



Baclofeno

Nome químico: 4- amino-3-(4-clorofenil)-ácido butanóico

Sinonímias: Beta-(4-Clorofenil) GABA; γ - Amino- β -(p-Clorofenil) ácido butírico

Especialidades farmacêuticas contendo baclofeno: Baclofeno®

Formula Molecular: $C_{10}H_{12}ClNO_2$

Peso Molecular: 213.66

CAS N.º.: 1134-47-0

Propriedades Físicas:

Solubilidade: pouco solúvel em água, etanol e metanol; insolúvel em clorofórmio

Faixa de Fusão: 189-191 °C

AÇÃO:

O baclofeno é um agente autonômico, relaxante músculo esquelético, antiespástico de ação medular altamente eficaz. Seu mecanismo de ação e propriedades farmacológicas o diferenciam de outros agentes antiespásticos. O baclofeno deprime a transmissão do reflexo monossináptico e polissináptico através da estimulação dos receptores GABA_B, esta estimulação, por sua vez, inibe a liberação dos aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato. A transmissão neuromuscular não é afetada pelo baclofeno. O baclofeno exerce efeito antinociceptivo. Em doenças neurológicas associadas a espasmo dos músculos esqueléticos, os efeitos clínicos do baclofeno são benéficos sobre contrações musculares reflexas e proporcionam acentuado alívio sobre espasmo doloroso, automatismo e clono. O baclofeno melhora a mobilidade do paciente, permitindo que este se movimente sem auxílio e facilita a fisioterapia passiva e ativa. Prevenção e melhora de úlceras de decúbito, melhora no padrão de sono (devido a eliminação dos espasmos musculares dolorosos) e nas funções da bexiga e esfíncter, têm também sido observadas como efeitos indiretos do tratamento com baclofeno, levando a uma melhor qualidade de vida para o paciente. O baclofeno estimula a secreção gástrica ácida.

FARMACOCINÉTICA:

O baclofeno é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal. Após administração oral de doses únicas de 10, 20 e 30 mg de baclofeno, concentrações plasmáticas máximas, com médias de cerca de 180, 340 e 650 ng/mL, respectivamente, foram registradas após 0,5 - 1,5 horas. As áreas sob as curvas de concentração sérica (AUC's) são proporcionais às doses. O volume de distribuição do baclofeno é de 0,7 L/Kg e o índice de ligação a proteínas séricas é de aproximadamente 30%. No fluido cerebrospinal o baclofeno atinge concentrações aproximadamente 8,5 vezes mais baixas do que no plasma. A meia-vida de eliminação plasmática do baclofeno é, em média, de 3 a 4 horas. O baclofeno é amplamente



eliminado na forma inalterada, sendo o principal metabólito o ácido *(p-clorofenil)-gama-hidroxi-butírico que é farmacologicamente inativo. Em 72 horas, aproximadamente 75% da dose é excretada pelos rins, sendo cerca de 5% desta quantidade como metabólitos, o restante da dose, tendo cerca de 5% como metabólitos, é excretado pelas fezes. A farmacocinética do baclofeno em pacientes idosos é a mesma apresentada em pacientes jovens.

Dados de segurança pré-clínicos: Evidências experimentais até o momento sugerem que o baclofeno não possui potencial carcinogênico ou mutagênico. O baclofeno administrado por via oral aumenta a incidência de hérnia abdominal (onfalocele) em fetos de ratos tratados com aproximadamente 13 vezes a dose oral máxima recomendada para o homem (em base mg/Kg). Esta anormalidade não é observada em camundongos e coelhos. Foi observado aumento, aparentemente relacionado à dose, na incidência de cisto ovariano e adrenais aumentadas e/ou hemorrágicas com o uso de doses máximas (50 - 100 mg/Kg) em ratas tratadas com baclofeno por dois anos.

INDICAÇÕES:

Uso Interno:

Espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla. Estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida, por exemplo: paralisia espinal espasmódica, esclerose lateral amiotrófica, siringomielia, mielite transversa, paraplegia ou paraparesia traumática e compressão do cordão medular; espasmo muscular de origem cerebral infantil bem como após acidentes cerebrovasculares ou na presença de doença cerebral degenerativa ou neoplásica.

Uso transdérmico:

Usa-se o baclofeno veiculado em gel transdérmico (PLO), como agente autonômico, no tratamento de dores decorrentes de neuropatias crônicas idiopáticas, pós herpéticas e diabéticas.

POSOLOGIA:

Uso interno:

O tratamento com baclofeno deve sempre ser iniciado com doses baixas que são gradualmente elevadas até que se atinja a dose diária ótima. Esta dose deve ser adaptada às necessidades do paciente, de modo que clonos, espasmos flexores e extensores e a espasticidade sejam reduzidos, mas que efeitos adversos sejam evitados ao máximo. De modo a prevenir excessiva fraqueza muscular e quedas, baclofeno deve ser usado com cautela quando espasticidade é necessária para sustentar a postura vertical e balanço na locomoção ou sempre que espasticidade é utilizada para manter funções. Pode ser importante manter certo grau de tônus muscular e permitir espasmos ocasionais para suporte da função circulatória. A descontinuação abrupta do tratamento deve ser evitada. O baclofeno deve ser ingerido durante as refeições com um pouco de líquido. A dose diária deve ser administrada fracionadamente, preferencialmente em 3 vezes para adultos e em 4 vezes para crianças.



Em pacientes com insuficiência renal ou naqueles que estejam sendo submetidos a hemodiálise, dose particularmente baixa de baclofeno deve ser selecionada, i.e., aproximadamente 5 mg/dia. Adultos: Via de regra o tratamento deve ser iniciado com dose de 5mg três vezes ao dia, que, para uma titulação cuidadosa da dose, deve ser subseqüentemente elevada, a intervalos de três dias, em 5mg três vezes ao dia até que a dose diária necessária seja atingida.. Em certos pacientes sensíveis a drogas, é aconselhável iniciar com dose diária mais baixa (5 ou 10 mg) e eleva-la de maneira mais gradual. A dose ótima geralmente varia entre 30 e 80 mg/dia, embora em pacientes hospitalizados doses diárias entre 100 a 120 mg podem, ocasionalmente, ser administradas.

Crianças: O tratamento deve ser iniciado com doses bastante baixas, na ordem de 0,3 mg/Kg de peso ao dia, em doses fracionadas, esta dosagem deve ser elevada cuidadosamente a intervalos de 1 a 2 semanas, até que seja suficiente para as necessidades individuais da criança. Em pediatria, a dose situa-se na faixa de 0,75 a 2 mg/Kg de peso corporal. Em crianças acima de 10 anos, entretanto, doses máximas diárias de 2,5 mg/Kg de peso corporal podem ser administradas. Se após 6 a 8 semanas de administração da dose máxima do produto não surgirem o benefícios do tratamento, deve-se avaliar a continuidade do mesmo.

Uma vez que a ocorrência de reações adversas é mais provável em pacientes idosos ou em pacientes com estados espásticos de origem cerebral, recomenda-se nestes casos um programação cuidadosa das doses e manutenção de vigilância apropriada.

Uso transdérmico:

Recomenda-se iniciar o tratamento com o gel transdérmico de 2 a 5% de baclofeno. O protocolo recomendado envolve a administração de 1mL do gel no local dolorido e 1mL no dermatoma (figura em anexo) correspondente na coluna dorsal do paciente, três vezes ao dia, regularmente, e mais aplicações independentes a cada 1-2 horas, se necessário em casos de dor acentuada.

O baclofeno é usado inúmeras vezes associado no gel transdérmico a outros fármacos para o controle da dor, tais como a gabapentina, loperamida, amitriptilina, clonidina, carbamazepina e outros.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Uso Interno:

Quando baclofeno é administrado concomitantemente com outras drogas que atuam sobre o SNC, opiáceos sintéticos ou álcool pode ocorrer aumento da sedação. O risco de depressão respiratória é também aumentado. Durante o tratamento concomitante com antidepressivos tricíclicos, o efeito de baclofeno pode ser potencializado, resultando em hipotonia muscular pronunciada. Uma vez que o tratamento concomitante com anti-hipertensivos pode resultar em aumento na queda de pressão arterial, a dose de medicação anti-hipertensiva deve ser adequadamente reajustada. Em pacientes com mal de Parkinson recebendo tratamento com baclofeno e levodopa foram relatados episódios de confusão mental, alucinações, cefaléia, náuseas e agitação.



REAÇÕES ADVERSAS:

Uso interno:

Ocorrem principalmente no início do tratamento ou se a dose é rapidamente elevada, forem administradas doses altas ou se o paciente for idoso. As reações adversas são geralmente transitórias e podem ser atenuadas ou eliminadas pela redução da dose, sendo raramente graves a ponto de levar à retirada da medicação.

Podem assumir forma mais grave em pacientes com histórico de doença psiquiátrica ou distúrbios cerebrovasculares (ex.: AVC), bem como nos pacientes idosos.

Sistema Nervoso Central:

Freqüentes - particularmente no início do tratamento: sedação diurna e sonolência;

Ocasionais - depressão respiratória, delírios, tontura, fadiga, exaustão, confusão mental, vertigem, cefaléia, insônia, euforia, estados depressivos, mialgias, fraqueza muscular, ataxia, tremores, nistagmo, alucinações, pesadelos, boca seca;

Raras: parestesias e disartria.

Convulsões e diminuição no limiar convulsivo podem ocorrer, particularmente em pacientes epiléticos.

Órgãos dos sentidos:

Ocasionais: distúrbios na acomodação visual;

Raras: disgeusia

Trato Gastrointestinal:

Freqüentes: náusea;

Ocasionais: distúrbios gastrointestinais moderados, constipação, diarreia, ânsia de vômito, vômitos;

Raras: dor abdominal.

Sistema Cardiovascular:

Ocasionais: hipotensão, piora das funções cardiovasculares.

Sistema Urogenital:

Ocasional: frequência aumentada de micção, enurese, disúria;

Raras: retenção urinária, impotência.

Fígado:

Raras: disfunção hepática.

Pele:

Ocasionais: hiperidrose, erupções cutâneas.

Certos pacientes demonstram aumento de espasticidade como uma reação paradoxal à medicação. Muitos dos efeitos colaterais relatados estão associadas às patologias subjacentes em tratamento.

Uso transdérmico:

Não foi observada nenhuma reação adversa ao baclofeno veiculado no gel transdérmico.

SUGESTÕES PARA A FARMÁCIA MAGISTRAL:



Cápsulas com baclofeno:

Baclofeno.....5-10mg
Celulose microcristalina (Avicel PH105®).....20%
Dióxido de silício coloidal (Aerosil 200®).....1%
Estearato de magnésio.....0,5%
Amido de milho.....qsp 1 cápsula

Associações usuais: AINES, como cetoprofeno, ibuprofeno.

Gel transdérmico com Baclofeno a 2%

Baclofeno.....2%
Solução de palmitato de isopropila/lecitina*..... 22mL
Gel de polaxamer 407 a 20%*..... qsp 100mL

*Veja a formulação especial e farmacotécnica aplicada da solução de palmitato de isopropila/lecitina e do gel de polaxamer 407 20% em anexo.

Associações usuais: cetoprofeno, clonidina, carbamazepina, amitriptilina, gabapentina, loperamida, lidocaína e outros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. **Martindale, The Extra Pharmacopeia.** 33rd Edition. Pharmaceutical Press. London, 2002.
2. **Merck Index.** 13th edition. USA.
3. JONES, M. Clinical Nuggets and Pearls: Chronic Neuropathic Pain and Opioid Tolerance. *International Journal Pharmaceutical Compounding.* USA Jan-Feb 2002 v. 6, n.1, pag 4.
4. JONES, M. Chronic Neuropathic Pain: Pharmacological Interventions in the New Millennium. *International Journal Pharmaceutical Compounding.* USA Jan-Feb 2000 v. 4, n.1, pag 6
5. www.bulario-online.com.br. Acessado em 11/9/03
6. Ketamin HCl 10%, Gabapentin 6%, Baclofen 2%, Amitriptiline HCl 2% and Clonidine HCl 0,1% in PLO. In Formulations. *International Journal Pharmaceutical Compounding.* USA Mar-Apr 2000. p.133.



