



Espasticidade - tratamento com nabilone

Autoria: Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação

Participantes: Musse C, Lianza S, Silvinato A, Simões R, Bernardo WM.

Elaboração final: 29 de junho de 2016.

Sumário

.....	1
Espasticidade - tratamento com nabilone.....	1
Método de coleta de evidências:.....	4
Dúvida Clínica:.....	5
Objetivo:	6
Conflito de interesse:.....	6
Introdução.....	6
Recomendação:	9
ANEXO I.....	13

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.^{1,2}

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumarizarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controlé ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.^{1,2}

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao paciente ou população, I de intervenção ou

indicador, C de comparação ou controle, e O de “*outcome*” ou desfecho. A partir da pergunta estruturada identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis.^{1,2} (**Anexo I**)

Dúvida Clínica:

Qual a eficácia e dano do nabilone no tratamento da espasticidade?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

O objetivo desta diretriz é fornecer a melhor evidência disponível na atualidade sobre qual o papel (eficácia e dano) do nabilone no tratamento da espasticidade.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes.

Introdução

Utilizados há longo tempo, os canabinoides apresentam amplo espectro de aplicação medicinal³. Embora desempenhem efeitos sobre determinado número de órgãos, os principais efeitos farmacológicos estão relacionados ao sistema nervoso central (SNC)⁴. Os receptores canabinoides CB₁, localizados

em neurônios do SNC e CB₂, no sistema periférico, são os responsáveis por muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinoides⁵. Como exemplos das aplicações terapêuticas ressaltam-se o efeito analgésico, broncodilatador, anticonvulsivo, controle de espasmos e tratamento de glaucoma^{6,7}.

Foram relatados efeitos relaxantes dos canabinoides em pacientes com espasticidade devido à esclerose múltipla, lesão medular e acidente vascular cerebral. O principal alcaloide da *Cannabis sativa* é o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e a forma sintética é o nabilone, potente substância do tipo canabinoide, que apresentou sucesso em sua utilização como agente antiemético. O auge do efeito antiespástico ocorre três horas após a ingestão, sendo os efeitos colaterais expressos por hipotensão, taquicardia, hiperemia

conjuntival, boca seca, lentificação psicomotora, sedação, despersonalização e crises de pânico.

A despeito dos benefícios identificados à utilização do nabilone, expressos como redução significativa do tônus muscular e melhora na queixa de algia associada a este evento, considerações devem ser tecidas a respeito das severas limitações que cerceiam a utilização deste fármaco no tratamento da espasticidade. Estas limitações perfazem, além do tipo de ensaio clínico concebido para avaliação do medicamento, expresso pela condução de estudo piloto, como o elaborado por Poonya et al., a natureza cruzada de ambos os estudos aqui considerados^{8,9}(**B**). Outro ponto importante a ser ressaltado refere-se à possibilidade da ocorrência do erro tipo II em virtude do pequeno número de pacientes incluídos em ambas avaliações, o que se faz natural nos estudos pilotos e o que poderia explicar ainda a não significância obtida nos

outros desfechos considerados. Outra limitação identificada é referente à utilização concomitante de fármacos antiespásticos, introduzindo questões sobre a validade dos resultados alcançados uma vez que dada a interação farmacológica, torna-se dificultosa a análise da real relevância do tratamento medicamentoso em evidência.

Recomendação:

Evidências escassas e preliminares, originadas a partir de ensaios clínicos randomizados atrelados a severas limitações, sugerem que o nabilone associa-se a redução da espasticidade.

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. Br J Psychiatry. 2001;178:107-15. Review. PubMed PMID: 11157423.
4. Iversen L. Cannabis and the brain. Brain. 2003;126(Pt 6):1252-70. Review. PubMed PMID: 12764049.
5. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature. 1990;346(6284):561-4. PubMed PMID: 2165569.

6. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. 2000;404(6773):84-7. PubMed PMID: 10716447.
7. Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, Harper CE. Subacute effects of heavy marijuana smoking on pulmonary function in healthy men. *N Engl J Med*. 1976;294(3):125-9. PubMed PMID: 1244507.
8. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):703-7. PubMed PMID: 20434606.
9. Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol*. 2006;253(10):1337-41. PubMed PMID: 16988792.

10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12. PMID: 2513979
11. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
12. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
13. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual a eficácia e dano do nabilone no tratamento da espasticidade?

2. Pergunta Estruturada

P: Espasticidade
I: Nabilone
C: -----
O: Eficácia ou Dano

3. Estratégia de Busca de Evidência

3.1. PubMed-Medline

#1 – (Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke)

#2 – Nabilone

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 29

((Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke) AND Nabilone))

3.2. Cochrane

Muscle Spasticity AND Nabilone

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 4

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da questão clínica seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

5. Critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos

Foram incluídos estudos dentro dos limites do PICO.

Paciente: Pacientes com espasticidade por lesão congênita ou adquirida do sistema nervoso central (acidente vascular cerebral, paralisia cerebral, lesões medulares, neoplasias, trauma crânioencefálico, doenças heredo-degenerativas e desmielinizantes).

Intervenção: Nabilone.

Comparação: Qualquer tratamento medicamentoso para espasticidade ou placebo.

“Outcome” (Desfecho): Foram utilizados indicadores qualitativos e quantitativos que objetivam tanto a mensuração da espasticidade (tônus muscular) quanto avaliação da repercussão funcional. Para tanto, utilizaram-se escala de Ashworth, índice de Barthel, escala de estimativa numérica (NRS), avaliação motora de Rivermead, escore de frequência de espasmos, visual analog scale (VAS), teste do pêndulo de Wartenberg e escala de impressão clínica de mudança. Efeitos adversos foram considerados nos desfechos.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Os ensaios clínicos controlados foram avaliados segundo o escore JADAD¹¹ e/ou o escore GRADE¹².

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹⁰, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE¹¹ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore *NEW CASTLE OTAWA SCALE*¹², considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle

Desfechos considerados	Resultado
Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 1 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no	Comparabilidade na base do desenho ou da análise	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento	Escore e nível da evidência
---	--	---	---	---	---------------------------------------	------------------------------------

(máx. 2 pontos)		início do estudo (máx. 1 ponto)	(máx. 2 pontos)		(máx. 2 pontos)	
-----------------	--	------------------------------------	-----------------	--	-----------------	--

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados

Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 3 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford¹³, e da utilização do sistema GRADE¹¹.