



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



ANDREIA FERREIRA DA SILVA

**EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO ORAL DO BACLOFEN:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

OURO PRETO -MG

2022

ANDREIA FERREIRA DA SILVA

**EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO ORAL DO BACLOFEN:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Ouro Preto

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586e Silva, Andreia Ferreira da.
Efeitos adversos relacionados ao uso oral do Baclofen [manuscrito]:
uma revisão de literatura. / Andreia Ferreira da Silva. - 2022.
27 f.: il.; tab..

Orientadora: Profa. Dra. Andrea Grabe Guimaraes.
Coorientadora: Dra. Luana Amaral Pedroso.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Relaxantes musculares. 2. Medicamentos - Efeitos colaterais. 3.
Biossegurança. I. Guimaraes, Andrea Grabe. II. Pedroso, Luana Amaral.
III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 615.216.5

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Andreia Ferreira da Silva

EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO ORAL DO BACLOFEN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 09 de março de 2022

Membros da banca

Dra - Andrea Grabe Guimarães - Orientador(a) Universidade Federal Ouro Preto
Dra - Juliana Figueira da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra - Nancy Scardua Binda - Universidade Federal de Ouro Preto
Msc - Luana Amaral Pedroso - Co-Orientador(a) Universidade Federal de Ouro Preto

Dra. Andrea Grabe Guimarães, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 13/08/2022



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Grabe Guimarães, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 13/08/2022, às 21:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0379859** e o código CRC **CED3AF2C**.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Estrutura química do baclofen: β -(4-chlorophenyl)- γ -aminobutyric acid, agonista GABA _B	8
Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos	14
Tabela 1: Características dos estudos selecionados	16
Tabela 2: Efeitos adversos relacionados ao uso do baclofen relatados nos estudo selecionados	18

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente por me dar sempre força de vontade e persistência durante toda essa caminhada.

A minha família, em especial meus pais Aldair e Laura, minha irmã Aline, por todo apoio, paciência e compreensão.

Ao meu namorado Felipe, que foi meu apoio nos momentos de desânimo, que me incentivou e não permitiu que eu desistisse.

A minha orientadora, a Prof.a Dra. Andréa Grabe Guimarães, e minha coorientadora Farm. Me.^a Luana Amaral Pedroso, por todo o auxílio necessário para execução deste trabalho, pela paciência, dedicação.

E a todos os professores do curso de Farmácia da UFOP pelos ensinamentos que me permitiram chegar até aqui, e a todos os colegas e amigos que estiveram comigo por todos esses anos.

RESUMO

O baclofen é um relaxante muscular de ação central, que atua inibindo a transmissão dos reflexos mono e polissinápticos por meio da estimulação dos receptores GABA_B. É utilizado no tratamento da espasticidade em doenças como esclerose múltipla, paralisia cerebral, acidente vascular encefálico entre outras lesões cerebrais. Uma nova abordagem para esse fármaco é a sua utilização no tratamento da dependência do álcool, atuando sobre o desejo pelo álcool e na redução dos sintomas da abstinência, embora sem eficácia ainda completamente definida. O baclofen se apresenta disponível em formulações oral e intratecal, sendo a formulação oral a primeira escolha para o tratamento da espasticidade. A formulação intratecal é reservada somente quando o paciente não responde a terapia oral e em casos onde apresentam efeitos adversos severos em sua dosagem terapêutica por via oral. A terapia deve ser iniciada com doses baixas e os aumentos gradativos, quando necessário, até encontrar a dose ideal para cada situação, a fim de evitar a ocorrência de efeitos adversos em geral associados à dose. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura quanto a segurança terapêutica do baclofen, descrevendo seus efeitos adversos e toxicidade quando utilizado por via oral. O baclofen demonstrou apresentar boa eficiência e segurança, a ocorrência de efeitos adversos é frequente, apesar de a grande maioria ser considerados leves sem a necessidade de interromper a terapia. Porém é necessário haver um acompanhamento principalmente em pacientes já predispostos e que utilizam altas doses do fármaco a fim de contornar esses efeitos adversos e evitar possíveis agravamentos.

Palavras-chave: baclofen; efeitos adversos; segurança, lioresal, reações adversas a medicamentos (RAM).

ABSTRACT

Baclofen is a centrally acting muscle relaxant, which acts by inhibiting the transmission of mono and polysynaptic reflexes through the stimulation of GABA B receptors, used in the treatment of spasticity in diseases such as multiple sclerosis, cerebral palsy, stroke and other brain injuries. A new approach for this drug is also its use in the treatment of alcohol dependence, acting on the desire for alcohol and reducing withdrawal symptoms. The drug is available for oral and intrathecal formulations, the oral formulation is the first choice for the treatment of spasticity and the intrathecal formulation is used only in cases where the patient does not respond to oral therapy and in cases where they have severe adverse effects on their therapeutic dosage. Therapy should be started with low doses and gradually increasing, when necessary, until the ideal dose is found for each situation, in order to avoid the occurrence of adverse effects that are usually associated with the dose. The aim of this study was to carry out a narrative review of the literature regarding the therapeutic safety of baclofen, describing its adverse effects and toxicity. Therefore, baclofen has shown good efficacy and safety, but the occurrence of adverse effects is frequent, being generally considered mild, without the need to interrupt therapy. However, it is necessary to have a follow-up, especially in patients who are already predisposed and who use high doses of the drug in order to circumvent these adverse effects and avoid possible aggravations.

Keywords: baclofen; adverse effects; safety, lioresal, adverse drug reactions (ADR).

Sumário

1- INTRODUÇÃO	7
2- OBJETIVO	8
3- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	88
3.1- Receptor GABA e farmacologia do baclofen.....	8
3.2-Indicações e uso terapêutico	100
3.3 -Efeitos adversos	122
4- METODOLOGIA	133
5- RESULTADOS	144
6- DISCUSSÃO	19
7- CONCLUSÃO.....	21
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

1- INTRODUÇÃO

Os fármacos relaxantes musculares são um grupo de medicamentos de amplo espectro de indicações terapêuticas, utilizados para tratar condições musculoesqueléticas periféricas, dores neuropáticas, espasticidades, fibromialgia, ataxia, cefaléia tensional entre outros. São também muito utilizados para auxiliar a terapêutica de dores crônicas com o objetivo de aumentar a eficácia das monoterapias de analgésicos e anti-inflamatórios (CASCAES; OLIVEIRA, 2017).

O baclofen é um relaxante muscular de ação central, utilizado para tratar a espasticidade em doenças como esclerose múltipla, paralisia cerebral, acidente vascular encefálico (AVE), traumatismo craniano e lesão medular. É utilizado para auxiliar no repouso, na fisioterapia e como medida para aliviar o desconforto relacionado às lesões no sistema nervoso central (BERAHA; *et al.*, 2017).

O baclofen também tem sido uma opção para o tratamento da dependência alcoólica, com boa eficácia e ação sobre o desejo e prevenção de recaídas pelo álcool, além de reduzir os sintomas da abstinência como a sudorese, taquicardia, tremor e insônia (ADDOLORATO; LEGGIO, 2010), embora haja controvérsia quanto sua eficácia como primeira escolha para tratar essa condição (MINOZZI; SAULLE; RÖ SNER, 2018).

O baclofen é um fármaco agonista do receptor do tipo B para o ácido gama aminobutírico (GABA), localizado em áreas no sistema nervoso central (SNC). Sua principal função é o controle da liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, reduzindo a hiperexcitabilidade dos reflexos de estiramento muscular e clônus e assim diminuindo a frequência dos espasmos em nível periférico (ERTZGAARD; CAMPO; CALABRESE, 2017). É um fármaco com alta lipossolubilidade, porém apresenta baixa penetração na barreira hematoencefálica, com baixa biodisponibilidade por via oral, principal via de administração utilizada. Assim, é necessário altas doses quando administrado por via oral para obter concentrações eficazes no líquido (VEIROS; MARTINS; MARTINS, 2006) ou o uso pela via intratecal para atingir concentrações eficazes no SNC (VEIROS; *et al.*, 2006).

O tratamento com o fármaco deve iniciar com doses baixas com incrementos gradativos até que se encontre a dose ideal para cada paciente, a fim de evitar a ocorrência de efeitos adversos, que geralmente estão relacionados à dose (AGABIO; PRETI; GESSAL, 2013).

De modo geral, os efeitos adversos do baclofen costumam ser leves e transitórios sem necessidade de interromper a terapia. Porém o seu uso está associado a ataxia, confusão

mental e sedação, o que pode ser preocupante em pacientes idosos e com insuficiência renal,(STEGER;SCHNEEMANN,2015), já que a excreção do fármaco é realizada principalmente pelos rins, e a filtração glomerular pode estar reduzida o que pode levar a um acúmulo do fármaco e possíveis efeitos tóxicos (STROHER; ZUBIOLI, 2014).

Além disso, poucas informações estão disponíveis na literatura sobre a avaliação da toxicidade cardiovascular do baclofen, tanto em estudos não clínicos quanto em estudos clínicos. O uso do baclofen como cardioprotetor já foi proposto em estudos experimentais, demonstrando que ele é capaz de modular o aumento da contratilidade e da demanda de oxigênio do miocárdio ocorrido pela estimulação elétrica ou farmacológica do núcleo paraventricular hipotalâmico (TIBIRIÇA *et al.*,1995). Porém a administração aguda do baclofen foi associada a um efeito cardiodepressor (TIBIRIÇA *et al.*,1995)

Neste contexto, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura para descrever os principais efeitos adversos relacionados ao uso do baclofen administrado por via oral e avaliar a segurança da sua utilização.

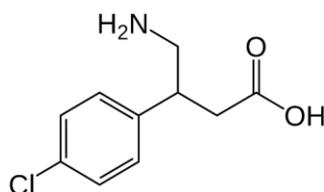
2- OBJETIVO

Descrever os principais efeitos adversos descritos para o baclofen.

3- FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1- Receptor GABA-B e farmacologia do baclofen

O baclofen é um análogo do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico, um agonista seletivo dos receptores pré-sinápticos do tipo GABA-B (RODRIGUEZ; PRIEDES; VAZQUEZ, 2017).



Fonte :adaptada de [CC BY-SA](#)

Figura 1: Estrutura química do baclofen: β -(4-chlorophenyl)- γ -aminobutyric acid.

O ácido gama aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, que ativa duas classes de receptores do tipo A, que são canais iônicos controlados por ligantes e o GABA-B, metabotrópico acoplado a proteína G(GPCRs)(SHAYE *et al.*, 2021). O GABA é sintetizado principalmente a partir do glutamato pela glutamato descarboxilase, que catalisa a descarboxilação do glutamato nas terminações nervosas gabaérgicas (ANGULO *et al.*, 2008, WATANABE *et al.*, 2002),o glutamato é um aminoácido abundante no sistema nervoso central, que não atravessa a barreira hematoencefálica, sintetizado a partir da glicose e localizado nos terminais pré sinápticos, onde são estocado em vesículas e liberados na fenda sináptica após a despolarização da célula (WATANABE *et al.*, 2002, DANBOLT, 2001). Os efeitos do GABA no SNC estão envolvidos no comportamento, aprendizado e memória, cognição e controle do estresse. No trato gastrointestinal (TGI) participa do controle autônomo do intestino e no reflexo gastroesofágico (NIETO *et al.*, 2022). Os receptores GABA-B estão localizados pré e pós-sinápticos e nas membranas extrassinápticas (BENARROCH, 2012).

Os receptores GABA-B estão distribuídos no SNC predominantemente nos neurônios, sendo em maior proporção no córtex cerebral, núcleos talâmicos, cerebelo e amígdalas; e no sistema nervoso periférico, nos gânglios autônomos e alguns tecidos viscerais como baço, coração, estômago e intestino (BENARROCH,2012).

O receptor GABA-B metabotrópico, pertence a subfamília da classe C de receptores acoplados a proteína G. São heterodímeros composto por duas subunidades denominadas GABA-B1 e GABA-B2 que apresentam funções diferentes, porém são dependentes. A subunidade GABA-B1 é responsável pelo reconhecimento do GABA, que é o ligante endógeno, ou outro ligante, como o baclofen e a subunidade GABA-B2 é responsável pelo acoplamento da proteína G (GOUDET *et al.*, 2009, BOWERY, 2006).

De acordo com revisão de Romito *et al* (2021) a ativação do receptor GABA-B envolve a transmissão inibitória lenta e prolongada, mediada por mudanças na permeabilidade da membrana devido ao influxo de potássio levando à hiperpolarização da membrana neuronal, como também à diminuição de íons cálcio nos terminais nervosos pré-sinápticos e inibição da adenilato ciclase. Isso resulta em uma diminuição na taxa do limiar do potencial de ação sendo alcançado pelos neurônios pré-sinápticos do tipo Ia e na diminuição da amplitude dos potenciais excitatórios pós-sinápticos decorrentes dos neurônios motores gama que inervam os fusos musculares. Esse mecanismo é responsável pelo efeito terapêutico do baclofen de diminuir a espasticidade. Porém como esses receptores GABA-B também são encontrados

em outros neurônios no SNC e no sistema nervoso simpático, ocorrem os efeitos adversos de sonolência e tontura (ROMITO *et al.*, 2021).

O baclofen é um fármaco que é absorvido rapidamente pelo TGI após administração oral, com biodisponibilidade de 70% a 85%, e apresenta uma meia vida curta, de aproximadamente três a quatro horas (VEIROS; MARTINS; MARTINS, 2006; ISSA *et al.*, 2018), necessitando, por isso, ser administrado três a quatro vezes por dia para manter seu efeito terapêutico (AGABIO; PRETI; GESSA, 2013). Sua eliminação ocorre prioritariamente por via renal, até 80%, na forma inalterada, sendo necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, já que a meia vida do fármaco aumenta nesses casos (HUSSEINI *et al.*, 2011). Pela mesma razão, é recomendado a avaliação da função renal periodicamente (ISSA *et al.*, 2018). Apenas uma pequena fração é metabolizada pelo fígado ou pelo trato gastrointestinal, não havendo necessidade de ajustes de doses nos casos de insuficiência hepática (ROMITO *et al.*, 2021)

3.2-Indicações e uso terapêutico do baclofen

O baclofen é um relaxante muscular de ação central utilizado para tratar a espasticidade e distonia decorrentes de lesões cerebrais (BERAHA *et al.*, 2017). Disponível em formulação oral e solução intratecal; esta última, para administração por bólus ou infusão contínua (MINOZZI; SAULLE; ROSNER, 2018).

A espasticidade é uma complicação comum nas lesões do sistema nervoso central, afetando a qualidade de vida dos pacientes (VEIROS; MARTINS; MARTINS, 2006). É um distúrbio motor relacionado ao aumento do tônus muscular, causada por algum dano no cérebro ou medula espinhal que controla os movimentos voluntários do corpo, tendo como consequência a dificuldade de executar as atividades do dia a dia. (DIAZ; *et al.*, 2013). Há também estudos do baclofen como inibidor das vias de recompensa da dopamina para tratamento do abuso de drogas (NIEHAUS; ELLIOTT; KATZ, 2016). A via da dopamina mesolímbica demonstrou ser de grande importância para a recompensa e dependência de drogas, incluindo o álcool. Acredita-se que o mecanismo de ação do baclofen para o tratamento da dependência de drogas seja pela diminuição das propriedades de reforço, reduzindo a liberação da dopamina estimulada pelas drogas. O efeito agonista nos receptores GABA-B presente em áreas do SNC inibem o gatilho induzido pelas drogas atuando em neurônios dopaminérgicos e da liberação de dopamina estimulada, gerando uma redução das propriedades de reforço das drogas (MINOZZI; SAULLE; ROSNER, 2018).

Os receptores GABA-B também estão presentes em estruturas mesolímbicas envolvidas na mediação da ansiedade, a ativação desses receptores nessas estruturas pode reduzir a ansiedade, demonstrando que o baclofen pode interferir na expressão subjetiva do desejo e do risco de recaídas, reduzindo a ansiedade gerada pelo transtorno por uso do álcool (MINOZZI; SAULLE; ROSNER, 2018).

O baclofen apresenta potencial para reduzir os sintomas da abstinência alcoólica, sem produzir efeitos adversos óbvios, sendo que sua terapêutica é de fácil controle e dificilmente causa euforia ou algum outro efeito agradável que possa levar o paciente a gerar desejo pelo fármaco (LIU; WANG, 2017). No entanto, Minozzi e colaboradores (2018), em seu estudo, não obtiveram resultados significativos quanto a esses efeitos do baclofen para manter a abstinência e ou reduzir a frequência ou a quantidade de ingestão do álcool.

Além disso o baclofen apresenta efeitos broncoconstritores, por meio de um mecanismo central, devido aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), que inibem os reflexos da tosse e deprimem a função respiratória, devendo ser utilizado com cautela em pacientes asmáticos e portadores de insuficiência respiratória (LIANZA *et al.*, 2006, DICPINIGAITIS; RAUF, 1998).

O GABA é um neurotransmissor também presente nos tecidos periféricos, incluindo o pulmão, onde o baclofen demonstrou em estudos experimentais a capacidade de inibir a tosse, com potencial comparável ou superior a da codeína. O efeito antitussígeno ocorre por meio da inibição da liberação de substância P no pulmão (Dicpinigaitis PV, 1996).

O baclofen apresenta benefícios na redução dos espasmos, dos reflexos mono e polissinápticos e a hiperreflexia esfíncteriana, além do efeito analgésico, porém seu uso tem sido limitado devido a rápida tolerância a esse efeito (AGABIO; PRETI; GESSAL, 2013).

A dosagem terapêutica oral do baclofen está entre 15 e 80mg por dia, iniciando com 5mg 3 vezes ao dia e realizando ajustes graduais de 5mg a cada três dias, até que seja obtida a dose ideal (AGABIO; PRETI; GESSA, 2013) e o nível sanguíneo terapêutico determinado entre 80 e 400 ng/mL (HUSSEINI *et al.*, 2011). É considerado baixas doses quando administrado de 30 a 80mg/dia e altas doses quando são administradas dosagens acima de 80 mg/dia do fármaco (MULLER *et al.*, 2015).

O baclofen oral é primeira escolha para o tratamento de espasticidade de qualquer origem, porém a ocorrência de efeitos adversos afeta grande parte dos pacientes, o que limita seu uso (ERTZGAARD; CALABRESE, 2017).

O baclofen intratecal é utilizado para o tratamento da espasticidade de origem cerebral ou espinhal em pacientes adultos e pediátricos acima de quatro anos, quando não respondem a terapia com baclofen oral, tizanidina ou dantroleno e para aqueles que apresentam efeitos adversos severos em sua dose terapêutica do baclofen oral (WOOLF; BAUM, 2017; DARIO; TOMEI, 2012).

A bomba intratecal de baclofen é colocada cirurgicamente, e permite a administração do fármaco diretamente no local de ação, sendo necessária dosagem até 100 vezes menores comparada a dose oral, o que reduz consideravelmente a ocorrência de efeitos adversos (EVANS; CAMERON; BURTON, 2017). As concentrações plasmáticas de baclofeno intratecal durante a administração são normalmente de 0 a 5 ng/mL (ROMITO *et al.*, 2021).

A administração em bólus tem início de ação entre trinta e sessenta minutos, apresentando duração da ação que varia entre quatro e oito horas, com pico de ação em quatro horas. Já a administração por infusão contínua tem início de ação de seis a oito horas com pico em 24 e 48 horas (VEIROS; MARTINS; MARTINS, 2006).

3.3 -Efeitos adversos do baclofen

Os principais efeitos adversos causados pelo baclofen são sedação, cansaço, sonolência, náusea, tontura, hipotensão, fraqueza e déficit de atenção e memória, relacionados à depressão do SNC, que é observado principalmente em idosos e pacientes com lesão cerebral. Pode causar também confusão mental, náuseas, vertigens, hipotonia axial e fraqueza muscular, dificultando a marcha nos pacientes com esclerose múltipla (VIEIROS; MARTINS; MARTINS, 2006). E são geralmente associados a dose utilizada, ocorrendo em doses superiores a 60mg por dia (AGABIO; PRETI; GESSA, 2013).

A ocorrência dos efeitos adversos foi relatada variando de 10 a 75%. A maioria desses efeitos não são graves e regularmente diminuem ou desaparecem com a continuidade do uso. Os principais riscos da administração oral do baclofen estão associados à abstinência, onde pode ocorrer eventos como convulsão, hipertermia e sintomas psíquicos (DARIO; TOMEI, 2012).

A intoxicação por baclofen geralmente é causada pela administração da dose errada do fármaco ou em presença de função renal prejudicada. Já a intoxicação pela administração

intratecal de baclofen ocorre devido a erros na programação ou na recarga da bomba. Os sintomas incluem náuseas, tontura, hipotonia, depressão respiratória, coma, convulsão, anormalidade da condução cardíaca e alterações no eletrocardiograma (EGG)(AGABIO; PRETI; GESSAL,2013).

Estudos experimentais demonstraram que a exposição aguda ao baclofen gera efeitos adversos cardiovasculares como aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial média (KAMENDI; *et al.*, 2016). Como também bradicardia com hiper ou hipotensão, anormalidades de condução cardíaca (GEE *et al.*, 2015). Taquicardia supraventricular, prolongamento do intervalo QT do ECG, bloqueio cardíaco de primeiro grau, contrações atriais prematuras (PERRY *et al.*, 1998).

4- METODOLOGIA

Trata-se de revisão narrativa que foi realizada por meio de busca de artigos nas bases bibliográficas primárias como Scielo, Google acadêmico, Latindex, Lilacs e Pubmed.

Os descritores utilizados foram *baclofen*, *cardiotoxicidade*, *segurança terapêutica*, *toxicidade*, *efeitos adversos*. Os critérios de elegibilidade foram: estudos clínicos, publicados em língua portuguesa, inglês ou espanhol, sem delimitação do tempo (ano) de publicação. Os critérios de exclusão foram: 1) estudos em duplicata, 2) relatos/estudos de caso, 3) estudos experimentais, 4) revisões de literatura, 5) resumos publicados em anais de congressos, 6) estudos cujo acesso não foi possível.

A seleção dos estudos foi realizada primeiramente por meio da leitura de títulos. Posteriormente, estudos selecionados pelo título passaram à etapa de leitura de resumos e, por fim, os estudos selecionados pelo resumo passaram à leitura do texto completo. Casos de incerteza quanto à seleção foram discutidos e acordados com um segundo revisor.

5- RESULTADOS

Após as etapas de avaliação da elegibilidade foram selecionados oito estudos clínicos relacionados aos possíveis efeitos adversos do baclofen. O fluxograma de seleção dos estudos encontra-se apresentado na figura 2.

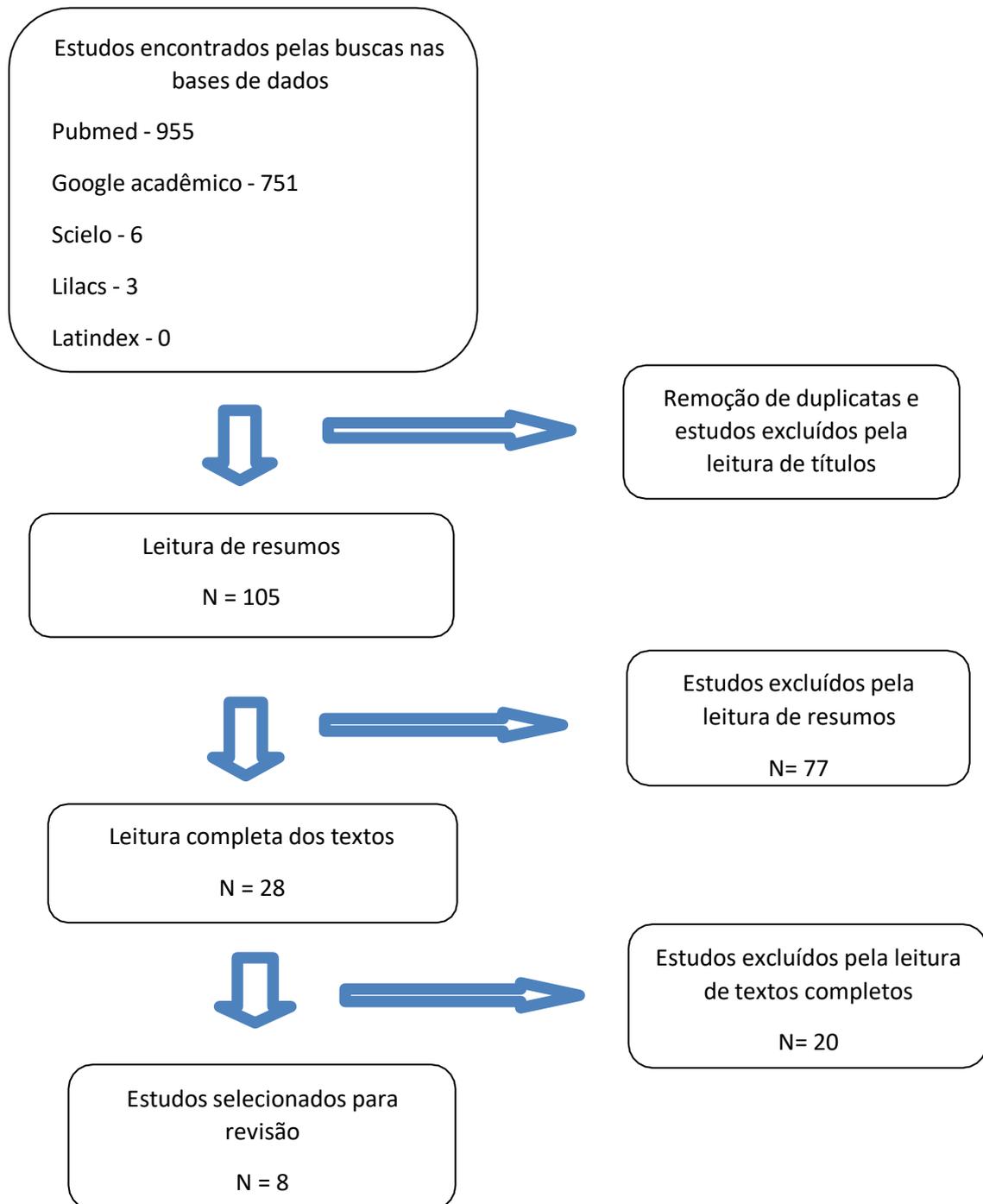


Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos

A maioria dos estudos (75%), incluiu pacientes adultos e 25% deles foram realizados exclusivamente em crianças e adolescentes, como demonstrado no gráfico abaixo. O tamanho das amostras variou de 12 a 158 pacientes. As principais características dos estudos selecionados são evidenciadas na tabela 1. O tempo de uso do medicamento para avaliação do aparecimento dos efeitos adversos variou, nos estudos, entre 48 horas a 13 anos.

As principais indicações de uso foram esclerose múltipla (37,5%), paralisia cerebral (37,5%), lesão medular (25%) e dependência de álcool (25%). A principal via de administração utilizada foi a oral (50%).

No estudo que utiliza o baclofen para a dependência do álcool (ADDOLORATO *et al*, 2002) 70% dos pacientes alcançaram e mantiveram a abstinência ao longo do tratamento, onde a quantidade média de bebidas diárias foi suprimida quase que totalmente na primeira semana de tratamento. Já no estudo (ADDOLORATO, *et al*, 2007) 71% dos pacientes alcançaram e mantiveram a abstinência durante o período do tratamento, sendo que em 30 dias após a randomização 14% dos pacientes tiveram recaídas, e em 60 dias 19% tiveram recaídas.

Segundo o estudo (ADDOLORATO, *et al*, 2007) os pacientes que utilizaram baclofen, desde o início do tratamento reduziram consideravelmente a alanina aminotransferase, bilirrubina e γ -glutamilttransferase e aumentaram albumina. O que apontam que a redução no consumo de álcool foi capaz de diminuir a lesão hepática.

Durante os estudos com baclofen para a dependência do álcool (ADDOLORATO, *et al*, 2002, ADDOLORATO. *et al*, 2007) foi advertido contra o uso de substâncias capazes de influenciar o desejo pelo álcool, como os benzodiazepínicos e antidepressivos, acamprosato, ácido γ -hidroxibutírico, metadoxina, naltrexona. Também não foi permitido o uso do dissulfiran que é um fármaco sensibilizante do álcool.

Nos distúrbios neurológicos o baclofen foi utilizado principalmente para tratar a espasticidade e problemas motores. Já nos dependentes de álcool tinha como principal objetivo diminuir o desejo pela ingestão do álcool e aumentar a abstinência. Sonolência, tontura/vertigem e fadiga/cansaço foram os principais efeitos adversos relatados, estiveram presentes em 62,5% dos estudos, seguido por constipação, em 50%. Os efeitos adversos que menos foram citados entre os estudos foi inchaço, disúria, vômito e fraqueza. Todos os efeitos adversos citados nos estudos, assim como o tempo de uso podem ser visualizados na tabela 2.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados

Estudo/Ano	Desenho do estudo	Tamanho da amostra	Idade média da amostra	Motivo do uso Do baclofen	Via de administração
Orsnes. et al, 2000	Duplo cego cruzado	14	42	Influência na marcha em pacientes com esclerose múltipla	Oral
Addolorato. et al, 2002	Randomizado	39	47,3	Demonstrar a eficácia em induzir e manter a abstinência e reduzir o desejo pelo álcool	Oral
Hoving. et al, 2007	Duplo cego randomizado	17	13,6	Comprovar a segurança e eficácia em crianças com paralisia cerebral espástica intratável	Intratecal
Addolorato., et al, 2007	Duplo cego randomizado	42	49	Investigar a eficácia e segurança na manutenção da abstinência em pacientes dependentes de álcool com cirrose hepática	Oral
Borini L., et al, 2014	Coorte prospectivo e observacional	158	45,7	Avaliar a frequência e os efeitos adversos da terapia intratecal em adultos	Intratecal
Agarwal., et al, 2015	Randomizado	12	39,3	Caracterizar a farmacocinética e a segurança por via oral e intratecal em pessoas saudáveis	Oral e intravenoso
Dai; Aksoy; Demiryurek, 2015	Retrospectivo	64	4,9	Observar a resposta terapêutica, efeitos colaterais em crianças com paralisia cerebral e deformidade espástica do pé de equino	Oral
McCormick., et al, 2016	Coorte combinado transversal	31	46	Comparar os níveis de espasticidade, dor, sono, fadiga, e qualidade de vida em pacientes com espasticidade	Oral e intratecal

O estudo de Hoving. *et al* (2007) registrou efeitos adversos com uma duração média de 18,4 meses, variando de 12 a 24 meses, sendo que 14 dos 17 pacientes apresentaram 51 eventos não relacionados ao procedimento cirúrgico ou ao dispositivo. Foram relatados 24 efeitos adversos diferentes, dos quais o mais frequente foi a letargia. Porém a letargia desapareceu após uma ligeira redução na dose da infusão contínua do baclofen intratecal.

Comparando as duas vias de administração, a intratecal e a via oral, não houve uma diferença significativa em relação a efeitos adversos como dor, fadiga, sono e qualidade de vida. No entanto houve uma redução significativa na frequência dos espasmos e na gravidade associado a via intratecal quando comparado a via oral (MCCORMICK *et al.*, 2015). Porém no estudo de Hoving. *et al*, (2007) foi relatado que um dos primeiros efeitos associado a terapia intratecal foi no alívio da dor e da espasticidade o que aumentou muito a satisfação dos pacientes.

Foi demonstrado também um grau significativo da estabilidade da dose relacionado ao tratamento intratecal quando comparado ao oral; onde a variação média da dose do baclofen intratecal foi de 3% a 5%, enquanto na dose de baclofen oral variou de 9% a 21% (MCCORMICK *et al.*, 2015).

O estudo de AGARWAL *et al.* (2014) fez uso do baclofen intravenoso experimental. O fármaco demonstrou ser bem tolerado por essa via de administração. A biodisponibilidade absoluta do baclofen oral em relação a intravenosa foi de 74%, o que aponta que doses bem menores de baclofen intravenoso são necessárias para atingir o efeito desejável comparado a via oral. Apresentaram efeitos adversos leves, que não foram associados a via de administração.

Tabela 2 – Efeitos adversos relacionados ao uso do baclofen relatados nos estudos selecionados

Estudo /ano	Tempo de administração	Dose utilizada	Efeitos adversos
Orsnes. et al, 2000	Não relatado	Dose inicial 15mg/dia e aumento da dose de 5 mg a cada 3 dias para 15 mg 3 vezes ao dia	Fadiga, tontura, náusea, mau humor, obstipação, diarreia, piora da incontinência e micção mais frequente
Addolorato. et al, 2002	30 dias	15mg/dia nos três primeiros dias e posteriormente 30mg/dia.	Sonolência, cansaço e vertigem
Hoving. et al, 2007	12 a 24 meses	Dose média diária foi de 61mg após a implantação da bomba, 189 mg após 6 meses e 233 mg após 12 meses	Constipação, suor, xerostomia, letargia, perda de cabelo, bradicardia, hipotensão, náusea, vômito, apetite diminuído, disfagia, dispnéia, disartria, dor de cabeça, incontinência urinária, hesitação urinária, incontinência fecal, hipotonia excessiva, tontura paroxística, palidez paroxística, urticaria e convulsão epiléptica
Addolorato. et al, 2007	12 semanas	15mg/dia nos três primeiros dias e posteriormente 30mg/dia.	Dor de cabeça, cansaço, vertigem e sonolência
Borini L. et al, 2014	12 meses	A dose diária média de baclofeno foi de 349-194mg / d	Inchaço, constipação, disúria, disfunção erétil
Agarwal. et al, 2015	48 horas	Via oral 5 ou 10 mg Intravenosa dose única de 3 ou 5 mg	Sonolência, ataxia leve e nistagmo leve
Dai; Aksoy; Demiryurek, 2015	12 semanas	Dose máxima de baclofeno foi de 40 mg / dia se <8 anos e e uma dose máxima de 60 mg / dia se > 8 anos de idade.	Convulsão, sonolência, tontura, letargia, fadiga, fraqueza, congestão nasal, xerostomia, constipação, diarreia, anorexia e dor abdominal
McCormick. et al, 2016	11 e 13 anos	Dose média de baclofeno oral e intratecal 577 mg / dia e 86 mg / dia,	Sonolência e fadiga

6- DISCUSSÃO

De acordo com os estudos, o baclofen demonstrou eficácia e segurança quando administrado nas doses terapêuticas. No entanto, a sua administração oral mostra-se limitada devido aos efeitos adversos provenientes das altas doses requeridas. Estes efeitos adversos, apesar de serem, em sua maioria, considerados leves, são frequentes e não demonstram relação com o tempo de tratamento.

Os efeitos adversos são considerados graves quando necessitavam de internação hospitalar, prolongamento da internação, incapacidade, quando apresentava risco de vida ou morte (BORRINI *et al.*, 2014).

As reações de toxicidade do baclofen incluem delírios, convulsões, tontura, náuseas, vômitos, sonolência, salivação excessiva, hipotonia e coma. Taquicardia e hipertensão foram os mais comuns em altas dosagens, porém bradicardia e hipotensão também podem ocorrer em altas ou baixas doses (ISSA., *et al.*; 2017).

Um estudo experimental (DONATO., *et al.*; 2013) demonstrou através de estudos *in vivo* que a administração do baclofen é capaz de gerar uma deficiência do transporte tubular renal, que é manifestada como diurese, caliurese, natriurese, diminuição da capacidade de concentração de urina e alteração no transporte de glicose.

Os estudos de McCormick, *et al.* (2016) mostraram uma maior estabilidade da dose relacionada a via intratecal comparado ao tratamento pela via oral. A maioria dos efeitos adversos relacionados à via intratecal foi observada no primeiro mês após a cirurgia, sendo que alguns dos efeitos ocorreram nos primeiros dias do pós-operatório, o que foi associado à utilização concomitante do baclofen oral e intratecal. E alguns dos efeitos adversos foram observados após o aumento da dose do baclofen intratecal, porém desapareceram após a redução da dose e não reapareceram nos ajustes de doses seguintes (Hoving *et al.*, 2007).

Os eventos adversos decorrentes da terapia intratecal foram divididos em três classes: 1) relacionados ao dispositivo, que incluem complicações relacionadas a bomba e o cateter, 2) relacionada ao procedimento cirúrgico, que incluem as complicações nas cicatrizes e infecções e 3) relacionados ao medicamento, que são os efeitos adversos conhecidos do baclofen (BORRINI *et al.*, 2014). O mais comum é resultante da bomba e o do cateter, que leva ao mau funcionamento do sistema da terapia do baclofen intratecal, podendo ocorrer subdosagem ou interrupção na administração (FRANCISCO., *et al.*, 2009).

Segundo ALBRIGHT; FERSON (2006), inicialmente o efeito adverso mais comum da terapia intratecal é a dificuldade de urinar nos 3 primeiros dias, uma condição que é reversível, e o efeito adverso crônico mais comum é a constipação que geralmente é tratada com um fármaco para regularizar essa condição. Pode ocorrer também apatia ou cansaço quando administrado doses mais elevadas do baclofen do que as necessárias.

O estudo WATVE *et al*, (2012) sugere que pacientes com terapia intratecal apresentam sintomas de abstinência próximo das datas da recarga programada da bomba e devido à problema relacionado ao cateter. O sintoma inicial é a espasticidade rebote, podendo estar associada a taquicardia, febre, coceira ou convulsões.

Um dos estudos (AGARWAL, *et al*, 2015) faz uso do baclofen intravenoso experimental onde ele se apresentou ser bem tolerado, a biodisponibilidade absoluta do baclofen oral foi de 74%, o que aponta que doses bem menores de baclofen intravenoso são necessárias para atingir o efeito desejável comparado a via oral.

A utilização do baclofen no tratamento da dependência do álcool (ADDOLORATO *et al*, 2002, ADDOLORATO *et al*, 2007) se mostrou eficaz na diminuição do desejo pelo álcool e na manutenção da abstinência, sem apresentar efeitos adversos graves, como também não houve nenhum relato de euforia ou efeito agradável relacionado ao fármaco que gerasse desejo pelo medicamento. E também se mostrou seguro e bem tolerado em pacientes com cirrose, não apresentando nenhum efeito colateral hepático e havendo ainda uma redução considerável nos marcados clínicos da lesão hepática incluindo as aminotransferases, γ glutamiltransferase e bilirrubina (ADDOLORATO., *et al*, 2007).

Assim como nos estudos selecionados (ADDOLORATO *et al*, 2007, ADDOLORATO *et al*, 2002) o estudo experimental (VENGELIENE *et al*, 2018) o baclofen demonstrou causar uma redução significativa na ingestão do álcool, porém houve também um aumento no consumo de água durante os dias pós abstinência. Foi observado também que em doses mais alta do fármaco, apresentou sedação e perda significativa de peso corporal.

Porém a ativação do GABA B, receptores do baclofen não anularam recidivas do álcool, apontando que a ativação do receptor GABA-B não é suficiente para reduzir o comportamento de recaídas. Demonstrando que a atuação do fármaco nesse receptor pode ser eficaz na redução de alguns aspectos do comportamento de dependência, como reatividade a estímulos e não tão eficaz em interferir no consumo de álcool semelhante a recaídas.

No estudo de MORLEY *et al* (2018) pacientes em tratamento com doses maiores do baclofen (= 75mg) eram mais propensos de relatar efeitos adversos como sonolência/sedação e falta de ar comparado a pacientes que utilizava doses menores (= 30mg). Sugerindo que embora a farmacoterapia com baclofen tenha demonstrado ser eficaz e segura o tratamento com doses mais altas apresentam efeitos adversos graves, tendo um caso sido considerado overdose, o que demonstra a alta toxicidade dele em sobredosagens.

Apesar de estudos experimentais relatarem a cardiotoxicidade do baclofen, o estudo TIBIRIÇA *et al.*, (1995) cita a administração aguda do baclofen associado a um efeito cardiodepressor; o estudo de KAMENDI *et al* (2016) apresenta como resultado que o fármaco induz alterações cardiovasculares. Já o estudo de caso de RIFICI *et al*, (2011) sugere que a terapia com o baclofen intratecal pode manifestar alterações cardiovasculares em pacientes predispostos. No entanto esses eventos adversos cardíacos não foram encontrados nos estudos selecionados. Isso pode ter acontecido devido a critérios de inclusão/exclusão, idioma ou viés de seleção ou publicação.

7-CONCLUSÃO

O baclofen é um fármaco que apresenta boa eficácia e segurança terapêutica quando utilizado em sua dose apropriada, e apesar de apresentar uma maior estabilidade da dose por via intratecal, não demonstra uma diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos independente da via de administração.

No tratamento da dependência do álcool, o baclofen ainda apresenta incerteza, necessitando de mais estudos, por não apresentar dados concretos que comprovem sua real eficácia para a manutenção da abstinência e da prevenção de recaídas.

Porém mesmo demonstrando segurança terapêutica, deve ser considerada a relação risco benefício para cada paciente, principalmente quando administrado em doses mais altas , já que o fármaco apresenta certa frequência de efeitos adversos e isso pode interferir na adesão ao tratamento, como também na qualidade de vida.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDOLORATO G, *et al*, baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study, *Alcohol and Alcoholism*, Volume 37, Issue 5, September 2002, Pages 504–508, <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.5.504>

ADDOLORATO G, LEGGIO L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients. *Curr Pharm Des.* 2010;16(19):2113-2117. doi:10.2174/138161210791516440.

AGABIO R, PRETI A, GESSA G, L: Efficacy and Tolerability of Baclofen in Substance Use Disorders: A Systematic Review. *Eur Addict Res* 2013; 19:325-345. doi: 10.1159/000347055.

AGARWAL S.K, *et al*. A pilot study assessing pharmacokinetics and tolerability of oral and intravenous baclofen in healthy adult volunteers. *J Child Neurol.* 2015;30(1):37-41. doi:10.1177/0883073814535504

ALBRIGHT A.L, FERSON S.S. Intrathecal baclofen therapy in children. *Neurosurg Focus.* 2006;21(2):e3. Published 2006 Aug 15. doi:10.3171/foc.2006.21.2.4.

Angulo, María Cecilia *et al*. “GABA, a forgotten gliotransmitter.” *Progress in neurobiology* vol. 86,3 (2008): 297-303. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.08.002

BERAHA, Esther *et al*. “Speaking fluently with baclofen?.” *BMJ case reports* vol. 2017 bcr2016218714. 11 May. 2017, doi:10.1136/bcr-2016-218714.

BENARROCH, Eduardo E. Receptores GABAB _Estrutura, funções e implicações clínicas. *Neurologia* Fev2012, 78 (8) 578584; DOI: 10.1212/WNL.0b013e318247cd03.

BORRINI L, *et al*. Occurrence of adverse events in long-term intrathecal baclofen infusion: a 1-year follow-up study of 158 adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(6):1032-1038. doi:10.1016/j.apmr.2013.12.019.

BOWERY, NORMAN G. GABAB receptor: a site of therapeutic benefit, *Current Opinion in Pharmacology*, Volume 6, Issue 1,2006, Pages 37-43, ISSN 1471-4892, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.10.002>.

CASALE R, SYMEONIDOU Z, BARTOLO M. Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(3):15. doi:10.1007/s11916-017-0615-y

CASCAES LHFS, OLIVEIRA JC. Evidências sobre relaxantes musculares de uso ambulatorial: Uma revisão da literatura. *Rev. Bras Med Fam Comunidade*. 2017;12(39):1-14. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc12\(39\)1500](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc12(39)1500).

DAI A.I, AKSOY S.N, DEMIRYÜREK A.T. Comparison of Efficacy and Side Effects of Oral Baclofen Versus Tizanidine Therapy with Adjuvant Botulinum Toxin Type A in Children With Cerebral Palsy and Spastic Equinus Foot Deformity. *J Child Neurol*. 2016;31(2):184-189. doi:10.1177/0883073815587030.

DARIO, A., TOMEI, G. A Avaliação de Risco-Benefício do Baclofeno na Espasticidade Espinhal Severa. *Drug-Safety* 27, 799-818 (2004). <https://doi.org/10.2165/00002018-200427110-00004>

Danbolt N. C. (2001). Glutamate uptake. *Progress in neurobiology*, 65(1), 1–105. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(00\)00067-8](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00067-8)

DIAZ Rivera, et al. Baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad. Reporte de caso con revisión temática. *Rev. colomb. anestesiología, Bogotá*, v. 41, n. 3, p. 229-235, set. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2013.03.004>.

DICPINIGAITIS PV, RAUF K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration*. 1998;65(1):86-88. doi:10.1159/000029232

DONATO V, et al., Effects of "in vivo" administration of baclofen on rat renal tubular function. *Eur J Pharmacol*. 2013 Sep 5;715(1-3):117-22. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.042. Epub 2013 Jun 18.

ERTZGAARD, P.; CAMPO, C.; CALABRESE, A. (2017). Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *Journal of rehabilitation medicine*, março de 2017; 49(3), 193–203. <https://doi.org/10.2340/16501977-2211>.

EVANS S.H., CAMERON M.W., BURTON J.M. Hypertonia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(7):161-166. doi:10.1016/j.cppeds.2017.06.005.

EL-HUSSEINI A, et al : Baclofen Toxicity in Patients with Advanced Nephropathy: Proposal for New Labeling. *Am J Nephrol* 2011; 34:491-495. doi: 10.1159/000333247.

FRANCISCO G.E., et al. Intrathecal baclofen therapy: an update. *PM R*. 2009;1(9):852-858. doi:10.1016/j.pmrj.2009.07.015.

GEE S.W., et al. Baclofen Toxicity Responsive to Hemodialysis in a Pediatric Patient with Acute Kidney Injury. *J Pediatr Intensive Care*. 2016;5(1):37-40. doi:10.1055/s-0035-1568151.

GOUDET, CYRIL et al. "Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain." *Brain research reviews* vol. 60,1 (2009): 43-56. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.007

HOVING M. A, et al. Safety and one-year efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(3):247-256. doi:10.1016/j.ejpn.2008.05.002

ISSA S.Y., et al. Baclofen systemic toxicity: Experimental histopathological and biochemical study. *Hum Exp Toxicol*. 2018 Apr;37(4):431-441. doi: 10.1177/0960327117712369. Epub 2017 May 31.

KAMENDI H, et al. Quantitative pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of baclofen-mediated cardiovascular effects using BP and heart rate in rats. *Br J Pharmacol*. 2016;173(19):2845-2858. doi:10.1111/bph.13561.

LIANZA, S. et al. Consenso Nacional sobre Espasticidade: Diretrizes para diagnóstico e tratamento. SBMFR, São Paulo, 2001.

LIU J, WANG LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD008502. Published 2017 Aug 20. doi:10.1002/14651858.CD008502.pub5.

MCCORMICK Z. L, et al. Intrathecal Versus Oral Baclofen: A Matched Cohort Study of Spasticity, Pain, Sleep, Fatigue, and Quality of Life. *PM R*. 2016;8(6):553-562. doi:10.1016/j.pmrj.2015.10.005

MINOZZI S, SAULLE R, RÖSNER S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 11. Art. No.: CD012557. DOI: 10.1002/14651858.CD012557.pub2.

MORLEY K.C, et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2018;212(6):362-369. doi:10.1192/bjp.2018.13.

Müller, Christian A et al. "High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial." *European*

neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology vol. 25,8 (2015): 1167-77. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.002

NIEHAUS, M.T.; ELLIOTT, N.C.; KATZ, K.D. Baclofen Toxicity Causing Acute, Reversible Dyskinesia. *J. Med. Toxicol.* 12, 406–407 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0556-6>.

Nieto, A et al. “GABA_B Receptor Chemistry and Pharmacology: Agonists, Antagonists, and Allosteric Modulators.” *Current topics in behavioral neurosciences* vol. 52 (2022): 81-118. doi:10.1007/7854_2021_232

ORSNES G.B, *et al.* Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(4):244-248. doi:10.1034/j.1600-0404.2000.101004244x./.

PERRY H.E, *et al.* Baclofen overdose: drug experimentation in a group of adolescents. *Pediatrics.* 1998;101(6):1045-1048. doi:10.1542/peds.101.6.1045.

RIFICI C, *et al.* Cardiovascular alterations heralded by intrathecal baclofen bolus. *NeuroRehabilitation.* 2011;28(4):389-393. doi:10.3233/NRE-2011-0668.

RODRIGUEZ, Sonia Perez; GONZALEZ PRIEDES, Gladys; RIVERO VAZQUEZ, Ivonne. Intoxicaciones agudas por baclofeno consultadas al Centro Nacional de Toxicología en cinco años. *Rev Cub Med Mil, Ciudad de la Habana* , v. 46, n. 1, p. 19-27, marzo 2017 .

ROMITO J.W., *et al.* Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. *SAGE Open Med.* 2021; 9:20503121211022197. Published 2021 Jun 3. doi:10.1177/20503121211022197.

SHAYE, HAMIDREZA *et al.* “Molecular mechanisms of metabotropic GABA_B receptor function.” *Science advances* vol. 7,22 eabg3362. 28 May. 2021, doi:10.1126/sciadv.abg3362

STEGER M, SCHNEEMANN M, FOX M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(9):1037-1050. doi:10.1111/apt.13374.

STROHER, Amanda; ZUBIOLI, Arnaldo. PREVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA IDOSOS ENTRE OS PADRONIZADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO REGIONAL DE MARINGÁ DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE BEERS-FICK. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 4-10, mar. 2014. ISSN 2318-9312. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v26.e1.a2014.pp4-10>.

TIBIRIÇA E, et al. Inhibition of the centrally induced increases in myocardial oxygen demand in rabbits by chronic treatment with baclofen, a selective GABAB agonist. *Br J Pharmacol.* 1995;115(7):1331-1335. doi:10.1111/j.1476-5381.1995.tb15045.x.

VEIROS I, MARTINS L, MARTINS F. Intrathecal baclofen in treatment of spasticity casuistry of the Centro Hospitalar de Coimbra. *Acta Med Port.* 2006;19(3):217-224.

VENGELIENE, et al. “Efficacy and side effects of baclofen and the novel GABAB receptor positive allosteric modulator CMPPE in animal models for alcohol and cocaine addiction.” *Psychopharmacology* vol. 235,7 (2018): 1955-1965. doi:10.1007/s00213-018-4893-9

WATANABE, MASAHIRO et al. “GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs.” *International review of cytology* vol. 213 (2002): 1-47. doi:10.1016/s0074-7696(02)13011-7.

WATVE, S. V. et al. “Management of acute overdose or withdrawal state in intrathecal baclofen therapy.” *Spinal cord* vol. 50,2 (2012): 107-111. doi:10.1038/sc.2011.112.

WOOLF S. M., BAUM C.R. Baclofen Pumps: Uses and Complications. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(4):271-275. doi:10.1097/PEC.0000000000001090.