

Espasticidade tratamento com tizanidina e ou clonidina

SUMÁRIO

Método de coleta de evidências:	4
Dúvida Clínica:	5
Grau de recomendação e força de evidência:.....	5
Objetivo:	6
Conflito de interesse:.....	6
Introdução	7
REFERÊNCIAS	18
ANEXO I.....	22

Espasticidade - tratamento com tizanidina e/ou clonidina

Autoria: Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação

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

Elaboração final: 01 de julho de 2016.

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-controle 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 da tizanidina ou clonidina 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) da tizanidina ou clonidina no tratamento da espasticidade.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes.

Introdução

A tizanidina e clonidina são derivados imidazólicos, agonistas alfa-2-adrenérgicos, agindo nos receptores alfa-2-adrenérgicos e imidazólicos da medula. A clonidina age também inibindo a liberação da substância P na coluna dorsal da medula; tem uma meia-vida que varia de 6 - 24 horas (média de 12 horas) e aproximadamente 50% da dose é metabolizada no fígado em metabólitos inativos, sendo que o restante é eliminado de maneira inalterada pela urina^{3,4}.

A tizanidina é um agonista alfa-2-adrenérgico que provoca depressão indireta nos reflexos polissinápticos, por facilitar a ação da glicina, um neurotransmissor inibitório, e por reduzir présinápticamente a liberação de neurotransmissores excitatórios. Tem uma concentração plasmática máxima atingida em 1 -2 horas e o seu metabolismo é principalmente hepático³.

Foram incluídos neste estudo crianças com idade média de 4,1 anos (variação de 2 - 15 anos), com paralisia cerebral e quadriparesia espástica sem tratamento medicamentoso ou cirúrgico prévio. Houve randomização em dois grupos: 10 crianças foram tratadas com tizanidina (0,05 mg/kg/dia) e 30 crianças com placebo, durante 6 meses. Os dois grupos receberam terapia física e ocupacional. Após este período todos pacientes do grupo placebo migraram para o grupo tizanidina e 5 pacientes do grupo experimental deixaram de receber tizanidina para ser observado o tempo de efetividade da droga, visto que o tônus tinha sido normalizado. A tizanidina reduziu a espasticidade ($p = 0,0001$, assim como melhorou a postura e os reflexos ($p = 0,0001$) em criança com paralisia cerebral.⁵(**B**)

Pacientes com mais de 35 anos que tiveram AVE (acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico) há pelo menos 3 meses e um escore mínimo de 2

pela Escala de Ashworth Modificada (MAS) foram randomizados em dois grupos. Trinta e quatro pacientes receberam injeções de toxina botulínica tipo A (BoNT / A) nos músculos afetados dos membros superiores, no início do estudo e na 12^a semana (grupo 1) e outros 34 pacientes foram tratados com tizanidina, aumentando a dose gradualmente (2 mg/semana) até alcançar a dose máxima de 24 mg na 12^a semana (grupo 2). Todos os pacientes foram incluídos em um programa de reabilitação. A BoNT-A melhorou a intensidade da espasticidade (MAS) nos membros superiores mais do que a tizanidina (-1,57 vs -0,47) em 24 semanas; $p < 0.05$. Melhorou mais a função (ARAT), dos membros superiores, do que a tizanidina; $p < 0.05$.⁶(B)

Pacientes com idade 18 - 65 anos; AVE (déficit neurológico persistente, pelo menos, 24 horas) ou lesão cerebral traumática há pelo menos 3 meses e espasticidade de punho (MAS \geq 3 para tônus flexor do punho; foram

randomizados em 3 grupos: BoTN-A mais placebo via oral; tizanidina via oral e placebo intramuscular; placebo intramuscular e placebo via oral. A onabotulinumtoxin A foi aplicada em dose única (média 392 U) e a dose média de tizanidina foi de 20 mg/dia. A BoNT-A reduziu significativamente a espasticidade (MAS), até 6 semanas, quando comparado com a tizanidina ($p = 0,001$). A tizanidina não foi superior ao placebo na redução do tônus; ($p \geq 0,09$). Não houve diferença entre BoTN-A vs placebo neste período ($p = 0,08$).⁷(B)

Em outro estudo avaliando a hipertonia espástica intratável há mais de 6 meses, cuja etiologia era AVE (9 pacientes) ou traumatismo crânio encefálico (TCE) (8 pacientes), os pacientes foram randomizados em dois grupos: tizanidina ou placebo. O tratamento consistiu em uma semana para ajuste da dose ideal, seguido de 6 semanas de terapia (12 -36 mg/ dia de tizanidina), depois uma semana com retirada gradual e finalmente uma semana sem droga ativa. Após

4 semanas de terapia, quando a dose máxima tolerada foi alcançada, a tizanidina melhorou, em relação a extremidades inferiores, a rigidez e a frequência dos espasmos ($p < 0,05$ para as comparações tizanidina vs placebo), porém, não melhorou o escore dos reflexos tendinosos ($p = 0,0883$). Neste mesmo período, as avaliações para a extremidades superiores, a tizanidina melhorou a rigidez ($p < 0,0001$), porém, não melhorou a frequência dos espasmos e o escore dos reflexos ($p > 0,05$). Os eventos adversos encontrados foram: alteração da função hepática (18% dos pacientes); sonolência (41%) e xerostomia (12%).⁸(B)

Em pacientes hemiplégicos ($n = 105$) com idade 18 - 77 anos e espasticidade severa em decorrência de AVE ou lesão cerebral traumática com doença estável há pelo menos 2 meses; a randomização foi feita para receberem diazepam (dose máxima de 30 mg/dia) ou tizanidina (dose máxima de 24

mg/dia), não sendo encontrada diferença, em até 8 semanas, entre as duas drogas na análise do reflexo de estiramento, angulo de contratura, clônus, força muscular, avaliação clínica global e tolerância a droga. Ambas melhoram a espasticidade comparando com os parâmetros iniciais do estudo.⁹(B)

Autores avaliaram pacientes maiores de 18 anos com espasticidade em decorrência de lesão raquimedular com duração maior que 12 meses e uma pontuação de pelo menos 2 na escala de Ashworth (tizanidina (n =59) = dose 12 -36 mg/dia vs placebo (n = 59)). O acompanhamento foi de 17 semanas e a tizanidina melhorou em até 17 semanas o tônus muscular ($p < 0,05$). Não houve diferença entre a tizanidina e o placebo na análise das atividades da vida diária, avaliação global da espasticidade e na força muscular.¹⁰(B)

Outro estudo avaliou os portadores de lesão raquimedular há 1- 20 anos (2 em nível cervical e 10 torácico; 8 Frankel A/B, 1C, 3D), sendo randomizados em dois grupos: clonidina 3 vezes ao dia, durante 2 períodos de 4 semanas ou placebo. A dose inicial foi de 0,05 mg/dia, aumentando a cada 3 dias até uma dose ótima (0,10 mg – 0,50 mg/dia, no final da segunda semana. Houve um período de 2 semanas sem uso de droga e depois ocorreu o cross-over. Foram analisados em 4 semanas 9 pacientes (perda de 25%). Demonstrando que existe um alto grau de incerteza nos resultados deste estudo (pequeno tamanho amostral; perda de 25% da amostra; falta de intervalo de confiança, assim como, teste estatístico utilizado). Relata o estudo que houve melhora na espasticidade em 5 dos 9 pacientes.¹¹(B)

Foram incluídos três estudos que compararam tizanidina (dose máxima de 36 mg) com placebo; seis comparando baclofen (dose máxima de 90 mg/dia) e

tizanidina (dose máxima de 36 mg/dia) e dois estudos comparando tizanidina com diazepam, com uma população de pacientes com diagnóstico clínico definitivo de esclerose múltipla, em qualquer fase da doença ou grau de espasticidade. Dois dos estudos que comparam a tizanidina com placebo um mostrou benefício da droga com redução do tônus muscular, o outro não. O terceiro estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa entre tizanidina e placebo para qualquer um dos métodos de avaliação validados. ¹²(B) No geral (6 estudos), não houve diferença entre tizanidina versus baclofeno, nem entre tizanidina versus diazepam, em qualquer dos desfechos avaliados. ¹²(B)

Existem limitações consideráveis na evidência disponível, quanto ao uso da tizanidina e clonidina no tratamento da espasticidade e, portanto, as conclusões extraídas devem ser interpretadas com cautela. A qualidade metodológica dos

estudos não é boa; com randomização inadequada ou não descrita, falta de cegamento e não relato das perdas. Estas deficiências são susceptíveis de conduzir a uma sobrestimação da magnitude do efeito. Salienta-se ainda que os estudos, em sua maioria, tinham um pequeno tamanho amostral, com pequeno poder, aumentando a chance de um erro tipo II, incorretamente informando que não há diferença quando houver. A maioria dos estudos tiveram um seguimento curto 4 - 17 semanas e o mais longo teve uma duração de 6 meses. Como a espasticidade é uma condição crônica, com os pacientes necessitando de terapia a longo prazo, os estudos deveriam ter um seguimento longo para avaliar a sua eficácia e segurança.

Recomendações:

A tizanidina reduz a espasticidade, melhora a postura e os reflexos em criança com paralisia cerebral.

A BoNT-A melhora a intensidade da espasticidade e a função nos membros superiores mais do que a tizanidina, em pacientes com AVE.

A tizanidina diminui a hipertonia espástica associada com lesão cerebral adquirida.

Em pacientes com espasticidade decorrente de lesão raquimedular a tizanidina melhora, em até 17 semanas, o tônus muscular. Não melhora as atividades da vida diária, avaliação global da espasticidade e a força muscular, nestes pacientes.

Em pacientes com esclerose múltipla, não foi demonstrado que a tizanidina melhora a capacidade funcional e não há evidência que mostre qualquer diferença entre os efeitos da tizanidina, baclofen e diazepam nestes pacientes.

Os eventos adversos mais comuns relacionados ao uso da tizanidina no tratamento da espasticidade são: sedação, xerostomia, hipotensão arterial e elevação das enzimas hepáticas.

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. Gracies JM, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I: Local treatments. Muscle Nerve Suppl 1997; 6:S61-91. Review. PMID: 9826983
4. Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Obara H. Clonidine in paediatric anaesthesia. Paediatr Anaesth 1999; 9(3):187-202. Review. PMID: 10320597.
5. Vásquez-Briceño A, Arellano-Saldaña ME, León-Hernández SR, Morales-Osorio MG. [The usefulness of tizanidine. A one-year follow-up of the treatment

of spasticity in infantile cerebral palsy]. *Rev Neurol* 2006 1-15;43(3):132-6. PMID: 16871477.

6. Yazdchi M, Ghasemi Z, Moshayedi H, Rikhtegar R, Mostafayi S, Mikailee H et al. Comparing the efficacy of botulinum toxin with tizanidine in upper limb post stroke spasticity. *Iran J Neurol* 2013; 12(2):47-50. PMID: 24250901
7. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A; BoNT/TZD Study Team. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(4):380-5. PMID: 18977811.
8. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(9):1155-63. PMID: 11552184
9. Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, Rohmer F, Warter JM. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin* 1988; 10(10):709-18. PMID: 3286129

10. Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, Sheremata W, Martinez-Arizala A. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Neurology* 1994; 44(11 Suppl 9):44-51. PMID: 7970010.
11. Stewart JE, Barbeau H, Gauthier S. Modulation of locomotor patterns and spasticity with clonidine in spinal cord injured patients. *Can J Neurol Sci* 1991; 18(3):321-32. PMID: 1913367.
12. Shakespeare DT, Young CA, Boggild M. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001332. Review Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001332. PMID: 11034714.
13. 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
14. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

15. 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.
16. 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 da tizanidina ou clonidina no tratamento da espasticidade?

2. Pergunta Estruturada

P: Espasticidade
I: Tizanidina ou Clonidina
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 – (Tizanidine OR Zanaflex OR Sirdalud OR Clonidine)

#3 – random*

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 120

((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 (Tizanidine OR Zanaflex OR Sirdalud OR Clonidine)AND (random*)

3.2. Cochrane

Spasticity AND (Tizanidine OR Clonidine)

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 61

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.

Dos 22 trabalhos inicialmente selecionados após avaliação dos títulos e resumos, 8 foram selecionados para sustentar a síntese da evidência

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: Tizanidina ou Clonidina

Comparação: Qualquer tratamento medicamentoso para espasticidade ou placebo.

“Outcome” (Desfecho): Foram considerados indicadores qualitativos e quantitativos que objetivam tanto a mensuração da espasticidade (tônus muscular) quanto repercussão funcional, sendo a espasticidade o desfecho primário analisado.

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 JADAD¹³ e/ou o escore GRADE¹⁴.

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 JADAD¹³, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e

aqueles com escore \geq três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE¹⁴ (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*¹⁵, considerando os estudos coortes consistentes com escore \geq 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 Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

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

Representa ti-vidade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição o da exposição o (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabil i-dade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação o do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriad o de seguiment o (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
---	--	---	---	---	---	--

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 Oxford¹⁶, e da utilização do sistema GRADE¹⁴.