. NICE National Institute for Health and Care Excellence UK. Selective dorsal rhizotomy for spasticity in cerebral palsy. [Acesso em 11/08/2021]. 2010; p. 1–7. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg373>
23. Lochhead R, Bristol RE. Spasticity. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences.* Elsevier, pp. 242–244.
24. Drugs.com. Baclofen [Internet]. 2021 [Acessado em 26/07/2021]. Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/baclofen.html>
25. Peck J, Urits I, Crane J, McNally A, Noor N, Patel M, Berger AA, Cornett EM, Kassem H, Kaye AD VO. Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. *Psychopharmacol Bull.* 2020.
26. U.S. Food and Drug Administration F. BACLOFEN- baclofen tablet Preferred Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [Acessado em 26/07/2021]. Disponível em: <https://nctr-crs.fda.gov/fdlabel/services/spl/set-ids/cd7a3bdf-1545-41f2-9c3f-a47fc7688698/spl-doc?hl=baclofen>
27. Romito JW, Turner ER, Rosener JA, et al. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. *SAGE Open Med* 2021; 9: 205031212110221.
28. U.S. Food and Drug Administration F. Entreprises Importfab Inc. Ozobax™ (baclofen) oral solution [package insert [Internet]. 2021 [Acessado em 19/07/2021]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/208193s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208193s000lbl.pdf)
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula - Lioresal [Internet]. [Acessado em 26/07/2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/331215?nomeProduto=LIORESAL>
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula - Lioresal (baclofeno) [Internet]. 1998 [Acessado em 02/09/2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599201700270/?nomeProduto=lioresal>

31. Câmara de Regulação - CMED. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista\\_conformidade\\_gov\\_2021\\_08\\_v2.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_2021_08_v2.pdf)
32. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021 [Acesso em 02/09/2021]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/>.
33. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1991; 72(3):186-9.
34. Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the treatment of spasticity. *BMJ* 1971; 4:15-17. doi: 10.1136/bmj.4.5778.15.
35. Orsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK, et al. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 244-248.
36. From, A., & Heltberg, A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1975; 51(2): 158-166.
37. Cartlidge, N. E., Hudgson, P., & Weightman, D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. *Journal of the Neurological Sciences*. 1974; 23(1): 17-24.
38. Sachais, B. A., Logue, J. N., & Carey, M. S. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1977; 34(7): 422-428.
39. Duncan, G. W., Shahani, B. T., & Young, R. R. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A double-blind, cross-over study. *Neurology*. 1976; 26(5): 441-446.
40. Feldman, R. G., Hayes, M. K., Conomy, J., & Foley, J. Baclofen: double blind crossover and long term study. *Neurology*. 1978; 28(4): 333.
41. Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1979; 6(3):351-4.
42. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos M e O do S. Tabela SUS [Internet]. 2021. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
43. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. Moccia M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 23;14(1):e0208837. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0208837>
44. Sposito MM de M, Albertini SB. Tratamento farmacológico da espasticidade na paralisia cerebral. *Acta fisiátrica*. 2010; 17(2):62-7.
45. Ferre F, de Oliveira GLA, de Queiroz MJ, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS. *SBCAS* 202. 2020.
46. NICE National Institute for Health and Care Excellence UK. Cerebral palsy in adults (NG119). [Acesso em 11/08/2021]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng119/resources/cerebral-palsy-in-adults-pdf-66141606816709>

47. National Health Service in Scotland. Quality Improvement Scotland. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2010; (1):1–108.
48. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Ontario Neurotrauma Foundation. Clinical Practice Guideline for the Rehabilitation of Adults with Moderate to Severe TBI - Section II : Assessment and Rehabilitation of Brain Injury Sequelae. Brain Injury Guidelines. 2016.
49. Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J, Köpke S, Rahn AC, Kleiter I, et al. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020; 27(8):1510–29.
50. Malaysia Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Management of Multiple Sclerosis. 2019.
51. Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2017. Chapter 6 of 8: Managing Complications (Australian). 2017; 1–249.

## ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

### **Parecer Técnico Científico**

**Baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos**

Setembro de 2021

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação das evidências de eficácia e segurança do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos. Este Parecer Técnico Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec. Cabe destacar que a pergunta que este PTC responde irá compor o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) referente ao tratamento da espasticidade.

## 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

## 3. RESUMO EXECUTIVO

**Para a realização desta análise, foi estabelecida a seguinte pergunta de pesquisa (PICO):** O uso de baclofeno por administração oral é eficaz e seguro para o tratamento de espasticidade em pacientes adultos?

**Título/pergunta:** Baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos.

**População-alvo:** Pacientes adultos com espasticidade.

**Tecnologia:** Baclofeno oral.

**Comparador:** Placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (placebo ou diazepam).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foram encontrados 4.359 registros nas plataformas de busca MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, PEDRO, LILACS (via BVS), Medrxiv e OpenGrey em busca realizada em 26 de junho de 2021. O processo de seleção e avaliação de elegibilidade foi realizado em duplicata, sendo que 29 textos completos foram avaliados. Ao final da elegibilidade, foram incluídos nove estudos na revisão, sendo sete deles comparando baclofeno oral com placebo e os outros dois com diazepam. Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluíram principalmente participantes com espasticidade associada a esclerose múltipla - se não exclusivamente, foi o tipo de paciente mais presente. Exceto um ECR que foi multicêntrico (n=166), os demais estudos tiveram tamanho de amostra pequeno (todos com menos de 40 participantes). Nenhum ECR avaliou todos os desfechos de interesse.

**Síntese das evidências:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem a eficácia e segurança do baclofeno oral em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS para pacientes adultos com espasticidade. No total, foram incluídos 09 ECRs, sendo sete comparando o baclofeno com placebo e dois comparando o medicamento com diazepam. Na avaliação, não foi possível a condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetize as informações apresentadas pelos ECRs devido à heterogeneidade dos estudos em relação aos desfechos e a forma de medi-los/relatá-los. Quando comparado ao placebo, apesar dos resultados de parte dos ECRs indicarem tendência de melhora com o baclofeno, a diferença de efeito não era estatisticamente significativa para certos desfechos. Em relação ao diazepam, nenhum estudo demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos no que diz respeito à melhora da espasticidade. Para todos dos desfechos de interesse analisados, os ECRs apresentaram alto risco de viés, principalmente

por problemas relacionados às etapas de randomização, sigilo de alocação e cegamento (ausência de descrição ou relato inadequado).

#### **Qualidade da evidência (GRADE):**

##### **Baclofeno oral versus placebo**

Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa
Dor associada à espasticidade	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa
Capacidade funcional durante as atividades da vida diária	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa
Qualidade de vida	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Segurança	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa

##### **Baclofeno oral versus diazepam**

Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa
Dor associada à espasticidade	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Capacidade funcional durante as atividades da vida diária	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Qualidade de vida	Sem evidências disponíveis para o desfecho			
Segurança	( ) Alta	( ) Moderada	( ) Baixa	( X ) Muito baixa

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento baclofeno oral para o tratamento da espasticidade, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Foi solicitada a elaboração de estudo de Avaliação da Tecnologia em Saúde para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade e atendimento de demanda judicial. Em reunião de escopo, realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde foi acordado que seria realizada avaliação do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade. Tendo registro sanitário apenas para apresentação oral e indicação em bula para adultos, foi definido que seria avaliada a eficácia e segurança do baclofeno oral no tratamento da espasticidade em adultos.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC:

**Pergunta:** O uso de baclofeno por administração oral é eficaz e seguro para o tratamento de espasticidade em pacientes adultos?

**Quadro 2** – Pergunta PICO (população, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

<b>População</b>	Pacientes adultos com espasticidade.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Baclofeno oral em monoterapia ou associação com outras intervenções – de acordo com dose preconizada em bula.
<b>Comparador</b>	Placebo e alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	(i) Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth (ii) Dor associada à espasticidade (iii) Capacidade funcional durante as atividades de vida diária (iv) Qualidade de vida – global e/ou relacionada à saúde (v) Segurança – ocorrência de eventos adversos a medicamento
<b>Delineamento de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado

### 5.1 População

#### Definição

A espasticidade é um sintoma frequente em condições que envolvem danos nas áreas motoras do sistema nervoso central. Sua definição mais comum é de autoria de Lance (1980), que a descreve como: um distúrbio motor caracterizado por um aumento dependente da velocidade nos reflexos de estiramento tônico (tônus muscular) com espasmos tendinosos exagerados, resultante da hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento, como um componente da síndrome do neurônio motor superior<sup>1</sup>. Em um trabalho mais recente, o Grupo de Trabalho Interdisciplinar para Distúrbios do Movimento (IAB) usou um sentido mais amplo para caracterizar a espasticidade, descrevendo-a como hiperatividade muscular involuntária na presença de paresia central<sup>2</sup>.

Existem muitas causas de espasticidade. Entre as principais estão acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla e paralisia cerebral. Causas menos frequentes, mas potencialmente graves, incluem danos cerebrais hipóxicos ou traumáticos e danos da medula espinhal<sup>2</sup>. As regiões mais afetadas são os músculos flexores dos membros superiores (dedos, punho e flexores do cotovelo) e os músculos extensores dos membros inferiores (extensores do joelho e tornozelo)<sup>1</sup>.

A espasticidade leva a uma série de problemas diretos e indiretos, que afetam significativamente o quadro clínico do paciente. Diretamente, podem estar presentes dor, posição articular distorcida, prejuízo na postura e na

higiene/autocuidado. Essas complicações, por sua vez, predisõem a outras, como contraturas articulares e deformidades permanentes. Além disso, a espasticidade amplifica e interage com os efeitos de outras condições, incluindo fraqueza, reflexos de estiramento exagerados, clônus, coordenação, controle e planejamento motor prejudicados, contribuindo para limitações relacionadas à atividade e participação. A rigidez e o desconforto presentes podem contribuir, ainda, para prejuízos no humor e na autoestima dos pacientes<sup>3</sup>.

### Aspectos epidemiológicos

Os coeficientes de incidência e prevalência da espasticidade variam de acordo com a condição associada e sua gravidade, músculos afetados, tempo de acometimento pela doença, entre outros fatores<sup>4-6</sup>. Além disso, existem diferenças nas medições e critérios diagnósticos que dificultam o estabelecimento de estimativas precisas da sua ocorrência. A literatura sugere que cerca de 85% dos pacientes com paralisia cerebral têm espasticidade<sup>7</sup>. Na esclerose múltipla, a espasticidade é a causa mais comum de incapacidade, com mais de 80% dos pacientes acometidos durante o curso da doença<sup>8</sup>. Frequências semelhantes são encontradas nas lesões da medula espinhal, nas quais 65 a 78% dos pacientes apresentam essa condição. Entre os sobreviventes de AVC, 20% a 40% desenvolvem espasticidade, com frequências ainda maiores nos casos de AVC crônico com deficiências motoras moderadas a graves. Já nas lesões cerebrais traumáticas com envolvimento grave do tronco cerebral, a sua presença chega a 40%<sup>3</sup>.

Dados sobre a prevalência e incidência das condições associadas à espasticidade, tanto nacionais quanto globais, são escassos. O **quadro 2** reúne as estimativas encontradas durante o levantamento bibliográfico deste PTC.

### Quadro 2 – Epidemiologia de condições associadas à espasticidade

Doença	BRASIL		MUNDO	
	Incidência anual	Prevalência	Incidência anual	Prevalência
Acidente Vascular Cerebral	108/100.000	-	30-485/100.000	40-600/100.000
Esclerose múltipla	-	19/100.000	2,1/100.000	35,9/100.000
Paralisia cerebral	-	-	-	240-360/100.000
Traumatismo cranioencefálico	37/100.000	-	939/100.000	-
Lesão da medula espinhal	71/1.000.000	-	0,2-8/100.000	22-90/100.000

Fonte: Masini (2001)<sup>9</sup>; Brasil (2013)<sup>10</sup>; Martin et al (2014)<sup>4</sup>; Magalhães et al (2017)<sup>11</sup>; Dewan et al (2018)<sup>12</sup>; Federação Internacional de Esclerose Múltipla (2020)<sup>13</sup>.

### Aspectos diagnósticos

O diagnóstico da espasticidade é clínico, com base na história detalhada e o exame físico do paciente. Escalas clínicas validadas são recomendadas para a graduação do tônus muscular, sendo a escala de Ashworth modificada (EAM),

esquemática no **quadro 3**, a mais comum<sup>8</sup>. Medidas neurofisiológicas também podem fornecer informações úteis para o manejo e avaliação da espasticidade, no entanto esses recursos são usados em situações excepcionais<sup>14</sup>.

**Quadro 3** – Escala de Ashworth modificada

Grau	Descrição
0	Sem aumento de tônus
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, e o movimento passivo é difícil.
4	Segmento afetado rígido em flexão ou extensão.

Fonte: Baunsgaard et al (2016)<sup>5</sup>.

Aspectos prognósticos

O prognóstico para pacientes com espasticidade depende da gravidade desta e das doenças associadas<sup>15</sup>. O aumento do tônus muscular da espasticidade tem três aspectos característicos: 1. dependência da velocidade do movimento: se mais rápido, mais resistência; 2. tônus de flexores e extensores de um membro do corpo não estão equilibrados; 3. fraqueza associada: o músculo é fraco e encurtado pela espasticidade, podendo causar contraturas fixas<sup>16</sup>. Portanto, se a espasticidade não for tratada adequadamente, o quadro continua a contribuir com um prognóstico cada vez pior por conta dessas mudanças musculares gradativas e crônicas. O processo está representado de forma ilustrativa pelo ciclo na **figura 1**<sup>17</sup>.

**Figura 1** – Processo de piora de prognóstico da espasticidade sem tratamento adequado



Fonte: Autoria própria. Adaptado de Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity - Pathogenesis, prevention and treatment strategies. Saudi J Anaesth. 2013;7(4):453-60.

## 5.2 Intervenção

Baclofeno é um relaxante muscular e um agente antiespasmódico. É usado para cuidar de sinais e sintomas presentes em indivíduos com esclerose múltipla ou lesão/doença na medula espinhal, dentre os quais podem ser citados espasmos flexores e dor concomitante, clônus e rigidez muscular. O mecanismo atrelado a esses efeitos clínicos é relativo ao fato de baclofeno ser um agonista do receptor do ácido gama-aminobutírico do tipo beta (GABA-B) e atua estimulando-o e, por isso, inibindo a liberação de aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato<sup>18-20</sup>.

Apesar dos mecanismos de ação não serem completamente conhecidos, o baclofeno é capaz também de inibir os reflexos monossinápticos e polissinápticos nos níveis espinhal e cerebral: nos neurônios pré-sinápticos, reduz a liberação de neurotransmissor excitatório e, nos pós-sinápticos, provoca hiperpolarização e, conseqüente, inibição da neurotransmissão. O baclofeno também já demonstrou ter propriedades depressoras gerais do sistema nervoso central (SNC), mostrando sedação, sonolência, ataxia e depressão respiratória e cardiovascular, bem como ações no sistema nervoso periférico<sup>20,21</sup>.

O baclofeno pode ser administrado por via intratecal (diretamente na medula espinhal) ou por via oral. Ele é rápida e extensivamente absorvido e eliminado. A absorção pode ser dependente da dose, sendo reduzida à medida que se aumenta as doses de administração. Já a excreção é realizada pelos rins na forma inalterada da molécula. Há uma variação interindividual relativamente grande na absorção e/ou eliminação<sup>21-23</sup>.

### Aspectos regulatórios

O baclofeno oral (Ozobax™) foi aprovado para o tratamento de espasticidade pela agência sanitária dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA) em 1977<sup>22</sup>. O medicamento referência Lioresal® oral foi aprovado na agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa) em 2014<sup>24</sup>. O medicamento é aprovado no Brasil para o tratamento de espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla, bem como para estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida; e espasmo muscular de origem cerebral. Na bula, seu uso é indicado para adultos<sup>38</sup>. Outras informações de bula sobre baclofeno oral estão listadas no **quadro 4**.

**Quadro 4** – Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Baclofeno oral
<b>Nomes comerciais</b>	Lioresal® [referência]; Baclofen®; Baclon®
<b>Apresentação</b>	Comprimido 10 mg – embalagem contendo 20 comprimidos
<b>Fabricantes</b>	Novartis Biociências S.A.; Laboratório Teuto Brasileiro S/A; União Química Farmacêutica Nacional S/A

<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Uso adulto – Tratamento da espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla. Tratamento dos estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da espasticidade na população adulta
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Baclofeno deve ser administrado por via oral durante as refeições com um pouco de líquido. Em adultos, o tratamento deve ser iniciado com dose de 15 mg/dia, preferencialmente dividida em 2 a 4 doses. A dose pode ser aumentada cautelosamente por incrementos de 15 mg/dia (a intervalos de três dias) em 15mg/dia três vezes ao dia até que a dose diária necessária seja atingida. Em pacientes sensíveis ao medicamento, é aconselhável iniciar com dose diária mais baixa (5 ou 10 mg) e a elevar gradualmente. A dose ótima geralmente varia entre 30 e 80 mg/dia.
<b>Contraindicações</b>	O medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao baclofeno ou aos demais componentes da formulação.
<b>Cuidados e precauções</b>	Pacientes portadores de distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância quando tratados com baclofeno, pois pode ocorrer exacerbações dessas condições. Deve-se dar atenção especial a pacientes portadores de epilepsia, já que pode ocorrer a redução do limiar de convulsão. Também, deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico ou portadores de úlcera péptica, assim como naqueles pacientes com doenças cerebrovasculares ou com disfunção respiratória ou hepática. Não é recomendado em pacientes com insuficiência renal. Uma programação cuidadosa das doses deve ser adotada em pacientes idosos e em pacientes com espasticidade de origem cerebral, pois os efeitos adversos são mais prováveis nestes pacientes. Não existem dados que fundamentam recomendações especiais para mulheres em idade fértil, mas não há estudos conclusivos sobre o uso do medicamento em gestantes.
<b>Eventos adversos</b>	As reações adversas ocorrem principalmente no início do tratamento, ou se a dose for rapidamente elevada, ou se foram utilizadas doses altas. As reações adversas mais frequentes incluem: sedação, sonolência, náusea. Eventos como tontura, ataxia, tremor, dor de cabeça, delírios, distúrbios visuais, hipotensão, distúrbios gastrintestinais, constipação, diarreia, boca seca, erupção cutânea, enurese, depressão respiratória, confusão mental, insônia, alucinação, fraqueza muscular, fadiga e débito cardíaco diminuído também foram comuns.
<b>Patente</b>	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos e similares disponíveis.

Fonte: Bula do medicamento<sup>23</sup>.

Preço disponível para a tecnologia

**Quadro 5 – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia**

<b>Apresentação</b>	<b>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%</b>	<b>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%</b>	<b>Preço praticado em compras públicas**</b>
Baclofeno oral – comprimido de 10 mg	R\$ 10,77	R\$ 13,13	R\$ 2,54

Fontes: \*Tabela CMED: menor preço de baclofeno oral com para caixa com 20 comprimidos de 10 mg. Acesso em 02/09/2021<sup>25</sup>. \*\* Banco de Preços em Saúde: considerou-se o menor preço de média ponderada para preço unitário de um comprimido em 02/09/2021 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor por 20 comprimidos (caixa)<sup>26</sup>.

#### Disponibilidade no SUS

O baclofeno não está incluído na RENAME, mas faz parte do rol de medicamentos disponibilizados em algumas cidades brasileiras<sup>27-29</sup>.

#### Disponibilidade na Saúde Suplementar

O baclofeno oral não faz parte do rol de medicamentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

### 5.3 Comparador

Os comparadores considerados neste PTC foram o placebo e as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (diazepam).

### 5.4 Desfechos

Os desfechos de maior relevância considerados neste PTC são os seguintes:

- Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth: essa é caracterizada por graduar tônus e resistência ao/amplitude do movimento clinicamente, ou seja, faz de avaliação geral do quadro de espasticidade sob perspectiva clínica dos investigadores<sup>8</sup>. Ela existe desde 1964, tendo sido modificada em 1987 com a adição do grau " 1+" (além da pontuação que varia de 0 a 4) e uma alteração discreta das definições com o intuito de torná-la mais sensível a mudanças<sup>30,31</sup>.
- Segurança: ocorrência de eventos adversos a medicamento.

Outros desfechos menos relevantes e abordados no documento são dor associada à espasticidade, capacidade funcional durante as atividades de vida diárias e qualidade de vida (global e/ou relacionada à saúde).

### 5.5 Tipos de estudo

Foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECRs) paralelos ou cruzados para inclusão. As revisões sistemáticas recuperadas contribuíram para a escrita do relatório e tiveram suas listas de referências revisadas manualmente. Diante da escassez de estudos observacionais que comparassem baclofeno oral a outras alternativas e pudessem contribuir para a tomada de decisão, optou-se por manter apenas os ECRs.

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática considerando espasticidade em população adulta, independente da doença de base, que causa essa condição clínica.

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

#### Identificação dos ECRs

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 26 de junho de 2021, sem restrição para comparadores, desfechos, tipos de estudo e apresentação do baclofeno. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library, PEDRO, LILACS (via BVS), Medrxiv e OpenGrey. O **quadro 6** detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar os ECRs e o número de publicações encontradas.

**Quadro 6** – Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	<p>((((((((("Muscle Hypertonia"[Mesh]) OR "Muscle Spasticity"[Mesh]) OR (Spasticity, Muscle) OR (Spastic Clasp-Knife Spasticity) OR (Clasp Knife Spasticity) OR (Spasticity, Clasp-Knife) OR (spastic\$ or high tone))) OR ("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR • (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR (MS (Multiple Sclerosis)) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating)))) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh] OR (CP (Cerebral Palsy)) OR (Cerebral Palsy, Dystonic-Rigid) OR (Cerebral Palsies, Dystonic-Rigid) OR (Cerebral Palsy, Dystonic Rigid) OR (Dystonic-Rigid Cerebral Palsies) OR (Dystonic-Rigid Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Mixed) OR (Mixed Cerebral Palsies) OR (Mixed Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Monoplegic, Infantile) OR (Monoplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Monoplegic) OR (Cerebral Palsy, Quadriplegic, Infantile) OR (Quadriplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Quadriplegic) OR (Cerebral Palsy, Rolandic Type) OR (Rolandic Type Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Congenital) OR (Congenital Cerebral Palsy) OR (Little Disease) OR (Little's Disease) OR (Spastic Diplegia) OR (Diplegias, Spastic) OR (Spastic Diplegias) OR (Diplegia, Spastic) OR (Monoplegic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsies, Monoplegic) OR (Cerebral Palsy, Monoplegic) OR (Monoplegic Cerebral Palsies) OR (Cerebral Palsy, Athetoid) OR (Athetoid Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsies, Athetoid) OR (Cerebral Palsy, Dyskinetic) OR (Cerebral Palsies, Dyskinetic) OR (Dyskinetic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Atonic) OR (Atonic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Hypotonic) OR (Hypotonic Cerebral Palsies) OR (Hypotonic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Diplegic, Infantile) OR (Diplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Diplegic) OR (Cerebral Palsy, Spastic) OR (Spastic Cerebral Palsies) OR (Spastic Cerebral Palsy)))) OR ("Stroke"[Mesh] OR (Strokes) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (CVA (Cerebrovascular Accident)) OR (CVAs (Cerebrovascular Accident)) OR (Cerebrovascular Apoplexy) OR (Apoplexy, Cerebrovascular) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Brain Vascular Accident) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Vascular Accidents, Brain) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Stroke, Cerebrovascular) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Apoplexy) OR (Cerebral Stroke) OR (Cerebral Strokes) OR (Stroke, Cerebral) OR (Strokes, Cerebral) OR (Stroke, Acute) OR (Acute Stroke) OR (Acute Strokes) OR (Strokes, Acute) OR (Cerebrovascular Accident, Acute) OR (Acute Cerebrovascular Accident) OR (Acute Cerebrovascular Accidents) OR (Cerebrovascular Accidents, Acute)))) OR (((("Spinal Cord Injuries"[Mesh] OR (Spinal Cord Trauma) OR (Cord Trauma, Spinal) OR (Cord Traumas, Spinal) OR (Spinal Cord Traumas) OR (Trauma, Spinal Cord) OR (Traumas, Spinal Cord) OR (Myelopathy, Traumatic) OR (Myelopathies, Traumatic) OR (Traumatic Myelopathies) OR (Traumatic Myelopathy) OR (Injuries, Spinal Cord) OR (Cord Injuries, Spinal) OR (Cord Injury, Spinal) OR (Injury, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Injury) OR (Spinal Cord Transection) OR (Cord Transection, Spinal) OR (Cord Transections, Spinal) OR (Spinal Cord Transections) OR (Transection, Spinal Cord) OR (Transections, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Laceration) OR (Cord Laceration, Spinal) OR (Cord Lacerations, Spinal) OR (Laceration, Spinal Cord) OR (Lacerations, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Lacerations) OR (Post-Traumatic Myelopathy) OR (Myelopathies, Post-Traumatic) OR (Myelopathy, Post-Traumatic) OR (Post Traumatic Myelopathy) OR (Post-Traumatic Myelopathies) OR (Spinal Cord Contusion) OR (Contusion, Spinal Cord) OR (Contusions, Spinal Cord) OR (Cord Contusion, Spinal) OR (Cord Contusions, Spinal) OR (Spinal Cord Contusions)))) OR ("Brain Injuries, Traumatic"[Mesh] OR (Brain Injury, Traumatic) OR (Traumatic Brain Injuries) OR (Trauma, Brain) OR (Brain Trauma) OR (Brain Traumas) OR (Traumas, Brain) OR (TBI (Traumatic Brain Injury)) OR (Encephalopathy,</p>	1.970

	Traumatic) OR (Encephalopathies, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathies) OR (Injury, Brain, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathy) OR (TBIs (Traumatic Brain Injuries)) OR (TBI (Traumatic Brain Injuries)) OR (Traumatic Brain Injury) OR (Apoplexy)))) AND (Baclofen"[Mesh] OR Baclophen OR lioresal)	
EMBASE	'spasticity'/exp OR 'muscle hypertonia'/exp OR 'muscle rigidity'/exp OR 'clasp knife' OR 'muscle spasticity' OR 'multiple sclerosis'/exp OR 'cerebral palsy'/exp OR 'cerebrovascular accident'/mj OR 'spinal cord disease'/mj OR 'traumatic brain injury'/exp AND 'baclofen'/exp OR lioresal AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	2.060
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Baclofen] explode all trees	261
PEDRO	baclofen	15
LILACS (via BVS)	baclofen	15
Medrxiv	baclofen	18
OpenGrey	baclofen	20

## 6.2 Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI<sup>32</sup>. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou definidas com um terceiro pesquisador. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir.

### **Critérios de inclusão**

(a) Tipos de participante: Pacientes adultos com espasticidade.

(b) Tipo de intervenção: Baclofeno oral em monoterapia ou associação com outras intervenções.

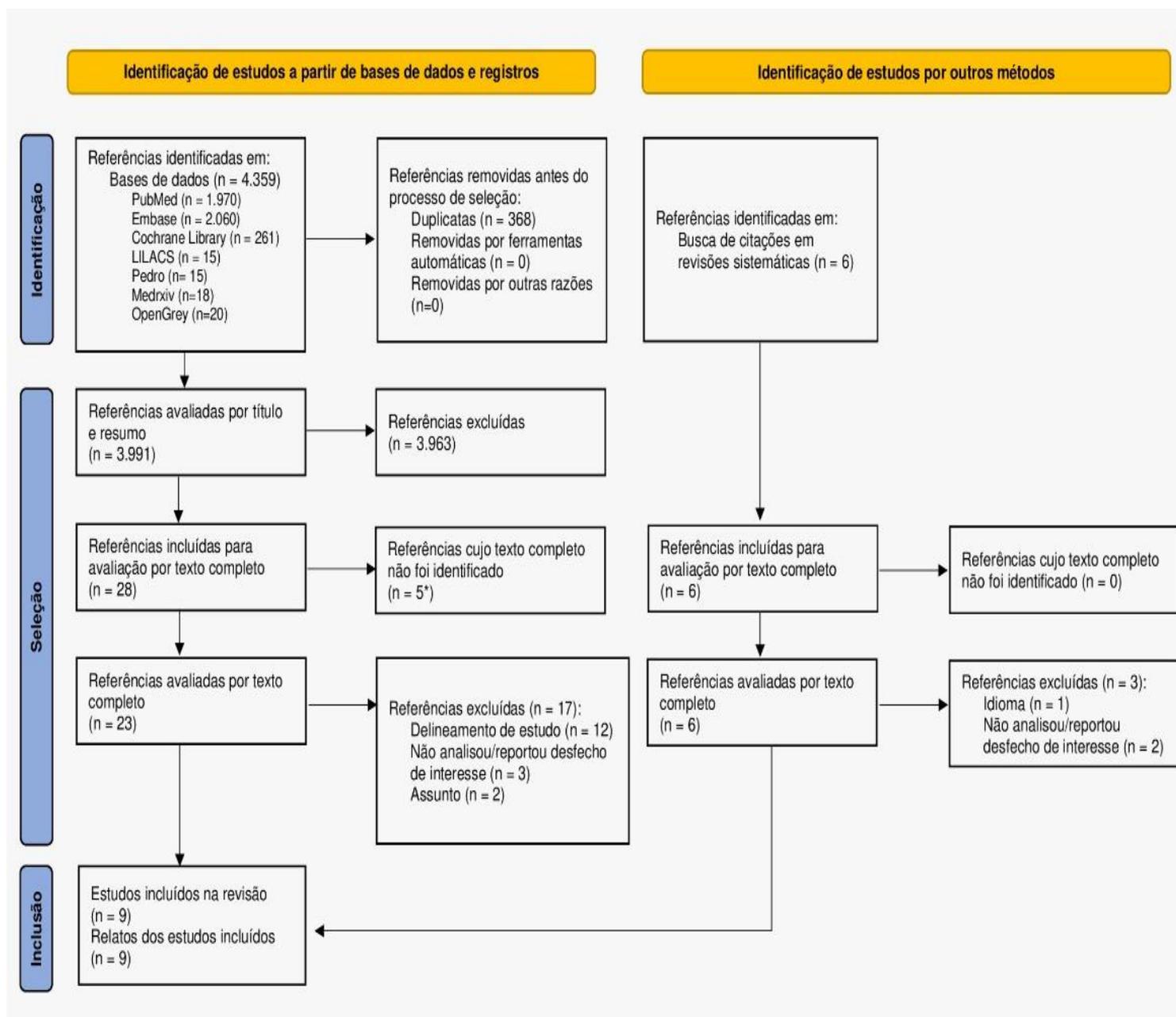
(c) Tipos de estudos: Foram considerados os ensaios clínicos randomizados (ECRs) comparando baclofeno oral a placebo ou a outras alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.

(d) Desfechos: Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth; Dor associada à espasticidade; Capacidade funcional durante as atividades de vida diária; Qualidade de vida (global e/ou relacionada à saúde); Segurança (ocorrência de eventos adversos a medicamento).

**Critérios de exclusão:** foram excluídos estudos que não avaliassem espasticidade, independente da condição de base, e com quaisquer outros delineamentos que não ECR; estudos que avaliassem apenas pacientes pediátricos; estudos com comparadores que não estivessem incorporados ao SUS ou intervenções não farmacológicas; se não avaliasse os desfechos de interesse elencados no PTC; estudos publicados em outros idiomas que não Português, Espanhol e Inglês.

Foram identificadas 34 publicações potencialmente elegíveis: 28 identificadas pela busca sistemática e 6 por busca de citações. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 20 publicações, cinco por não ser possível o acesso ao texto completo, como pode ser observado na **figura 2. O quadro 7** que descreve as razões para exclusão das publicações na elegibilidade por texto completo. Os estudos incluídos tiveram como comparadores o placebo e o diazepam, portanto os resultados foram apresentados considerando esses dois grupos.

**Figura 2** – Fluxograma da seleção de ECRs.



\*Castro ML, Traldi S. The use of baclofen in cerebral spasticity. *Folha Med* 1977; 74: 561–564; Levine IM, Jossmann PB, DeAngelis V. Lioresal, a new muscle relaxant in the treatment of spasticity - a double-blind quantitative evaluation. *Dis Nerv Syst* 1977; 38: 1011–1015; Medaer R, Hellebuyk H, Van Den Brande E, et al. Treatment of spasticity due to stroke. A double-blind, cross-over trial comparing baclofen with placebo. *Acta Ther* 1991; 17: 323–331; Roussan, M., Terrence, C., & Fromm, G. (1985). Baclofen versus diazepam for the treatment of spasticity and long-term follow-up of baclofen therapy. *Pharmatherapeutica*, 4(5), 278–284.; Hudson, P., Weightman, D., & Cartlidge, N. E. (1972). Clinical trial of baclofen against placebo. *Postgraduate Medical Journal*, 48, Suppl 5:37-40.

Fonte: Autoria própria.

**Quadro 7** – Lista de estudos excluídos após leitura dos textos completos, de acordo com a razão de exclusão.

Delineamento de estudo
Aisen ML, Dietz MA, Rossi P, et al. Clinical and pharmacokinetic aspects of high dose oral baclofen therapy. <i>J Am Paraplegia Soc</i> 1992; 15: 211–216.
Cendrowski, W., & Sobczyk, W. (1977). Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. <i>European Neurology</i> , 16(1), 257–262.
Dai AI. Decreased side-effects of oral baclofen with add-on treatment of botulinum toxin type A in cerebral palsy: A study from Turkey. <i>Neurol Psychiatry Brain Res</i> 2006; 13: 155–158.
Hassan N, McLellan DL. Double-blind comparison of single doses of DS103-282, baclofen and placebo for suppression of spasticity. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1980; 43: 1132–1136.
Hedley, D. W., Maroun, J. A., & Espir, M. L. (1975). Evaluation of baclofen (Lioresal) for spasticity in multiple sclerosis. <i>Postgraduate Medical Journal</i> , 51(599), 615–618.
Jerusalem F. Double-blind study on the antispastic effect of beta-94-chlorophenyl-gammaaminobutyric acid (CIBA) in multiple sclerosis. <i>Nervenarzt</i> 1968; 39:515–17 (in German).
Mizuno S, Takeda K, Maeshima S, et al. Effect of oral baclofen on spasticity poststroke: responders versus non-responders. <i>Top Stroke Rehabil</i> 2018; 25: 438–444.
Nielsen, J. F., & Sinkjaer, T. (2000). Peripheral and central effect of baclofen on ankle joint stiffness in multiple sclerosis. <i>Muscle &amp; Nerve</i> , 23(1), 98–105.
Norris, F. H. J., U, K. S., Sachais, B., & Carey, M. (1979). Trial of baclofen in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Archives of Neurology</i> , 36(11), 715–716.
Peck J, Urits I, Crane J, et al. Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. <i>Psychopharmacol Bull</i> 2020; 50: 142–162.
Pedersen, E., & Arlien-Soborg, P. (1972). Studies on the effect and mechanism of a Gaba derivative (Lioresal R) in spasticity. <i>Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum</i> , 51, 485–486
Wininger M, Craelius W, Settle J, et al. Biomechanical analysis of spasticity treatment in patients with multiple sclerosis. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2015; 8: 203–211.
Não analisou ou relatou os resultados para desfechos de interesse
Basmajian JV, Yucel V. EDefts of GABA-derivative (BA-34647) on spasticity. Preliminary report of a double-blind cross-over study & rehabilitation. <i>American Journal of Physical Medicine</i> 1974;53(5):223-8.
Basmajian, J. V. (1975). Lioresal (baclofen) treatment of spasticity in multiple sclerosis. <i>American Journal of Physical Medicine</i> , 54(4), 175–177.
Dapas F, Hartman SF, Martinez L, et al. Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo. <i>Spine</i> 1985;10(4):345–349.
Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, et al. Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1985; 29: 467–469.
Smith, M. B., Brar, S. P., Nelson, L. M., Franklin, G. M., & Cobble, N. D. (1992). Baclofen effect on quadriceps strength in multiple sclerosis. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i> , 73(3), 237–240.
Assunto
Anand JS, Zajac M, Waldman W, et al. Correlation between the single, high dose of ingested baclofen and clinical symptoms. <i>Ann Agric Environ Med</i> 2017; 24: 566–569.
Corston, R. N., Johnson, F., & Godwin-Austen, R. B. (1981). The assessment of drug treatment of spastic gait. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 44(11), 1035–1039.
Idioma
Liu W, Li L, Wang BS. Botulinum toxin A and lioresal for managing spasticity: Clinical comparative study. <i>Chinese J Clin Rehabil</i> 2002; 6: 1103–1104.

### 6.3 Caracterização dos estudos selecionados

As características dos estudos incluídos são apresentadas no **quadro 8**. O diazepam, presente no Componente Básico da Assistência Farmacêutica, foi o único medicamento que apareceu em estudos comparativos com baclofeno oral – além dele, estudos excluídos compararam o baclofeno oral a tizanidina, que não está incorporada no SUS<sup>33</sup>. Apesar da toxina botulínica do tipo A ser o medicamento principal abordado pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de

Espasticidade (2017)<sup>34</sup> e a tecnologia que tem mais evidências sobre a condição clínica em questão, foi identificado apenas um ECR comparando-a ao baclofeno oral e esse não foi incluído por ter sido publicado em chinês.

**Quadro 8** – Características dos estudos clínicos randomizados e controlados que avaliaram baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em adultos.

ECRs	Design e pacientes	Objetivo	Dose do baclofeno oral	Tempo de seguimento	Desfechos de interesse avaliados
<b>Comparação com placebo</b>					
Brar (1991) <sup>35</sup>	ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes (n=38) com esclerose múltipla	Examinar os efeitos de baclofeno oral em pacientes com espasticidade mínima a moderada na esclerose múltipla	15 mg/dia, até o máximo de 20 mg/dia	10 semanas	- Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária
Duncan (1976) <sup>36</sup>	ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes (n=22) com esclerose múltipla e lesões na medula espinhal	Avaliar o efeito do baclofeno em vários componentes em pacientes com lesões na medula espinhal	Dose inicial: 5 mg, 3x/dia. Incrementos em até 3 dias até melhora máxima ou uma dosagem máxima de 100 mg/dia.	4 semanas com uma das intervenções, 1 semana de <i>washout</i> e 4 semanas com a outra intervenção	- Dor associada à espasticidade - Segurança
Feldman (1978) <sup>37</sup>	ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes (n=33) com esclerose múltipla	Estudar efeitos e segurança do baclofeno em pacientes com esclerose múltipla, que tiveram sinais e sintomas na medula espinhal, particularmente espasticidade.	Dose inicial: 5 mg, 3x/dia por 3 dias. Incremento: em intervalos de pelo menos 3 dias até o máximo de 80 mg.	10 semanas de estudo duplo cego e 3 anos de estudo aberto	- Dor associada à espasticidade - Segurança
Hudgson (1971) <sup>38</sup>	ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes (n=23) com esclerose múltipla, mielopatia, doença do neurônio motor, paraplegia espástica familiar, paraparesia espástica progressiva.	Avaliar a eficácia de baclofeno oral no tratamento de espasticidade	10 mg, 3x/dia	10 dias	- Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária - Segurança
Orsnes (2000) <sup>39</sup>	ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes (n=14) com esclerose múltipla.	Medir a marcha e estabilidade postural por métodos objetivos em pacientes com esclerose múltipla espástica e avaliar o efeito do baclofeno na marcha e	Dose inicial: 5 mg, 3x/dia. Incremento de 15 mg, 3x/dia até tolerância.	11 dias	- Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Segurança

		estabilidade postural.			
Sachais (1977) <sup>40</sup>	ECR duplo-cego multicêntrico (16 centros), incluindo pacientes (n=166) com esclerose múltipla	Comparar a eficácia do baclofeno e do placebo em pacientes com espasticidade secundária à esclerose múltipla.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– para <b>pacientes ambulatoriais</b>, 1ª semana: 5 mg 3x/dia durante 3 dias e 10 mg 3x/dia durante 4 dias; 2ª semana: 15 mg 3x/dia durante 3 dias e 20 mg 3x/dia durante 4 dias.</li> <li>– para <b>pacientes internados</b>, 1ª semana: 10 mg 3x/dia durante 3 dias e 15 mg 3x/dia durante 4 dias; 2ª semana: 20 mg 3x/dia (10 ou 20 mg adicionais, como requerido, até 80 mg/dia).</li> </ul>	5 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dor associada à espasticidade</li> <li>- Capacidade funcional durante as atividades de vida diária</li> <li>- Segurança</li> </ul>
Sawa (1979) <sup>41</sup>	ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes (n=21) com esclerose múltipla.	Estudar a espasticidade dos membros inferiores em 21 pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida ou mielopatia crônica (esclerose múltipla presumida).	Dose inicial: 5 mg, 3x/dia. Incremento: até o máximo de 60 mg.	21 dias de uma das intervenções, sete dias de <i>washout</i> e 21 dias da outra intervenção.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dor associada à espasticidade</li> <li>- Segurança</li> </ul>
<b>Comparação com Diazepam</b>					
From (2009) <sup>42</sup>	ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes (n=17) com esclerose múltipla.	Fazer avaliação clínica entre baclofeno oral e diazepam para espasticidade associada à esclerose múltipla.	Dose média foi de 61,2 mg (30 a 120 mg) e de diazepam, de 26,8 mg (10 a 40 mg).	4 semanas da 1ª intervenção (duas para ajuste de dose e outras duas para o tratamento) e 4 semanas para a 2ª (separadas por um “período conhecido de placebo”).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth</li> <li>- Segurança</li> </ul>
Cartlidge (1974) <sup>43</sup>	ECR duplo-cego, incluindo pacientes (n=40) com esclerose múltipla em remissão, paraparesia, mielopatia espondilótica, paraplegia espástica hereditária e traumática.	Comparar as ações de baclofeno e de diazepam em relação ao alívio da espasticidade e à indução de efeitos colaterais.	Doses: para baclofeno, 30 mg/dia por 2 semanas (baixa dosagem) e 60 mg/dia por 2 semanas (alta dosagem); para diazepam, 15 mg/dia por 2 semanas (baixa dosagem) e 30 mg/dia por 2 semanas (alta dosagem).	1 semana de <i>washout</i> e 8 semanas recebendo os tratamentos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth</li> <li>- Segurança</li> </ul>

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para todos os ECRs incluídos foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado da Colaboração Cochrane (RoB 2.0)<sup>44</sup>. O **quadro 9** mostra os resultados das avaliações para os ECRs comparando baclofeno oral com placebo e com diazepam. Para todos dos desfechos de interesse analisados nos estudos incluídos, houve um alto risco de viés, principalmente por problemas de randomização, sigilo de alocação e cegamento, que não foram descritos ou o foram de maneira superficial. Ainda, nenhum dos estudos tinham um protocolo publicado. Alguns apresentaram dados incompletos ou relataram perda deles ou do seguimento dos pacientes, sendo este último ponto importante porque a maioria dos ECRs tinham número de participantes baixo. Todos os estudos são cruzados, exceto Sachais (1977)<sup>40</sup>, e a maioria teve problema no relato do processo de *crossover* – avaliado pelo Domínio 5 do RoB 2.0 – mais especificamente sobre o equilíbrio das características basais dos grupos antes e após do período de *washout*.

**Quadro 9** – Avaliação do risco de viés dos ECRs incluídos neste PTC, considerando todos os desfechos de interesse.

ECRs	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Domínio 6	Risco de viés geral
<b>Baclofeno vs placebo</b>							
Brar (1991) <sup>35</sup>	Alto	Alto	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
Duncan (1976) <sup>36</sup>	Alto	Alto	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Alto
Feldman (1978) <sup>37</sup>	Alto	Algumas preocupações	Alto				
Hudgson (1971) <sup>38</sup>	Algumas preocupações	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
Orsnes (2000) <sup>39</sup>	Alto	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Alto
Sachais (1977) <sup>40</sup>	Algumas preocupações	Alto	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Não se aplica	Alto
Sawa (1979) <sup>41</sup>	Alto	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
<b>Baclofeno vs diazepam</b>							
Cartlidge (1974) <sup>43</sup>	Alto	Alto	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Alto
From (1975) <sup>42</sup>	Algumas preocupações	Alto	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo	Alto

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os resultados sobre os ECRs comparando baclofeno oral com placebo e com diazepam foram descritos de acordo com os desfechos da pergunta de pesquisa. Foram tratados separadamente por tipo de comparadores somente para avaliação da espasticidade por escala de Ashworth e segurança, uma vez que os ECRs avaliando baclofeno e diazepam só apresentaram esses dois desfechos.

### Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth

A escala de Ashworth (e sua versão modificada) é um instrumento validado e amplamente aceito para avaliação da espasticidade<sup>11</sup>. Entretanto, não foram todos os ECRs identificados neste parecer que aplicaram essa escala ou mesmo outras escalas validadas ou não para avaliação da espasticidade. Mesmo quando utilizada, os resultados dos ECRs foram apresentados de maneira heterogênea descrevendo o resultado para avaliação clínica geral da espasticidade ou focando apenas no tônus muscular. Cinco ECRs aplicaram a escala de Ashworth: Brar (1991)<sup>35</sup>, Hudgson (1971)<sup>38</sup> e Orsnes (2000)<sup>39</sup> foram ECRs que avaliaram o baclofeno oral em comparação com placebo, enquanto From (2009)<sup>42</sup> e Cartlidge (1974)<sup>43</sup> compararam o medicamento com diazepam. A maior parte dos pacientes avaliados apresentavam espasticidade secundária à esclerose múltipla - três ECRs incluíam apenas esses pacientes e mesmo entre os estudos que incluíram participantes sem especificar a causa da espasticidade (Hudgson (1971) e Cartlidge (1974)), a maioria pacientes apresentava essa condição. No **quadro 10**, são descritos os resultados para a avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth nos ECRs incluídos.

**Quadro 10** – Resultados da avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth nos ensaios clínicos randomizados.

ECRs	Pacientes	Avaliação clínica geral da espasticidade	Tônus muscular	Discussão
<b>Baclofeno vs placebo</b>				
Brar (1991) <sup>35</sup>	Esclerose múltipla (n=38)	-	Proporção de melhora na pontuação da escala: Baclofeno: 30% Baclofeno/alongamento (terapia combinada): 40% Placebo: 20% Placebo/alongamento: 17%	A melhora apontada indicou que o tratamento com o baclofeno oral e com a terapia combinada (baclofeno + alongamento) foram mais eficazes do que o placebo sozinho ou com exercícios de alongamento. Duas vezes mais pacientes melhoraram com a terapia combinada em relação aos grupos com placebo (p=0,105).
Hudgson (1971) <sup>38</sup>	Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar	Melhora média na pontuação da escala: Baclofeno: 1,44 Placebo: 0,54	-	A melhora clínica da espasticidade medida pela escala de Ashworth mostrou uma diferença significativa favorecendo baclofeno oral em relação ao placebo. Não houve diferença significativa se o

	(n=1) e progressiva (n=1)	Diferença média entre os grupos: 0,90 ± 0,426 (p<0,05)		tratamento com baclofeno foi feito antes ou depois do placebo.
Orsnes (2000) <sup>39</sup>	Esclerose múltipla (n=14)	-	Média (DP) [para as articulações do joelho]: <i>Antes do tratamento:</i> Baclofeno: 1,9 (1,5) Placebo: 3,1 (2,1) <i>Depois do tratamento:</i> Baclofeno: 2,8 (2,4) Placebo: 3,2 (2,3) p=0,33	Foram identificadas tendências não estatisticamente significativas de melhoria do tônus muscular nos joelhos durante o tratamento com baclofeno oral em comparação com placebo.
<b>Baclofeno vs diazepam</b>				
From (2009) <sup>42</sup>	Esclerose múltipla (n=17)	Soma das pontuações [para membros inferiores]:  - Antes do estudo: Baclofeno: 76 Diazepam: 80  - Após as 4 semanas: Baclofeno: 55 Diazepam: 57	-	Não houve diferença estatística entre os grupos na redução dos escores de espasticidade para avaliação clínica dos membros inferiores.
Cartlidge (1974) <sup>43</sup>	Esclerose múltipla em remissão (n=34), mielopatia espondilótica (n=1), paraparesia (n=2), paraplegia espástica hereditária (n=2) e traumática (n=1)	Diferença média na melhora das pontuações (DP):  <i>Dose baixa (comparando antes e depois dessa dose):</i> Baclofeno: 0,49 (0,163) P<0,01 Diazepam: 0,71 (0,159) P<0,001  <i>Alta dose (imediatamente após a baixa dose):</i> Baclofeno: 1,31 (0,227) P<0,001 Diazepam: 1,13 (0,202) p<0,001	-	Comparando as melhorias dos dois fármacos durante o período de:  - baixa dose: a diferença não foi estatisticamente significativa (P > 0.2).  - alta dose: a diferença de 0,2 com um erro padrão de 0,311 não foi estatisticamente significativa (P>0,5).

DP = desvio padrão.

De forma geral, os estudos que compararam baclofeno oral com placebo sugerem tendência de efeitos mais positivos para a intervenção, enquanto os que compararam este medicamento com diazepam indicaram uma diferença pouco significativa entre as tecnologias em termos de efeito. Mas em ambos os casos o número de pacientes é muito pequeno e os resultados são pouco expressivos, o que impede qualquer conclusão em ambas as comparações.

## Dor associada à espasticidade

O **quadro 11** descreve os resultados dos ECRs para o desfecho dor associada à espasticidade. Cabe ressaltar que o desfecho foi avaliado de forma subjetiva pelos participantes em praticamente todos os estudos; e o relato dificulta a análise e conclusão. Sachais (1977)<sup>40</sup> foi o ECR que fez uma análise mais completa em relação à dor associada à espasticidade para pacientes com esclerose múltipla. Foram avaliadas as diferenças entre o período basal e a última visita após os participantes já terem sido submetidos a baclofeno oral ou a placebo. Reduções estatisticamente significativas dos valores basais na dor foram vistas em pacientes tratados com baclofeno oral, principalmente quando se considerou a avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores (baclofeno: -1,10; placebo: -0,08;  $p < 0,001$ ) e, também, a partir da impressão clínica geral do médico (baclofeno: -2,69; placebo: -2,26;  $p < 0,025$ ). Por outro lado, a autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas não teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (baclofeno: -0,08; placebo: -0,12;  $p = \text{não especificado}$ ). Vale destacar que cada uma das abordagens foi feita por escalas graduadas distintas para classificação da dor, cujas diminuições do escore significam menores impressões de dor.

**Quadro 11** – Resultados da avaliação da dor associada à espasticidade nos ensaios clínicos randomizados.

ECRs	Pacientes	Resultados/Discussão
<b>Baclofeno vs placebo</b>		
Duncan (1976) <sup>36</sup>	Esclerose múltipla (n=11) e lesões da medula espinhal (n=11)	Impressões subjetivas dos participantes quanto à dor associada à espasticidade: 72% daqueles que tiveram melhora com baclofeno ao invés de placebo relataram redução da dor durante os espasmos.
Feldman (1978) <sup>37</sup>	Esclerose múltipla (n=33)	Impressões dos pacientes: 10 dos 16 com espasmos dolorosos frequentes nas pernas mostraram uma redução significativa na frequência destes durante os ensaios do estudo ( $p < 0,05$ ). Destes 10, nove estavam em uso de baclofeno oral e apenas um, de placebo.
Sawa (1979) <sup>41</sup>	Esclerose múltipla (n=21)	Os autores informaram redução da dor com o baclofeno oral, mas sem descrição do método utilizado e dos resultados.
Sachais (1977) <sup>40</sup>	Esclerose múltipla (n=166)	<i>Diferença entre valores inicial e da última visita:</i> Avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores: -1,10 vs -0,08 ( $p < 0,001$ ) Impressão clínica geral do médico: -2,69 vs -2,26 ( $p < 0,025$ ) Autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas: -0,08 vs -0,12 ( $p = \text{não especificado}$ )  Dos resultados, houve redução estatisticamente significativa para as duas primeiras análises no grupo baclofeno. Para a autoavaliação dos pacientes, não foi verificado isso, tampouco diferença entre os grupos.
<b>Baclofeno vs diazepam</b>		
Não foram identificados estudos que comparavam baclofeno oral a diazepam e avaliaram dor associada à espasticidade.		

## Capacidade funcional durante as atividades de vida diária

A capacidade funcional é relatada de diferentes formas pelos estudos. Hudgson (1971)<sup>38</sup> relatou as impressões dos pacientes durante o tratamento. Brar (1991)<sup>35</sup>, por outro lado, fez uso de escala de autoavaliação dos pacientes para atividades funcionais diárias e Sachais (1977)<sup>40</sup>, além disso, fez abordagem por impressão geral do médico também. Orsnes (2000)<sup>39</sup> fez a avaliação funcional, mas não apresentou resultados. No **quadro 12**, estão apresentados os resultados e informações sobre as avaliações para cada uma das análises feitas nos estudos de baclofeno oral comparado a placebo pois não havia relato de resultados para esse desfecho nos estudos comparando baclofeno oral a diazepam.

**Quadro 12** – Avaliação da capacidade funcional durante as atividades de vida diária pelos ECRs que comparam baclofeno oral a placebo.

ECRs	Pacientes	Resultados	Discussão
Brar (1991) <sup>35</sup>	Esclerose múltipla (n=38)	<p><i>Proporção de melhora – Baclofeno vs Baclofeno/alongamento vs Placebo vs Placebo/alongamento:</i></p> <p>Ambulando 100 jardas*: 10% vs 10% vs 17% vs 30%</p> <p>Subir escadas ou meio-fio: 20% vs 23% vs 13% vs 7%</p> <p>Atividades domésticas: 17% vs 23% vs 20% vs 23%</p> <p>Dificuldade no desempenho: todos pacientes relataram pelo menos leve, sendo que 70% relataram moderada e 20%, severa. Não houve separação entre grupos de tratamentos.</p>	<p>Componentes da função diária foram avaliados por escala de autoavaliação. A dificuldade no desempenho de oito atividades funcionais foi atribuída a uma das quatro avaliações: nenhuma, leve, moderada ou grave. A pontuação para cada atividade funcional (deambulação de 200 jardas, subir escadas ou meio-fio, transferência, deambular em casa, gerenciar barreiras físicas no trabalho, realizar tarefas domésticas, vestir-se e realizar um programa de exercícios em casa) foi somada para obter uma medida funcional sumária, que, quando analisada, indicou que nenhuma das diferenças entre os tratamentos foi estatisticamente significativa.</p> <p>Três áreas foram citadas como as mais problemáticas: atividades domésticas, deambular 200 jardas e subir escadas, cujos resultados estão ao lado.</p>
Hudgson (1971) <sup>38</sup>	Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1)	<p>Treze dos 23 pacientes se sentiram melhor durante o uso de baclofeno, mas em três a mobilidade melhorada foi associada a maior fraqueza. Outros cinco se sentiram melhor com o placebo, sendo uma melhora acompanhada por aumento da fraqueza. Cinco pacientes disseram que não sentiram diferença entre os períodos de tratamento.</p> <p>Foi identificado que de 47% a 90% (intervalo de confiança de 95%) dos participantes prefeririam o baclofeno oral ao placebo.</p>	Os resultados não foram estatisticamente significativos.
Sachais (1977) <sup>40</sup>	Esclerose múltipla (n=166)	<p><i>Impressão geral do médico<sup>1</sup> – Baclofeno vs Placebo:</i></p> <p>Andar: 2,30 vs 2,28; Vestir ou despir: 2,11 vs 2,31; Função da bexiga: 2,02 vs 2,12; Dormindo: 2,22 vs 2,14; Destreza</p>	Nenhuma das diferenças entre os tratamentos foi estatisticamente significativa.

		geral: 2,17 vs 2,19; Fala ou mentação: 1,93 vs 2,04  <i>Autoavaliação do paciente<sup>2</sup> – Baclofeno          vs Placebo:</i> -0,16 vs -0,16	
Orsnes (2000) <sup>39</sup>	Esclerose múltipla (n=14)	Avaliação funcional por EDSS e MSIS, mas não relata os resultados.	Autores afirmaram não haver diferença estatística entre os grupos para os dois métodos de avaliação.

EDSS = Escala de Status de Incapacidade Expandida de Kurtzke. MSIS = escala de incapacidade de esclerose múltipla. **1.** A escala utilizava de cinco pontos: marcado (5), moderado (4), leve (3), sem mudança (2) ou pior (1). **2.** A escala nesse caso tinha 4 pontos: indica nada ou pouco tempo (0); ocasionalmente ou parte do tempo (1); na maioria das vezes (2); e o tempo todo (3).

\* Na metodologia e na discussão da publicação do estudo, comenta sobre 200 jardas, mas os resultados são para 100 jardas.

## Qualidade de vida

Este parecer não identificou ECRs que avaliaram qualidade de vida para baclofeno oral.

## Segurança

Nenhum dos estudos neste parecer apresentaram dados estatísticos para a ocorrência de EAM, mas, no **quadro 13**, estão apresentadas as quantidades de casos, de eventos que foram descritos em cada estudo sobre baclofeno oral comparado a placebo ou a diazepam.

**Quadro 13** – EAM relatados nos ECRs para baclofeno oral e o respectivo comparador.

ECRs	Pacientes	Resultados	
<b>Baclofeno vs placebo</b>			
Duncan (1976) <sup>36</sup>	Esclerose múltipla (n=11) e lesões da medula espinhal (n=11)	Vertigem: 5 vs 1 Náusea: 5 vs 1 Sonolência: 3 vs 1 Boca seca: 3 vs 0 Fraqueza: 2 vs 0	Vômito: 1 vs 0 Tontura: 1 vs 1 Edema na perna: 1 vs 0 Hipotensão postural: 1 vs 0
Feldman (1978) <sup>37</sup>	Esclerose múltipla (n=33)	Boca seca: 5 vs 1 Sonolência: 4 vs 4	Visão turva: 2 vs 2 Parestesia: 5 vs 2
Hudgson (1971) <sup>38</sup>	Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1)	Náusea: 3 vs 1 Vertigem: 1 vs 0 Visão embaçada: 0 vs 1	Infecção do trato respiratório superior: 0 vs 1 Dor supraorbital: 1 vs 0 Sonolência: 1 vs 0
Orsnes (2000) <sup>39</sup>	Esclerose múltipla (n=14)	Fadiga: 5 vs 1 Tontura: 3 vs 1 Diarreia: 1 vs 1 Sonolência: 2 vs 0 Náusea: 1 vs 0	Diplopia diminuída: 1 vs 0 Mau humor: 1 vs 0 Obstipação: 1 vs 0 Incontinência agravada: 1 vs 0 Micção frequente: 1 vs 0
Sachais (1977) <sup>40</sup>	Esclerose múltipla (n=166)	<b>1) Neurológico:</b> Sonolência: 70% vs 33% Vertigem: 13% vs 10% Fraqueza excessiva: 24% vs 15% Dor de cabeça: 17% vs 13% Frequência de micção: 13% vs 0% Insônia: 9% vs 6%	Depressão: 4% vs 2% Fraqueza excessiva, extremidades inferiores: 6% vs 2%  <b>2) Gastrintestinais:</b> Náusea: 15% vs 4% Constipação: 9% vs 4%

			Vômito: 2% vs 0%
Sawa (1979) <sup>41</sup>	Esclerose múltipla (n=21)	<b>Pelo menos 1 evento adverso:</b> 71% vs 19% <b>Eventos adversos com o baclofeno</b> (duração média em dias; gravidade): <i>1) Neurológico:</i> Sedação: 29% (15; leve a severa) Dor de cabeça: 14% (6; severa) Mudanças de humor – euforia: 10% (9; leve a moderada) Mudanças de humor – depressão: 10% (9; severa) Tontura: 10% (16; leve) Perturbação do equilíbrio: 10% (6; moderada a proibitiva)	Fraqueza aumentada: 14% (18; moderada a proibitiva)  <i>2) Gastrointestinais:</i> Náusea: 24% (8; leve a proibitiva) Vômito: 10% (5; moderada) Diarreia: 5% (14; sem relato) Dor abdominal: 10% (5; moderada a proibitiva) <i>3) Outros:</i> Mal-estar geral: 10% (14; moderada) Boca seca: 5% (16; moderada) Ganho de peso: 5% (21; severa)
<b>Baclofeno vs diazepam</b>			
Cartlidge (1974) <sup>43</sup>	Esclerose múltipla em remissão (n=34), mielopatia espondilótica (n=1), paraparesia (n=2), paraplegia espástica hereditária (n=2) e traumática (n=1)	<i>Baixa dose</i> Sedação sozinha: 6 vs 5 Sedação associada a outros efeitos: 3 vs 5 Fraqueza: 2 vs 6 Outros EAM (total): 19 vs 21 Retirada do estudo: 0 vs 0	<i>Alta dose</i> Sedação sozinha: 5 vs 4 Sedação associada a outros efeitos: 1 vs 6 Fraqueza: 4 vs 6 Outros EAM (total): 22 vs 23 Retirada do estudo: 11 vs 14
From (2009) <sup>42</sup>	Esclerose múltipla (n=17)	Sedação: 5 vs 11 Depressão: 2 vs 0 Confusão: 0 vs 1 Euforia: 1 vs 1 Vertigem: 1 vs 1	Náusea: 2 vs 0 Dor de cabeça: 1 vs 0 Diarreia: 1 vs 0 Fraqueza: 3 vs 2

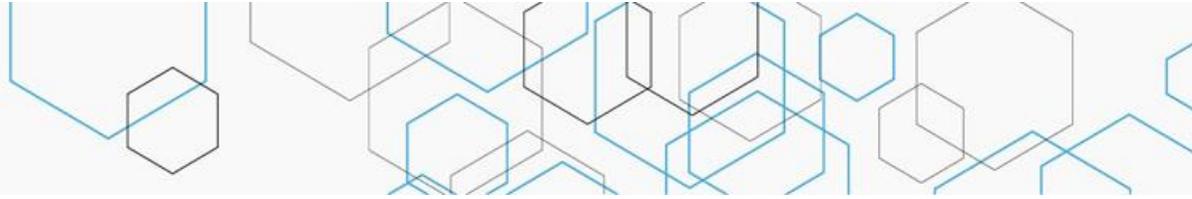
## 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>45</sup>. O desfecho de qualidade de vida não foi incluído no **quadro 14** e no **quadro 15**, pois não foram encontrados ECRs que o avaliassem. Para o **quadro 15**, sobre os ECRs comparando baclofeno oral e diazepam, só foram incluídos avaliação de espasticidade por escala de Ashworth e segurança. O resumo dos resultados foi realizado de maneira descritiva pela ausência de padronização nas análises entre os estudos.

**Quadro 14** – Avaliação da qualidade da evidência para estudos clínicos comparando baclofeno oral e placebo, a partir da ferramenta GRADE

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância
<b>Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth</b>								
3 ECRs (n=84)	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Hudgson (1971) <sup>38</sup> identificou melhora clínica da espasticidade medida pela escala de Ashworth com uma diferença significativa favorecendo baclofeno oral em relação ao placebo. Ele indicou melhora média na pontuação da escala de 1,44 para baclofeno e 0,54 para placebo, com diferença entre os grupos de 0,90 ± 0,426 (p<0,05). Por outro lado, Brar (1991) <sup>35</sup> e Orsnes (2000) <sup>39</sup> não mostraram haver diferença significativa entre os grupos pela escala.	CRÍTICO
<b>Dor associada à espasticidade</b>								
4 ECRs (n=245)	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Todos os ECRs relataram melhora da dor associada à espasticidade, mas as análises foram subjetivas e heterogêneas. Sawa (1979) <sup>41</sup> apenas afirmou isso, enquanto Duncan (1976) <sup>36</sup> e Feldman (1978) <sup>37</sup> indicaram redução de espasmos dolorosos pelo uso de baclofeno em 72% dos pacientes e em 9 de 16 dos participantes, respectivamente, a partir das impressões dos próprios indivíduos. Já Sachais (1977) <sup>40</sup> indicou valores para a diferença entre os valores inicial e da última visita considerando diferentes análises (sendo a diferença entre os grupos das duas primeiras estatisticamente significativa) – baclofeno vs placebo: <i>Avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores:</i> -1,10 vs -0,08 (p<0,001) <i>Impressão clínica geral do médico:</i> -2,69 vs -2,26 (p<0,025) <i>Autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas:</i> -0,08 vs -0,12 (p=não especificado)	IMPORTANTE

**Capacidade funcional durante as atividades de vida diária**



Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
4 ECRs (n=241)	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>d</sup>	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Nenhum dos ECRs <sup>35,38-40</sup> identificou diferença entre os tratamentos utilizados estatisticamente significativa.	IMPORTANTE

#### Segurança

6 ECRs (n=291)	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>e</sup>	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Todos os ECRs <sup>36-41</sup> comparando baclofeno e placebo relataram um número de eventos adversos relativamente maior para o grupo em uso de baclofeno oral.	IMPORTANTE
-------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	---------------------	--	------------

a. Maioria dos estudos tiveram problemas com a randomização, sigilo de alocação e o cegamento pela falta de informações disponíveis ou completas, além de não apresentarem os protocolos de pesquisa; b. Heterogeneidade no tempo de seguimento, nos métodos de avaliação e nos tipos de análises e apresentação dos resultados; c. Tamanho amostral pequeno; d. Há estudos que avaliaram capacidade funcional, não indicando necessariamente a relação com atividades da vida diária; e. Os estudos apenas indicaram o número de casos para alguns eventos adversos.

#### Quadro 15 – Avaliação da qualidade da evidência para estudos clínicos comparando baclofeno oral e diazepam, a partir da ferramenta GRADE

Avaliação da certeza das evidências							Sumário de Resultados	
Estudos (participantes)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral de evidência	Impacto	Importância

#### Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth

2 ECRs (n=57)	muito grave <sup>a</sup>	não grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	From (2009) <sup>42</sup> e Cartlidge (1974) <sup>43</sup> identificaram que a diferença entre os tratamentos utilizados não foi estatisticamente significativa.	CRÍTICO
------------------	--------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------	---------------------	--	---------

#### Segurança

2 ECRs (n=57)	muito grave <sup>a</sup>	não grave <sup>b</sup>	grave <sup>d</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Número de eventos adversos de baclofeno oral parecido ao de diazepam, sem diferença significativa, tanto para From (2009) <sup>42</sup> quanto para Cartlidge (1974) <sup>43</sup> .	IMPORTANTE
------------------	--------------------------	------------------------	--------------------	--------------------	--------	---------------------	--	------------

a. Maioria dos estudos tiveram problemas com a randomização, sigilo de alocação e o cegamento pela falta de informações disponíveis ou completas, além de não apresentarem os protocolos de pesquisa; b. Heterogeneidade no tempo de seguimento, nos métodos de avaliação e nos tipos de análises e apresentação dos resultados; c. Tamanho amostral pequeno; d. Os estudos apenas indicaram o número de casos para alguns eventos adversos.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis para a comparação entre baclofeno oral e placebo ou diazepam, são escassas e de baixa qualidade. A partir dos estudos presentes nesse parecer, não é possível indicar pelos desfechos analisados se o baclofeno oral é significativamente eficaz e seguro em relação a placebo, muito menos quando comparado a diazepam. Dos desfechos que trouxeram resultados favoráveis para baclofeno oral, estão a avaliação da espasticidade por escala de Ashworth e dor associada à espasticidade quando a tecnologia foi comparada à placebo. Contudo, eles não são robustos e heterogêneos, não garantindo que baclofeno oral seja considerado a melhor opção clínica.

Para avaliação de espasticidade, foram considerados apenas os resultados dos ECRs que a fizeram por meio da escala de Ashworth. Nos ECRs incluídos no documento há também a avaliação de outros desfechos como avaliação do tônus, da resistência/amplitude ao movimento, do clônus ou da frequência dos espasmos, os quais foram avaliados por outras metodologias ou usando escalas não validadas. A escolha de incluir apenas ECRs que utilizaram a escala de Ashworth deveu-se à heterogeneidade nas abordagens, mas mesmo os ECRs incluídos têm discrepâncias nas análises e, por isso, houve impossibilidade da condução de uma metanálise ou qualquer outro tipo de análise estatística que sintetize as informações apresentadas pelos ECRs. Além da incerteza sobre a eficácia, é conhecido que o medicamento não atravessa a barreira hematoencefálica, sendo necessárias doses altas do baclofeno oral, o que aumenta a chance de eventos adversos. A dose, em geral, é estabelecida individualmente, considerando a tolerabilidade do paciente. Por isso, o uso do baclofeno intratecal em outros países tem sido relatado como forma de reduzir a dose necessária do medicamento e, conseqüentemente, os eventos adversos<sup>21,46,47</sup>. No entanto não há registro sanitário ativo no país para essa apresentação.

Apesar da incerteza das evidências em relação a eficácia do medicamento, principalmente por conta de serem antigas e não haver estudos mais recentes sobre o tema, o baclofeno oral é comumente utilizado como alternativa terapêutica na prática clínica para pacientes adultos com espasticidade e citado em diretrizes internacionais como alternativa terapêutica, inclusive de primeira linha para esclerose múltipla, por exemplo<sup>48</sup>.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L, Abbruzzese G. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;354906. doi: 10.1155/2014/354906.
2. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chien HF, Chung TM, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol* [Internet]. 2018; 265(4):856–62.

3. Li S., Francisco G.E. (2019) The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Spasticity. In: Whitcup S.M., Hallett M. (eds) Botulinum Toxin Therapy. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 263. Springer, Cham. [Acesso em 04/08/2021] Disponível em: [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_315](https://doi.org/10.1007/164_2019_315)
4. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Acesso em 04/08/2021]. 2014; 111. Disponível em: <http://www.dovepress.com/epidemiological-humanistic-and-economic-burden-of-illness-of-lower-lim-peer-reviewed-article-NDT>
5. Baunsgaard CB, Nissen U V, Christensen KB, Biering-Sørensen F. Modified Ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: reliability and correlation. *Spinal Cord* [Internet]. 2016; 54(9):702–8.
6. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. The Broad Concept of “Spasticity-Plus Syndrome” in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Front Neurol* [Acesso em 04/08/2021]. 2020 Mar 17; 11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00152/full>
7. Angulo-Parker FJ, Adkinson JM. Common Etiologies of Upper Extremity Spasticity. *Hand Clin* [Acesso em 06/08/2021]. 2018; 34(4):437–43.
8. Balci BP. Spasticity Measurement. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018; 55(Suppl 1):S49-S53. doi:10.29399/npa.23339
9. Masini M. Estimativa da incidência e prevalência de lesão medular no Brasil. *JBNC - J Bras Neurocir*. 2021; 12(2):97–100.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral. Dep Ações Programáticas. 2013.
11. Magalhães ALG, Souza LC de, Faleiro RM, Teixeira AL, Miranda AS de. Epidemiologia do traumatismo crânioencefálico no Brasil. *Epidemiol Trauma brain Inj Brazil*. 2017; 53(2):15–22.
12. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg* [Internet]. 2018; p. 1–18.
13. A Federação Internacional de Esclerose Múltipla. Atlas da EM. 2020. [Acesso em 06/08/2021] Disponível em: [https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS\\_3rdEdition\\_traduzido.pdf](https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS_3rdEdition_traduzido.pdf)
14. Malhotra S, Cousins E, Ward A, Day C, Jones P, Roffe C, et al. An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clin Rehabil* [Internet]. 2008; 22(12):1105–15.
15. Stroke NI of ND and. Spasticity Information Page [Internet]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Spasticity-Information-Page>
16. Examination of the Motor System: Approach to Weakness and Tremor. In: Evidence-Based Physical Diagnosis. Elsevier, pp. 707–735.
17. Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity - Pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(4):453-60.
18. Drugs.com. Baclofen [Internet]. 2021 [acesso 26/07/2021]. Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/baclofen.html>
19. Peck J, Urits I, Crane J, McNally A, Noor N, Patel M, Berger AA, Cornett EM, Kassem H, Kaye AD VO. Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. *Psychopharmacol Bull*. 2020.
20. U.S. Food and Drug Administration F. BACLOFEN- baclofen tablet Preferred Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [acesso 26/07/2021]. Disponível em: <https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/services/spl/set-ids/cd7a3bdf-1545-41f2-9c3f-a47fc7688698/spl-doc?hl=baclofen>
21. Romito JW, Turner ER, Rosener JA, Coldiron L, Udipi A, Nohrn L, Tausiani J RB. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. *SAGE Open Med*. 2021.

22. U.S. Food and Drug Administration F. Entreprises Importfab Inc. Ozobax<sup>TM</sup> (baclofen) oral solution [package insert [Internet]. 2021 [acesso 07/07/2021]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/208193s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208193s000lbl.pdf)
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula - Lioresal (baclofeno) [Internet]. 1998 [citado 2 Set 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599201700270/?nomeProduto=lioresal>
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [Internet]. [citado 26 Jul 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/331215?nomeProduto=LIORESAL>
25. Câmara de Regulação - CMED. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista\\_conformidade\\_gov\\_2021\\_08\\_v2.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_2021_08_v2.pdf)
26. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021 [citado 2 Set 2021]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br>
27. Joinville. S da SP de. REMUME RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS. 2020. Disponível em: <https://www.joinville.sc.gov.br/public/portaladm/pdf/jornal/3c415e8ee2afb4dcd0a97676aefac34d.pdf>
28. Secretaria da Saúde SP. Relação Municipal de Medicamentos, REMUME - SP. 2016. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/remume2016.pdf>
29. Secretaria da Saúde V. Relação Municipal de Medicamentos, REMUME - MG. 2018. Disponível em: [https://www.vicosa.mg.gov.br/abrir\\_arquivo.aspx/RELACAO\\_MUNICIPAL\\_DE\\_MEDICAMENTOS\\_\\_REMUME?cdLocal=2&arquivo=%7BC3EB4B8E-CBD3-B71C-DB80-AB6A8ED53A5C%7D.pdf#search=remume](https://www.vicosa.mg.gov.br/abrir_arquivo.aspx/RELACAO_MUNICIPAL_DE_MEDICAMENTOS__REMUME?cdLocal=2&arquivo=%7BC3EB4B8E-CBD3-B71C-DB80-AB6A8ED53A5C%7D.pdf#search=remume)
30. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540-2
31. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*; 1987. 67 (2): 206-7.
32. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 210.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020. Brasília, 2020. 217 p. ISBN 978-85-334-2748-8
34. 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://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0377\\_10\\_11\\_2009.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2009/prt0377_10_11_2009.html). Acesso em 20 jul 2017.
35. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1991; 72(3):186-9.
36. Duncan, G. W., Shahani, B. T., & Young, R. R. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A double-blind, cross-over study. *Neurology*. 1976; 26(5), 441–446.
37. Feldman, R. G., Hayes, M. K., Conomy, J., & Foley, J. Baclofen: double blind crossover and long term study. *Neurology*. 1978; 28(4), 333.
38. Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the treatment of spasticity. *BMJ* 1971; 4:15–17.
39. Orsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK, et al. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 244–248.
40. Sachais, B. A., Logue, J. N., & Carey, M. S. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1977; 34(7): 422–428.

41. Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1979; 6(3):351-4.
42. From, A., & Heltberg, A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1975; 51(2): 158–166.
43. Cartlidge, N. E., Hudgson, P., & Weightman, D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. *Journal of the Neurological Sciences*. 1974; 23(1): 17–24.

## ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### **Análise de Custo-Efetividade**

**Baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos**

Setembro de 2021

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação da custo-efetividade do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo de avaliação econômica foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental do baclofeno oral associado à terapia padrão comparado a terapia padrão isolada, para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos no SUS. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde<sup>1</sup>. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*<sup>2</sup> (**Quadro 1**).

Para o tratamento da espasticidade no SUS está disponível a toxina botulínica A (TBA), de acordo com os critérios estabelecidos no PCDT de Espasticidade<sup>1</sup>. No entanto, a TBA está recomendada para o tratamento de espasticidade focal ou segmentar e não para quadros de espasticidade generalizada.

Os medicamentos para espasticidade generalizada, como o baclofeno, não são preconizados por protocolos do SUS. Além disso, a utilização do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade é consolidada na prática clínica, justificando, assim, a sua incorporação.

A terapia padrão dos pacientes com espasticidade envolve fisioterapia ou terapia ocupacional e faz parte do tratamento reabilitador<sup>1</sup>. Por esse motivo, ela foi considerada tanto no braço do baclofeno, quanto no do comparador. Outros medicamentos utilizados para o tratamento da espasticidade generalizada, como gabapentina, tizanidina, dantroleno e benzodiazepínicos, não estão incorporados no SUS para essa indicação e por esse motivo não foram considerados como comparadores para a análise econômica.

Sete estudos incluídos na revisão sistemática compararam o baclofeno oral com placebo<sup>3-9</sup>. Desses, apenas três estudos utilizaram algum tipo de escala validada para a mensuração da espasticidade (escala de Ashworth)<sup>3,6,7</sup>. O único desses três estudos que demonstrou a proporção de pacientes que tiveram melhora da espasticidade de acordo com a escala de Ashworth foi o publicado por Brar (1991)<sup>3</sup>. Sendo assim, utilizou-se esse estudo para a construção do modelo econômico.

**Quadro 1** – Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Antecedentes e objetivos</b>	O objetivo da análise é avaliar se o baclofeno oral é custo-efetivo quando comparado à terapia padrão de tratamento da espasticidade no Sistema Único de Saúde (SUS).
<b>Intervenção</b>	Baclofeno Oral + terapia padrão
<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos com quadro de espasticidade.
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Terapia padrão
<b>Horizonte temporal</b>	Um ano
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Medidas de efetividade</b>	Dias tratados com sucesso

<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Custo-minimização
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade determinística

## 4. MÉTODOS

### 4.1 População-alvo

O estudo incluiu indivíduos pacientes adultos com espasticidade.

### 4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

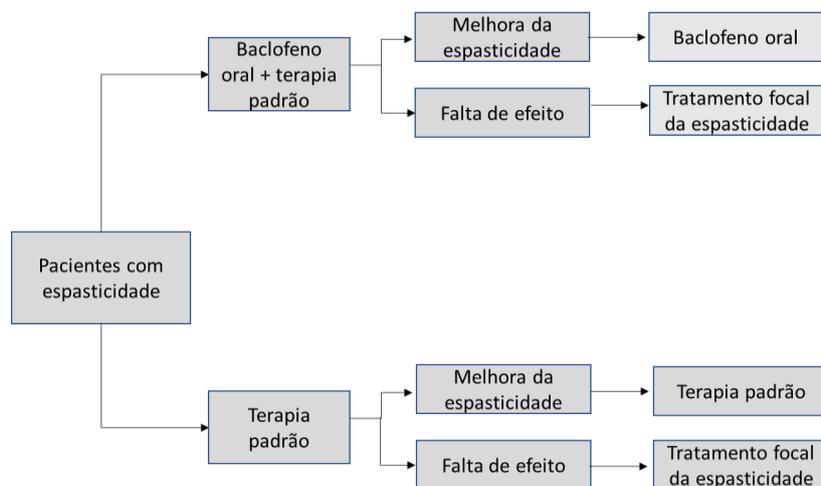
### 4.3 Intervenção e comparadores

A intervenção é baclofeno oral na dose 40 mg/dia mais terapia padrão. O comparador é a terapia padrão isolada. Como terapia padrão foi considerado o atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras (Código SIGTAP 03.02.05.002-7)<sup>10</sup>.

### 4.4 Estrutura do Modelo Econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-minimização, uma vez que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na melhora da espasticidade, mensurada pela escala de Ashworth, no estudo publicado por Brar (1991)<sup>3</sup>. Um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir um ano de vida dos pacientes, no qual utilizou-se uma coorte de 1 paciente.

**Figura 1 – Modelo de árvore de decisão**



Fonte: Autoria própria.

## 4.5 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de um ano. A perspectiva de 1 ano foi escolhida porque o estudo usado como base para a avaliação tem duração de 10 semanas e entende-se que, ao longo do tempo, a diferença de custos se manterá proporcional ao resultado em 1 ano.

## 4.6 Taxa de desconto

Por ser o horizonte temporal de um ano, nenhuma taxa de desconto foi aplicada.

## 4.7 Desfechos de saúde

Como desfecho, utilizou-se “dias tratados com sucesso”. Considerou-se a proporção de 30% de pacientes que melhoraram da espasticidade, segundo a escala de Ashworth e baseada no estudo de Brar (1991), tanto no tratamento com baclofeno oral + terapia padrão, quanto na terapia padrão isolada<sup>3</sup>. Mortalidade e outros desfechos em saúde foram considerados como sendo iguais para os dois tratamentos e, portanto, não incluídos no modelo.

## 4.8 Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas, consultas médicas e tratamento focal da espasticidade. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde<sup>11</sup>.

Para o baclofeno, foi considerado um cenário base com dose inicial de 15 mg/dia durante 3 dias, um aumento de 30 mg/dia nos próximos 3 dias e dose diária de 40 mg/dia<sup>12</sup>. O seu preço foi retirado do Banco de Preços em Saúde (BPS), com média ponderada do preço unitário de R\$ 0,13<sup>13</sup>. Para a terapia padrão, utilizou-se uma média de 17 sessões no ano com fisioterapeuta<sup>14</sup>. Duas consultas no primeiro mês a mais foram contabilizadas para o baclofeno para o ajuste inicial da dose. Todos os pacientes que faziam uso do baclofeno + terapia padrão ou terapia padrão isolada que não apresentaram melhora foram considerados para o tratamento focal da espasticidade<sup>15</sup>.

Na **tabela 1**, estão descritos os recursos e os custos de tratamentos utilizados para a construção do modelo. Os demais recursos, como outras consultas e terapias, foram considerados iguais para a intervenção e comparador e, portanto, não incluídos no modelo.

**Tabela 3** – Recursos e custo de tratamento: Baclofeno + terapia padrão e terapia padrão isolada

Tecnologias	Esquema terapêutico	Custo unitário	Custo Mensal	Custo Anual	Fonte
<b>Baclofeno oral</b>	Dose inicial: 15 mg/dia Incremento até 40 mg/dia	R\$ 0,13/ comprimido	1º mês: R\$14,59 Meses subsequentes: R\$16,10	R\$185,84	Bula Lioseral® <sup>12</sup> Banco de Preços em Saúde (14)
<b>Terapia padrão</b>	17 sessões/ano	R\$ 4,67	R\$6,62	R\$79,39	Kobelt, 2019 <sup>16</sup> SIGTAP - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS (03.02.05.002-7) <sup>10</sup>
<b>Consulta com especialista</b>	1º mês: 2 consultas	R\$10,00	-	R\$ 20,00	SIGTAP- 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA <sup>10</sup>
<b>Tratamento focal da espasticidade</b>	1 procedimento/ano (para pacientes que não apresentaram melhora)	Média: R\$ 1.217,66	-	R\$ 1.217,66	Sposito, 2010 <sup>15</sup> SIGTAP: NEUROTOMIA <sup>10</sup>

Notas: 1) média dos preços publicados no SGITAP dos procedimentos: 04.03.02.009-3 - NEUROTOMIA SELETIVA DE TRIGEMEO E OUTROS NERVOS CRANIANOS, 04.03.05.008-1 - NEUROTOMIA PERCUTÂNEA DE NERVOS PERIFÉRICOS POR AGENTES QUÍMICOS, 04.03.05.010-3 - RIZOTOMIA / NEUROTOMIA PERCUTÂNEA POR RADIOFREQUÊNCIA, 04.03.08.005-3 - NEUROTOMIA SUPERSELETIVA PARA MOVIMENTOS ANORMAIS

## 4.9 Eficácia

Por não ter sido demonstrada diferença estatisticamente significativa, como desfecho, utilizou-se “dias tratados com sucesso”. Considerou-se a proporção de 30% de pacientes que melhoraram da espasticidade, segundo a escala de Ashworth e baseada no estudo de Brar (1991), tanto no tratamento com baclofeno oral + terapia padrão, quanto na terapia padrão isolada<sup>3</sup>.

## 4.10 Resumo dos parâmetros utilizados no modelo

Os parâmetros utilizados no modelo estão descritos na **tabela 2**.

**Tabela 4** – Parâmetros utilizados no modelo.

Parâmetro	Utilizado no Modelo	Fonte
Tempo horizonte	1 ano	-
Perspectiva	Sistema Único de Saúde	-
Modelo econômico	Árvore de decisão	-
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – baclofeno + terapia padrão	30%	Brar, 1991 <sup>3</sup>
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – terapia padrão	30%	Brar, 1991 <sup>3</sup>
<b>Custos (ano)</b>		
Baclofeno + terapia padrão	R\$280,36	Bula Lioseral® <sup>12</sup> Banco de Preços em Saúde <sup>13</sup> Kobelt, 2019 <sup>16</sup> SIGTAP - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS (03.02.05.002-7) <sup>10</sup> SIGTAP- 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA <sup>10</sup>
Terapia padrão	R\$79,39	SIGTAP - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS (03.02.05.002-7)
Terapia focal da espasticidade	R\$ 1.217,66	SISGTAP: NEUROTOMIA <sup>10</sup>

Notas: 1) média dos preços publicados no SIGTAP dos procedimentos: 04.03.02.009-3 - NEUROTOMIA SELETIVA DE TRIGEMEO E OUTROS NERVOS CRANIANOS, 04.03.05.008-1 - NEUROTOMIA PERCUTÂNEA DE NERVOS PERIFÉRICOS POR AGENTES QUÍMICOS, 04.03.05.010-3 - RIZOTOMIA / NEUROTOMIA PERCUTÂNEA POR RADIOFREQUÊNCIA, 04.03.08.005-3 - NEUROTOMIA SUPERSELETIVA PARA MOVIMENTOS ANORMAIS

## 4.11 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

Adotou-se uma variação de 20% para mais e para menos nas proporções de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade tanto para o baclofeno + terapia padrão quanto para a terapia padrão isolada. Para o preço do baclofeno, utilizou-se o menor preço encontrado na consulta do BPS como valor mínimo e o PMVG 18% como valor máximo. A

variação da dose do baclofeno foi baseada na dose ótima de 30 mg/dia a 80 mg/dia, divulgada na bula do medicamento (13). Os parâmetros e suas variações estão descritos na **tabela 3**.

**Tabela 3** – Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade univariada – Custo-minimização

Parâmetro	Mínimo	Caso Base	Máximo	Fonte
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – baclofeno + terapia padrão	10%	30%	50%	Premissa: -20%/+20%
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – terapia padrão	10%	30%	50%	Premissa: -20%/+20%
Custo do baclofeno	0,01	0,13	0,85	Mínimo: preço mínimo consultado no BPS Máximo: PMVG 18% (CMED)
Dose do baclofeno (mg/dia)	30	40	80	Bula do medicamento

## 5. RESULTADOS

Considerando o horizonte temporal de um ano e os benefícios clínicos entre as terapias avaliadas como sendo similares, o custo incremental da incorporação do baclofeno oral + terapia padrão foi de R\$ 85,72 por paciente em relação à terapia padrão isolada. Os resultados da análise de custo-minimização estão apresentados na **tabela 4**.

**Tabela 4** – Resultado da análise de custo-minimização: baclofeno oral + terapia padrão *versus* terapia padrão

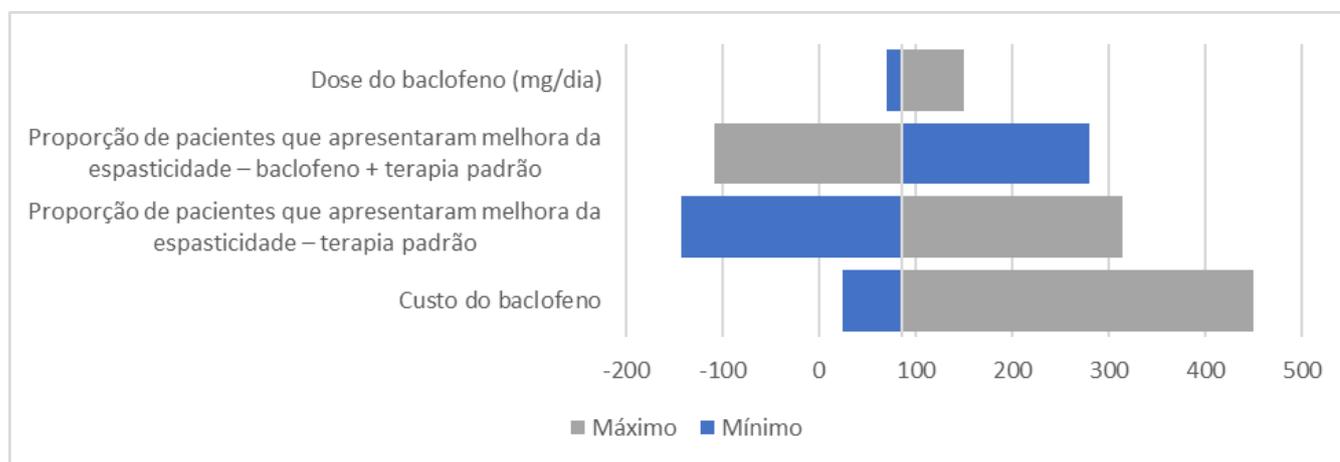
Baclofeno oral + terapia padrão	Terapia padrão	$\Delta$ de custo
R\$966,52	R\$880,81	R\$85,72

Na análise de sensibilidade, o parâmetro cuja variação mais influenciou o resultado foi o custo do baclofeno oral. Os resultados estão apresentados na **tabela 5** e na **figura 2**.

**Tabela 5** – Resultados na análise de sensibilidade univariada – Custo-minimização

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – baclofeno + terapia padrão	R\$280,37	-R\$ 108,94
Proporção de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade – terapia padrão	-R\$ 143,26	R\$314,69
Custo do baclofeno	R\$25,06	R\$449,68
Dose do baclofeno (mg/dia)	R\$69,73	R\$149,68

**Figura 2** – Resultado da Análise de sensibilidade determinística univariada – Custo-minimização.



Fonte: Autoria própria.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Ministério de Saúde - Secretaria de atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 2, de 29 de maio de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade. [Internet]. 2017. Disponível: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo\\_Uso/PCDT\\_Espasticidade\\_29\\_05\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf)
2. Husereau, D. et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—Explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluations publication guidelines good reporting practices task force. *Value in Health, Edinburgh*, v. 16, n. 2, p. 231-250, 2013
3. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1991; 72(3):186-9.
4. Duncan, G. W., Shahani, B. T., & Young, R. R. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. A double-blind, cross-over study. *Neurology*. 1976; 26(5), 441–446.
5. Feldman, R. G., Hayes, M. K., Conomy, J., & Foley, J. Baclofen: double blind crossover and long term study. *Neurology*. 1978; 28(4), 333.
6. Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the treatment of spasticity. *BMJ* 1971; 4:15–17.
7. Orsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK, et al. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 244–248.
8. Sachais, B. A., Logue, J. N., & Carey, M. S. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1997; 34(7): 422–428.
9. Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1979; 6(3):351-4.

10. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos M e O do S. Tabela SUS [Internet]. 2021. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
11. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência T e IE, Tecnologia D de C e. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. 2 a edição. 2014.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula - Lioresal (baclofeno) [Internet]. 1998 [citado 2 Set 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599201700270/?nomeProduto=lioresal>
13. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021 [citado 2 Set 2021]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/>
14. Tundia N, Kotze PG, Rojas Serrano J, Mendes de Abreu M, Skup M, Macaulay D, et al. Economic impact of expanded use of biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *J Med Econ*. 2016; 19(12):1187–99.
15. Sposito MM de M, Albertini SB. Tratamento farmacológico da espasticidade na paralisia cerebral. *Acta fisiátrica*. 2010; 17(2):62–7.
16. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. Moccia M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 23; 14(1):e0208837.
17. Ferre F, de Oliveira GLA, de Queiroz MJ, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS. SBCAS 202. 2020.

## ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### **Análise Impacto Orçamentário** **Baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos**

Setembro de 2021

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento refere-se à avaliação do impacto orçamentário incremental do baclofeno oral para o tratamento da espasticidade em pacientes adultos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Este estudo de análise de impacto orçamentário foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal de São Paulo campus Diadema (NATS Unifesp-D), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

## 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental com a possível incorporação do baclofeno oral associado à terapia padrão no SUS, comparado à terapia padrão, para o tratamento da espasticidade em adultos.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Perspectiva

Esta análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde<sup>1</sup>.

### 4.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de 5 anos, conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.

### 4.3 Preço proposto para incorporação

No **quadro 1**, estão descritos os preços disponíveis para o baclofeno oral

**Quadro 1** – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

<b>Apresentação</b>	<b>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%</b>	<b>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%</b>	<b>Preço praticado em compras públicas**</b>
Baclofeno oral – comprimido de 10 mg	R\$ 10,77	R\$ 13,13	R\$ 2,54

Fontes: \*Tabela CMED: menor preço de baclofeno oral com para caixa com 20 comprimidos de 10 mg. Acesso em 02/09/2021<sup>32</sup>. \*\* Banco de Preços em Saúde: considerou-se o menor preço de média ponderada para preço unitário de um comprimido em 02/09/2021 referente aos 18 meses anteriores e se multiplicou o valor por 20 (número de comprimidos em uma caixa)<sup>33</sup>.

## 4.4 Custos de tratamento

O preço do baclofeno oral estava disponível no Banco de Preços em Saúde (BPS) na data de consulta (02/09/2021). Foi incluído o menor preço unitário do comprimido, que se refere à média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses<sup>2</sup>. Os custos de tratamentos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-minimização e estão descritos na **tabela 1**.

**Tabela 5 – Recursos e custo de tratamento: Baclofeno + terapia padrão e terapia padrão isolada**

Tecnologias	Esquema terapêutico	Custo unitário	Custo Mensal	Custo Anual	Fonte
<b>Baclofeno oral</b>	Dose inicial: 15 mg/dia Incremento até 40 mg/dia	R\$ 0,13/ comprimido	1º mês: R\$14,59 Meses subsequentes: R\$16,10	R\$185,84	Bula Lioseral® <sup>3</sup> Banco de Preços em Saúde <sup>2</sup>
<b>Terapia padrão</b>	17 sessões/ano	R\$ 4,67	R\$6,62	R\$79,39	Kobelt, 2019 <sup>4</sup> SIGTAP - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS (03.02.05.002-7) <sup>6</sup>

## 4.5 População

Para a delimitação da população de interesse, utilizou-se o método da demanda aferida. Foram utilizados os dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), que utiliza dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS<sup>6</sup>. Considerando que, atualmente, apenas a toxina botulínica A (TBA) está disponível no SUS para o tratamento da espasticidade, foi levantada a quantidade de usuários com espasticidade e em uso da TBA (frasco-ampola com 100U ou com 500U) no SUS a partir de 2017, ano de publicação do PCDT de Espasticidade (**Tabela 2**)<sup>1</sup>.

**Tabela 2 – População elegível ao tratamento com baclofeno oral.**

Ano	Quantidade de usuários com espasticidade e em uso de toxina botulínica tipo A no SUS
2017	15.790
2018	16.941
2019	16.952
2020	12.192
<b>Média (2017-2020)</b>	<b>15.469</b>

Fonte: Ferre, 2020<sup>6</sup>

## 4.6 Participação de mercado

Para o cálculo de impacto orçamentário, assumiu-se que 30% dos pacientes com espasticidade e que fizeram uso de TBA nos anos anteriores estariam elegíveis para o tratamento com baclofeno.

## 4.7 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado com base em seu valor no cenário base, mantendo-se os demais parâmetros constantes.

Adotou-se uma variação de 20% para mais e para menos na participação de mercado e nas proporções de pacientes que apresentaram melhora da espasticidade tanto para o baclofeno + terapia padrão quanto para a terapia padrão isolada. Para o preço do baclofeno, utilizou-se o menor preço encontrado na consulta do BPS como valor mínimo e o PMVG 0% como valor máximo (CMED). A variação da dose do baclofeno foi baseada na dose ótima de 30 mg/dia a 80 mg/dia, divulgada na bula do medicamento<sup>3</sup>. Os parâmetros e suas variações estão descritos na **tabela 3**.

**Tabela 3** – Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário – Baclofeno oral.

Parâmetro	Mínimo	Caso Base	Máximo	Fonte
Número de pacientes	12.375	15.469	18.563	Premissa: -20%/+20%
Participação de mercado	0,10	0,30	0,70	Premissa: -20%/+20%
Custo do baclofeno	R\$ 0,01	R\$ 0,13	R\$ 0,85	Mínimo: preço mínimo consultado no BPS Máximo: PMVG 0% (CMED)
Dose do baclofeno (mg/dia)	30,00	40,00	80,00	Bula Lioseral®

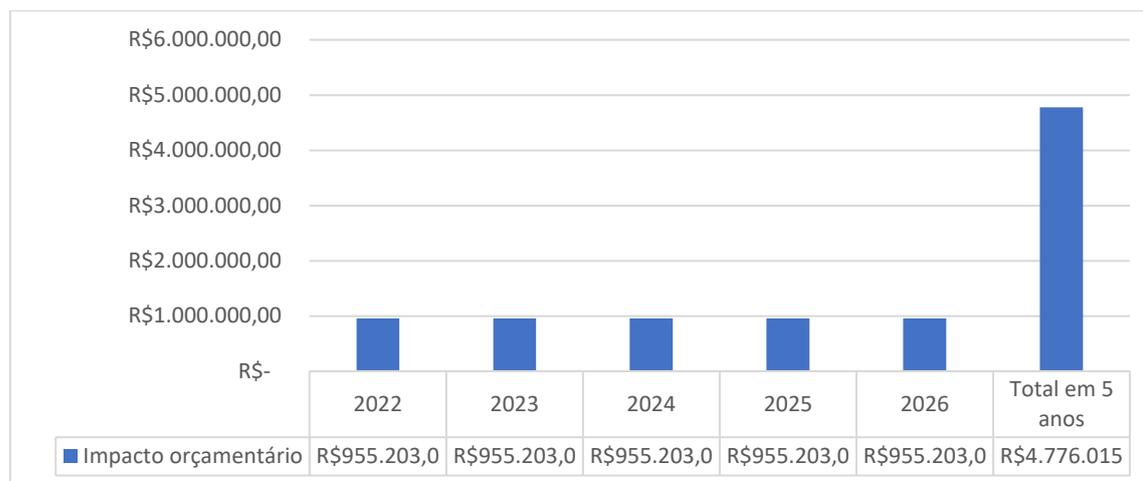
## 5. RESULTADOS

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento das terapias e suas participações de mercado, o impacto orçamentário da incorporação do baclofeno oral foi de R\$ 955 mil no primeiro ano, atingindo aproximadamente R\$ 4,7 milhões no total em 5 anos (**Tabela 4; Figura 1**).

**Tabela 4** – Impacto orçamentário da incorporação do Baclofeno oral no SUS

	2022	2023	2024	2025	2026	Total – 5 anos
<b>Cenário Atual</b>						
<b>Baclofeno oral + Terapia padrão</b>	R\$ -					
<b>Terapia padrão</b>	R\$ 1.228.064,06	R\$ 6.140.320,31				
<b>Cenário proposto</b>						
<b>Baclofeno oral + Terapia padrão</b>	R\$ 1.323.622,27	R\$ 6.618.111,33				
<b>Terapia padrão</b>	R\$ 859.644,84	R\$ 4.298.224,22				
<b>Impacto da incorporação do baclofeno oral</b>						
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 955.203,05	R\$ 4.776.015,23				

**Figura 1** – Representação gráfica do Impacto orçamentário da incorporação do baclofeno no Sistema Único de Saúde.



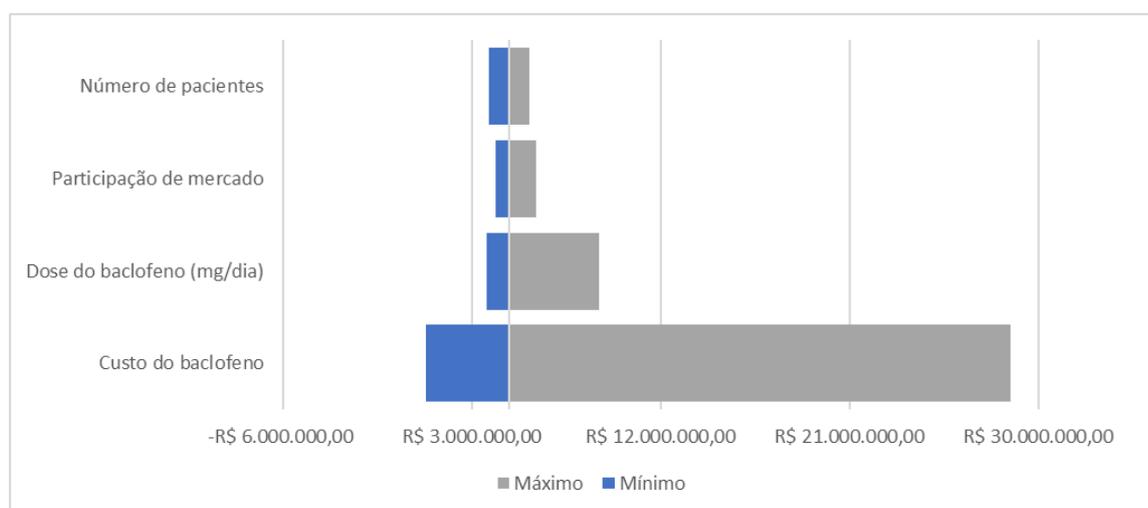
Fonte: Autoria própria.

Na análise de sensibilidade, o parâmetro cuja variação mais influenciou o resultado foi o custo do baclofeno oral. Os resultados estão apresentados na **tabela 5** e na **figura 2**.

**Tabela 5** – Resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário – Baclofeno oral

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Número de pacientes	R\$ 3.820.812,19	R\$ 5.731.218,28
Participação de mercado	R\$ 4.139.213,20	R\$ 6.049.619,30
Custo do baclofeno	R\$ 795.751,17	R\$ 28.657.599,61
Dose do baclofeno (mg/dia)	R\$ 3.708.207,42	R\$ 9.047.246,48

**Figura 2** – Resultado da Análise de Sensibilidade do impacto orçamentário – baclofeno oral.



Fonte: Autoria própria.

## 6. LIMITAÇÕES

As principais limitações desta AIO se relacionam ao fato de a população ter sido baseada em dados de pacientes que fizeram o uso da TBA e da premissa da proporção dessa população que fará uso do baclofeno oral nos próximos 5 anos. Além disso, há importantes incertezas quanto ao crescimento no número de pacientes a cada ano e ao tratamento que atualmente utilizam. Como há ausência de registros oficiais, publicamente disponíveis, da utilização de medicamentos para o tratamento da espasticidade na população adulta no SUS, não se sabe ao certo se o impacto orçamentário incremental que foi obtido está, de alguma forma, superestimado.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Ministério de Saúde - Secretaria de atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 2, de 29 de maio de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade. [Internet]. 2017. Disponível: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo\\_Uso/PCDT\\_Espasticidade\\_29\\_05\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf)
2. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2021 [citado 2 Set 2021]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/>
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula - Lioresal (baclofeno) [Internet]. 1998 [citado 2 Set 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599201700270/?nomeProduto=lioresal>
4. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. Moccia M, editor. PLoS One [Internet]. 2019 Jan 23; 14(1):e0208837.
5. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos M e O do S. Tabela SUS [Internet]. 2021. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
6. Ferre F, de Oliveira GLA, de Queiroz MJ, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS. SBCAS 202. 2020.

