

## INTRODUÇÃO

A espasticidade é uma complicação frequente nas lesões congênitas ou adquiridas do sistema nervoso central, condicionando a qualidade de vida dos indivíduos comprometidos. Pode ser definida como uma desordem motora caracterizada pela hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento, manifestando-se clinicamente pelo aumento do tônus, podendo determinar dificuldades funcionais, deformidades e dor <sup>1</sup> **(D)**.

Afetando milhões de pessoas em todo o mundo, surge em situações clínicas como acidente vascular cerebral, paralisia cerebral, neoplasias, trauma crânio-encefálico e raquimedular, doenças heredo-degenerativas e desmielinizantes entre outras alterações do neurônio motor superior. Levantamento realizado com adultos portadores de paralisia cerebral identificou que 77% dos entrevistados relatavam problemas relacionados a espasticidade <sup>2</sup> **(C)**. Estudo prospectivo incluindo sobreviventes de trauma raquimedular mostrou que mais de 25% destes indivíduos apresentavam, ao longo do tempo, problemas relacionados a espasticidade ou dor <sup>3</sup> **(B)**.

Dentre os vários mecanismos fisiopatológicos envolvidos, originados em diversos pontos da via do reflexo do estiramento (motoneurônios alfa, gama, interneurônios da medula espinhal e vias aferentes e eferentes), destaca-se a perda das influências inibitórias descendentes (via retículo-espinhal) decorrente de lesões comprometendo o trato córtico-espinhal no controle das vias do reflexo de estiramento <sup>4,5</sup> **(D)**. A perda da influência inibitória descendente resulta em aumento da excitabilidade dos neurônios fusomotores gama e dos motoneurônios alfa <sup>6</sup> **(D)**.

O tratamento da espasticidade é multifatorial e deve estar inserido em um programa de reabilitação visando a diminuição da incapacidade. Dentre as abordagens terapêuticas disponíveis podemos citar a fisioterapia, os agentes farmacológicos (por via oral ou intratecal), a quimiodesinervação dos músculos (neurólise de nervos motores) com o uso de injeções de fenol, a utilização de injeções de toxina botulínica e os tratamentos cirúrgicos como o

alongamento de tendões, transferência de tendões, liberação capsular, neurotomia, cordotomia e a rizotomia <sup>7,10</sup> (C) <sup>8</sup> (B) <sup>9</sup> (D).

## OBJETIVO

O objetivo desta avaliação é fornecer a melhor evidência disponível na atualidade, relacionada a utilização do baclofeno (análogo do ácido gama-aminobutírico - GABA) pela via intratecal em pacientes portadores de espasticidade.

## MATERIAL E MÉTODO

### DÚVIDA CLÍNICA

Pacientes com espasticidade podem se beneficiar da utilização do baclofeno intratecal (ITB)?

## PERGUNTA ESTRUTURADA

- ✓ A dúvida clínica é estruturada através dos componentes do P.I.C.O. (P (Paciente); I (Intervenção); C (Comparação); O (“Outcome”))

## BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

- ✓ Primária: PubMed-Medline, EMBASE, Scielo-Lilacs
  - ✓ Secundária: Biblioteca Cochrane
- Revisão sistemática da literatura foi conduzida nas bases descritas com finalização da busca em 07 de Março de 2013.

## ESTRATÉGIAS DE BUSCA DA EVIDÊNCIA

## PUBMED-MEDLINE

**Busca 1:** (Muscle Spasticity OR Spasticity, Muscle OR Spastic OR Clasp-Knife Spasticity OR Clasp Knife Spasticity OR Spasticity, Clasp-Knife) AND (Baclofen OR beta-(Aminomethyl)-4-chlorobenzenepropanoic Acid OR PCP-GABA OR beta-(p-Chlorophenyl)-gamma-aminobutyric Acid OR Chlorophenyl GABA OR GABA, Chlorophenyl OR ApoBaclofen OR Nu Baclo OR Novartis Brand of Baclofen OR Lioresal OR Baclofen Pharmascience Brand OR Gen Baclofen OR Baclospas OR Medtronic Brand of Baclofen OR Ba34647).

**Busca 2:** ((muscle spasticity OR spasticity, muscle OR spastic OR clasp-knife spasticity OR clasp knife spasticity OR spasticity, clasp-knife) AND (baclofen OR beta (aminomethyl) -4-chlorobenzenepropanoic acid OR pcp-gaba OR beta (p-chlorophenyl) gamma aminobutyric acid OR chlorophenyl gaba OR gaba, chlorophenyl OR apobaclofen OR nu baclo OR novartis brand of baclofen OR lioresal OR baclofen pharmascience brand OR gen baclofen OR baclospas OR medtronic brand of baclofen OR Ba34647)) AND (Therapy/broad[filter] OR Comparative study OR Comparative studies).

**Busca 1 OR Busca 2**

## EMBASE/ COCHRANE

Spasticity AND baclofen

## TRABALHOS RECUPERADOS

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
<b>Primária</b>	
PubMed-Medline	<b>898</b>
EMBASE	<b>755</b>
<b>Secundária</b>	
Biblioteca Cochrane	<b>11</b>

Tabela 1 – N<sup>o</sup> de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS RECUPERADOS

### Segundo o desenho de estudo

- ✓ Foram incluídos os trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado, estudos longitudinais observacionais e na ausência destes séries de casos.
- ✓ Os Ensaio Clínicos Controlados Randomizados foram avaliados segundo o escore JADAD<sup>11</sup> (A);
- ✓ Não foi utilizado o erro tipo II na seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior.

### Segundo os componentes do P.I.C.O.

- ✓ **Paciente**
  - Pacientes com espasticidade
- ✓ **Intervenção**
  - Baclofeno intratecal
- ✓ **Comparação**
- ✓ **“Outcome” (Desfecho)**
  - Desfechos clínicos (avaliação da espasticidade por meio da escala de Ashworth, escore de frequência de espasmos por intermédio da escala de Penn, escala expandida da avaliação do estado de incapacidade (EDSS), classificação internacional da funcionalidade incapacidade e saúde (ICF), inventário de avaliação pediátrica de incapacidade (PEDI)<sup>12,14</sup> (D)<sup>13</sup> (C)<sup>8</sup> (B).

### Segundo o idioma

- ✓ Foram incluídos trabalhos disponíveis na língua portuguesa, inglesa, espanhola ou francesa.

### Segundo a publicação

- ✓ Somente os trabalhos cujos textos completos estavam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## **TRABALHOS SELECIONADOS NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO**

- ✓ Todos os trabalhos recuperados nas bases de informação primária e secundária foram avaliados;
- ✓ Nas bases primárias, após a primeira avaliação crítica, foram selecionados: PubMed-Medline (18), EMBASE (2) e Cochrane (zero);
- ✓ Na busca manual não foram selecionados trabalhos.

## **EVIDÊNCIA SELECIONADA NA AVALIAÇÃO CRÍTICA**

- ✓ Os trabalhos considerados para sua leitura em texto completo foram avaliados criticamente segundo os critérios de inclusão e exclusão, por desenho de estudo, PICO, língua e disponibilidade do texto completo.
- ✓ Os trabalhos incluídos na avaliação são do período entre 1992 e 2012.
- ✓ A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD, considerando os Ensaio JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

## **EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS DA EVIDÊNCIA SELECIONADA**

- ✓ Os resultados referentes à situação clínica considerada (baclofeno intratecal em pacientes com espasticidade) serão expostos individualmente, através dos seguintes itens: número de trabalhos selecionados (segundo os critérios de inclusão), questão clínica, e síntese da evidência disponível;
- ✓ As referências relacionadas aos trabalhos incluídos estarão dispostas no item referências bibliográficas;
- ✓ 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;

- ✓ Na ausência de Ensaios Clínicos Randomizados consistentes selecionados, a síntese será limitada à impossibilidade de sustentar a indicação;
- ✓ Não será incluído nos resultados, questões relacionadas a custo;
- ✓ Os desfechos considerados serão limitados à eficácia e segurança das intervenções;
- ✓ 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.

<b>RESULTADOS</b>				
<b>Paciente</b>	<b>1ª Seleção</b>	<b>Incluídos</b>	<b>Excluídos</b>	<b>Motivos principais de exclusão</b>
espasticidade	20	16 <sup>15-30</sup>	4 <sup>31-34</sup>	Estudos que não utilizaram escalas validadas na avaliação da espasticidade, dor ou frequência de espasmos; Estudos que analisaram outros desfechos (doses diárias, ajustes de dose, modos de administração); Estudos que avaliaram apenas as complicações.

Tabela 3 – Trabalhos incluídos, excluídos e motivos de exclusão.

### **QUESTÃO CLÍNICA**

Pacientes com espasticidade podem se beneficiar da utilização do baclofeno intratecal (ITB)?

**Uchiyama T, 2012<sup>15</sup>**

Os desfechos da terapia do baclofeno intratecal (ITB) foram relatados em 22 pacientes com hemiplegia, paraplegia ou tetraplegia, que exibiam espasticidade difusa ou distonia em virtude da disfunção do sistema nervoso central (correspondente a 73% de indivíduos que haviam respondido positivamente a terapia com baclofeno em *bolus* previamente a implantação do cateter intratecal). A dose média de ITB utilizada foi de 171,6 mcg/dia (60 a 344,5 mcg/dia) pelo tempo médio de 25 meses (6 a 53,8 meses). Utilizando-se da escala de Ashworth para avaliação da espasticidade de membros inferiores antes e seis meses após início do tratamento, verificou-se melhora significativa, tanto para os casos onde os cateteres foram locados em nível torácico baixo (T10–T12) quanto naqueles locados no nível cervical (C1–T2) no caso de pacientes com tetraplegia e distonia generalizada (escala de Ashworth de 3,07 para 1,69 e 3,68 para 2,61 respectivamente). Por outro lado, quando os pacientes apresentavam espasticidade dos membros superiores, a melhora na escala de Ashworth era observada quando o cateter era posicionado no nível cervical (2,72 para 1,88  $p < 0,0001$ )<sup>15</sup> (**B**).

#### **Natale M, 2012<sup>16</sup>**

Um total de 112 pacientes portadores de espasticidade originadas de diferentes doenças como esclerose múltipla, paralisia cerebral, espasticidade de origem traumática e paraparesia familiar, com característica severa e progressiva, refratária a tratamentos medicamentosos, foram submetidos a terapia com baclofeno intratecal (ITB). Todos os indivíduos incluídos nesta análise haviam respondido positivamente a terapia com baclofeno em *bolus* previamente a implantação do cateter intratecal (79,5% responderam com dose de 50 mcg, 13,4% com 75 mcg, e 7,1% necessitaram de 100 mcg).

Com tempo médio de seguimento de 55 meses (12 a 72 meses) e dose diária média de baclofeno de 150 mcg/dia (doses variáveis de 23 a 500 mcg/dia em infusão contínua), observou-se redução na pontuação da escala de Ashworth modificada (EAM) de  $4,5 \pm 0,5$  para  $1,2 \pm 0,4$ . Observou-se ainda redução nos

espasmos musculares quando da avaliação dos mesmos por meio da escala de Penn ( $3,2 \pm 0,4$  para  $0,8 \pm 0,2$ )<sup>16</sup> (C).

#### **Rekand T, 2011<sup>17</sup>**

Um total de 14 pacientes (com idade entre 20 e 57 anos) diagnosticados para esclerose múltipla e que não haviam apresentado melhora da espasticidade à fisioterapia ou terapia medicamentosa oral, foram avaliados para ITB, com doses variáveis (55 a 500 mcg/dia). Após período médio de seguimento de 62 meses (19 a 137 meses) a espasticidade, avaliada por meio da escala de Ashworth modificada (EAM), apresentou redução em todos os pacientes por uma média de 1 ponto (EAM médio para membros inferiores previamente ao tratamento de 3,9 variando de 3,5 a 5). A pontuação na escala EDSS - **Expanded Disability Status Scale** apresentou melhora em dois casos. Com relação a queixa algica, 72% dos pacientes que relatavam dor severa apresentaram melhora ou tornaram-se livres da dor<sup>17</sup> (C).

#### **Ucar T, 2010<sup>18</sup>**

Trinta casos (pacientes com média etária de  $30 \pm 16$  anos) que haviam sido submetidos a terapia com administração contínua do baclofeno intratecal (ITB contínua por meio de bomba de infusão) foram analisados. Todos os participantes do estudo apresentavam espasticidade difusa crônica, severa e generalizada (pontuação na escala de Ashworth  $\geq 3$ ) com pelo menos três meses de duração e foram submetidos, previamente a implantação da bomba de infusão, ao teste de rastreamento para análise de resposta (melhora de 2 ou mais pontos na escala de Ashworth) por meio da aplicação do baclofeno por punção lombar (*bolus* de 50 mcg). Neste estudo em questão, todos os casos analisados haviam apresentado teste de rastreamento positivo.

Todos os pacientes foram avaliados antes do tratamento, durante o teste com *bolus* de baclofeno, e durante o período de acompanhamento (dois meses após a implantação da bomba de infusão, e em seguida, a cada três meses,



com infusão contínua de baclofeno com doses que variavam de 90 a 340 mcg/dia (média de 140 mcg/dia)). A duração do seguimento, definida como o período de tempo entre a implantação e a avaliação ou a retirada da bomba, ou a morte foi em média de 27,6 ±14,6 meses, sendo os pacientes avaliados por meio da escala de Ashworth.

No período de seguimento de 12 meses, a pontuação média na escala de Ashworth para a extremidade superior diminuiu de 2,22 ±1,82 para 1,07 ±1,01, e a pontuação para a extremidade inferior diminuiu de 3,81 ±0,39 para 1,69 ±1,08 ( $p<0,005$ )<sup>18</sup> (C).

Com relação as complicações, somente um caso de infecção foi identificado, sendo a bomba de infusão retirada e re-implantada três meses mais tarde<sup>18</sup> (C).

#### **Hoving MA, 2009<sup>19</sup>**

Crianças, com idade entre 7 e 16 anos (média etária de 13,2 anos) portadores de espasticidade diplégica ou tetraplegia originadas de paralisia cerebral com comprometimento significativo da qualidade de vida, foram randomizadas, após todas apresentarem teste satisfatório com infusão do baclofeno intratecal em *bolus*, para ITB contínua por meio de bomba de infusão um mês após o teste e seis meses após, sendo este último considerado o grupo controle. Utilizando-se da escala VAS - **visual analogue scale**, para análise de dor, após período de seis meses pode-se identificar pontuação igual a 4,2 (DP=2,9) no grupo ITB contínua e -1,3 (DP=2,4) no grupo controle ( $p=0,016$ ). Quando analisado o domínio ICF - **International Classification of Functioning, Disability and Health**, para avaliação de funções e estruturas do corpo, a modificação em seis meses na pontuação da escala de Ashworth, entre ambos os grupos, diferiram significativamente a favor do grupo submetido a ITB contínua. Com relação a escala PEDI - **Pediatric Evaluation of Disability Inventory**, instrumento de avaliação infantil com o objetivo de fornecer descrição detalhada do desempenho funcional da criança (autocuidado, mobilidade e função social), não foi

identificada diferença significativa entre os grupos ( $p=0,663$ ). Na mensuração da qualidade de vida, por meio do questionário de saúde da criança CHQ-PF50 - **Child Health Questionnaire-PF50**, observou-se melhora, com 24,4 pontos (DP=20,7) no grupo ITB contínua e piora com 10,6 pontos (DP=26,8) no grupo de controle ( $p=0,014$ )<sup>19</sup> (B).

#### **McClelland S 3rd, 2008<sup>20</sup>**

Entre janeiro de 2003 até dezembro de 2005, bombas programáveis de ITB foram implantadas em oito pacientes com ELA – esclerose lateral amiotrófica (cinco homens e três mulheres) com espasticidade e dor intratável. A faixa etária foi de 33 a 77 anos, com média etária na cirurgia para implantação do cateter de 43,8 anos. Após a instalação da ITB e com tempo médio de seguimento de 9,8 meses, a pontuação média da dor analisada por intermédio de escala de dor variando de 0 a 10, foi 3,56 (variando de 0 a 8), sendo observada redução significativa, ao redor de 54%, em comparação aos escores analisados previamente à instituição do tratamento<sup>20</sup> (C).

#### **Hoving MA, 2007<sup>21</sup>**

Crianças, com idade entre 7 e 16 anos (média etária de 13,2 anos) portadores de espasticidade diplégica ou tetraplegia originadas de paralisia cerebral com comprometimento significativo da qualidade de vida, foram randomizadas para infusão intratecal, por meio de cateter, do baclofeno (doses de 12,5 a 50 mcg/dia) ou placebo, ambos administrados em *bolus*. Todas as crianças mostraram efeito clínico positivo (escala de Ashworth significativamente reduzida em todos os grupos musculares) após infusão do baclofeno intratecal em detrimento àquelas tratadas com placebo<sup>21</sup> (B).

#### **Albright AL, 2003<sup>22</sup>**

Estudo prospectivo multicêntrico foi realizado incluindo 68 pacientes em tratamento para espasticidade de origem cerebral. Setenta e três por cento apresentavam menos de 16 anos de idade no momento da entrada no estudo. Os pacientes foram examinados pelo menos a cada três meses e foram observados por um período médio de 70 meses sob manutenção de ITB contínua. Em cada visita do seguimento, a espasticidade nas extremidades superior e inferior, foram avaliadas por meio da aplicação da escala de Ashworth. Todos os eventos adversos e complicações foram registrados.

No início do estudo, a média de pontuação na escala de Ashworth para a extremidade superior foi de 2,3 e na extremidade inferior de 3,1. Durante o acompanhamento, as pontuações para as extremidades superior e inferior reduziram significativamente ( $p < 0,005$ ), permanecendo reduzidas por mais de 10 anos <sup>22</sup> (B).

Os eventos adversos potencialmente relacionados à ITB ocorreram em 50% dos pacientes dentro de dois meses após a instalação da bomba de infusão, sendo a hipotonia e letargia os dois eventos adversos mais frequentes, tanto na fase de titulação quanto de manutenção da terapia. As complicações mais comuns da cirurgia para instalação do cateter foram relacionadas a problemas como seromas (24%) e vazamento do líquido cérebro-espinhal (15%) <sup>22</sup> (B).

#### **Dario A, 2002<sup>23</sup>**

Quatorze pacientes (10 homens e 4 mulheres) com média etária de 38,8 anos, todos apresentando espasticidade grave progressiva e refratária à terapia medicamentosa, com comprometimento de todo o corpo e interferindo com os cuidados diários ou função foram avaliados para ITB contínua por período médio de 23,5 meses após instalação da bomba de infusão. A terapia em *bolus* para análise de resposta ao ITB foi realizada por meio de punção lombar (L3-L4), sendo que nos casos onde a resposta foi positiva (redução na escala de Ashworth e/ou SFS - **Spasm Frequency Scale** de

pelo menos um), a bomba de infusão contínua para administração do baclofeno foi instalada. Neste estudo em questão, todos os casos apresentaram resposta positiva ao teste de rastreamento.

No período de seguimento, a pontuação média na escala de Ashworth para a extremidade inferior diminuiu de  $4,3 \pm 0,5$  (antes da implantação da bomba de infusão) para  $2,7 \pm 0,7$  (após implantação), enquanto que para os membros superiores estes valores diminuíram de  $4,1 \pm 0,8$  para  $2,3 \pm 0,9$  respectivamente ( $p < 0,05$ ). Com relação a escala SFS, observou-se que a pontuação de sete pacientes diminuiu de um valor pré-ITB de  $2,5 \pm 0,5$  para um valor pós-ITB de  $0,4 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ )<sup>23</sup> (B).

#### **Meythaler JM, 2001<sup>24</sup>**

Pacientes com média etária de 53 anos ( $n=22$ ) que haviam sofrido acidente vascular cerebral com seis meses de espasticidade intratável (hipertonia espástica severa em membros inferiores) foram selecionados, por meio de estudo randomizado controlado com placebo e tratamento com 50 mcg de baclofeno (em forma de *bolus*) administrado por punção lombar (L3-L4 ou L2-L3). Naqueles indivíduos considerados como respondedores ( $n=17$ ), isto é, que apresentaram redução média de dois pontos na escala de Ashworth nos membros inferiores ou redução na pontuação na escala de frequência de espasmos de Penn, correspondendo a 77% dos casos iniciais, foi oferecido a ITB contínua (doses variáveis de 50 a 660 mcg/dia), com acompanhamento prospectivo por até 12 meses.

Neste período de acompanhamento, pode-se observar uma redução média na escala de Ashworth para os membros inferiores de 1,9 pontos ( $3,7 \pm 1,0$  antes do tratamento para  $1,8 \pm 1,1$  após terapia) sendo esta diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Todavia, com relação aos espasmos, avaliados por meio de escala de Penn, não foi possível observar redução significativa após tratamento ( $1,2 \pm 1,3$  antes da terapia para  $0,6 \pm 1,0$  após com  $p=0,42$ ). Analisando-se a pontuação da escala de Ashworth para os membros superiores, também foi possível constatar melhora na espasticidade, com

redução média de 1,4 pontos (redução de  $3,2 \pm 1,1$  antes do tratamento, para  $1,8 \pm 0,9$  após terapia com  $p < 0,0001$ )<sup>24</sup> (B).

#### **Gilmartin R, 2000<sup>25</sup>**

Este estudo, realizado em duas fases, avaliou a eficácia do baclofeno administrado pela via intratecal no tratamento da espasticidade originada da paralisia cerebral (pacientes apresentavam paraplegia espástica, diplegia espástica e tetraplegia espástica). Inicialmente, os candidatos ( $n=51$ ) com idade variando dos 4 aos 31 anos, foram rastreados por meio da randomização para o tratamento com injeções intratecais, administrada por meio de punção lombar de baclofeno (50 a 100 mcg em forma de *bolus*) ou placebo. Secundariamente, apenas os indivíduos respondedores (correspondendo a 86% do total), considerados aqueles que apresentaram redução de um ponto na escala de Ashworth na avaliação da espasticidade em membros inferiores, foram submetidos a ITB, com seguimento de 43 meses. Pode-se observar, durante este período, redução na espasticidade dos membros inferiores de uma pontuação média de 3,64 ( $n=44$ ) previamente ao tratamento, para 2,33 ( $n=42$ ) aos seis meses de acompanhamento e de 2,15 ( $n=40$ ) aos 12 meses de seguimento para 1,90 aos 39 meses ( $n=7$ ). Com relação as doses utilizadas, pode-se observar que estas foram amplamente variáveis entre os pacientes e de acordo com o período de seguimento, partindo de 25 a 1350 mcg/dia<sup>25</sup> (B).

À análise dos eventos adversos, pode-se observar que estes se manifestaram tanto na primeira fase do estudo quanto na segunda, sendo mais frequentemente identificados durante a terapia com ITB, manifestando-se em 42 pacientes, sendo os mais comumente reportados a hipotonia, tontura, sonolência, náusea e vômitos<sup>25</sup> (B).

#### **Coffey JR, 1993<sup>26</sup>**

Um total de 93 pacientes com espasticidade intratável devido a lesão da medula espinal (n=59), esclerose múltipla (n=31) ou outra patologia da coluna vertebral, foram inseridos em protocolo de triagem randomizado duplo cego controlado com placebo de injeções de baclofeno intratecal. Dos 88 indivíduos (correspondendo a 94% do total) que responderam ao baclofeno intratecal (em forma de *bolus* nas doses de 50, 75, ou 100 mcg), 75 foram submetidos a ITB contínua, com acompanhamento por 5 a 41 meses (média de 19 meses). Neste período de seguimento, foi observada redução média na pontuação da escala de Ashworth de 2,2 (de 3,9 antes do tratamento para 1,7 após). Com relação aos espasmos musculares, redução foi observada de uma média pré-implantação do cateter de 3,1 (numa escala de quatro pontos), para um valor médio pós-implantação de 1,0<sup>26</sup> (B).

Com relação as complicações, pode-se observar que estas estiveram relacionadas tanto ao sistema de infusão, incluindo desde falhas mecânicas da bomba (n=3) a complicações de sua inserção (n=6) até complicações relacionadas ao medicamento tais como depressão respiratória, hipotensão e depressão<sup>26</sup> (B).

#### **Delhaas EM, 2008<sup>27</sup>**

Neste estudo prospectivo incluindo oito centros, resultados de longo prazo de 74 pacientes tratados com a infusão contínua de baclofeno intratecal (ITB) são relatados.

Os pacientes foram acompanhados durante um período de 12 meses sendo observada redução na pontuação na escala de Ashworth, em todas as consultas de seguimento. Melhoria da qualidade de vida, analisada por intermédio do instrumento EQ-5D e funcionalidade (SIP-68) foram pequenos e não significativos. Eventos adversos foram relatados relacionados a complicações com a ferida operatória (inserção da bomba de infusão), problemas com o cateter e vazamento do líquido cérebro-espinal<sup>27</sup> (B).

### **Guillaume D, 2005<sup>28</sup>**

Revisão retrospectiva dos desfechos de pacientes com média etária de 35,2 anos (idade entre 5 a 75 anos) portadores de espasticidade intratável de origem cerebral ou medular, submetidos a ITB contínua foi realizada incluindo 24 centros europeus.

De um total de 138 pacientes incluídos na análise, 133 (97%) apresentaram resultado positivo em teste de rastreamento para resposta de injeção intratecal do medicamento. Destes, 129 foram submetidos à implantação da bomba de infusão para administração do baclofeno, após resultado positivo em teste de rastreamento para resposta de injeção intratecal do medicamento, 118 completaram o seguimento de três meses, 115 de seis meses e 105 de 12 meses de acompanhamento. Melhora significativa do tônus muscular foi observado em ambas as extremidades (superior e inferior). Para os indivíduos com espasticidade de origem medular, a redução média de pontuação na escala de Ashworth foi de 1,76 partindo de 3,68  $\pm$ 0,81 previamente a instituição do tratamento para 1,92  $\pm$ 0,75 após terapia. Para os pacientes com espasticidade de origem cerebral, a redução média na pontuação da escala de Ashworth foi de 2,06 partindo de 4,02  $\pm$ 0,92 previamente ao tratamento para 1,96  $\pm$ 0,78 após terapia<sup>28</sup> (B).

Utilizando-se da escala numérica para avaliação da dor **numeric rating scale** - NRS, observou-se redução significativa neste desfecho durante o período de seguimento ( $p < 0,001$ ). As funções motoras e cognitivas, analisadas por intermédio do instrumento FIM - **Functional Independence Measures** também foram seguidas de melhora significativa após início da ITB ( $p < 0,001$ )<sup>28</sup> (B).

Com relação aos eventos adversos, 43% dos indivíduos relataram a ocorrência, sendo o total de 92 eventos durante o período de seguimento de 12 meses, tanto relacionados ao procedimento cirúrgico para instalação do cateter e suas complicações quanto relacionados ao medicamento<sup>28</sup> (B).

### **Meythaler JM, 2001<sup>29</sup>**

Pacientes com média etária de 25 anos, portadores de paralisia cerebral apresentando hipertonia espástica intratável e tetraparesia não respondedores a terapia medicamentosa oral incluindo o baclofeno, foram submetidos a ITB contínua (dose 263 ±91 mcg/dia) após teste de rastreamento positivo para o baclofeno aplicado pela via intratecal na forma de *bolus* (todos os pacientes incluídos na análise apresentaram resposta positiva ao baclofeno intratecal).

Após seguimento, foi possível observar redução na pontuação média da escala de Ashworth de 1,9 para os membros inferiores, partindo-se de 3,4 ±1,2 anteriormente ao tratamento para 1,5 ±0,7 após 12 meses de tratamento ( $p<0,0001$ ). O mesmo pode ser notado para os membros superiores com redução média na pontuação da escala de Ashworth de 1,3, partindo-se de 3,0 ±1,2 previamente a instituição do tratamento para 1,7 ±1,0 após 12 meses ( $p<0,0001$ )<sup>29</sup> **(B)**.

### **Van Schaeybroeck P, 1999<sup>30</sup>**

Onze pacientes portadores de espasticidade de origem cerebral foram submetidos ao teste com baclofeno intratecal (em forma de *bolus*), sendo que somente os respondedores (correspondendo a 72% do total de indivíduos), isto é, aqueles que apresentaram redução de um ponto na escala de Ashworth foram submetidos a ITB contínua.

Após período de seguimento de 12 meses, pode-se observar redução significativa na pontuação da escala de Ashworth para a espasticidade em membros inferiores, sendo esta, entretanto menos evidente quando comparada para a redução observada durante o período de rastreamento com teste do baclofeno intratecal. Com relação aos membros superiores, tanto a injeção em *bolus* do baclofeno intratecal quanto a administração contínua por meio da ITB apresentaram resultados menos proeminentes que aqueles observados para os membros inferiores, permanecendo significativo apenas durante a administração em *bolus* ( $p=0,00003$ )<sup>30</sup> **(B)**.



Como resultados adversos relatados nesta pequena série, temos sonolência descrita em um caso e a desconexão do cateter da bomba de infusão em outro<sup>30</sup> (B).

## DISCUSSÃO

A espasticidade é uma condição clínica multicausal, que como já foi visto, acomete milhões de pessoas em todo o mundo. Encontra-se associada à redução da capacidade funcional, limitação da amplitude do movimento articular, desencadeamento de dor, e prejuízo nas tarefas de vida diária, como alimentação, locomoção, e cuidados de higiene. Pode causar contraturas, rigidez, luxações e deformidades articulares. Por outro lado, o aumento do tônus muscular pode contribuir para a estabilização articular, melhora postural, facilitação das trocas de decúbito e transferências. Portanto, é uma situação clínica a ser modulada e não completamente eliminada<sup>35</sup> (D)<sup>36</sup> (C).

O médico deve conhecer os princípios da reabilitação, pois o manejo da espasticidade é multifatorial, podendo requerer tratamentos medicamentosos (quimiodenervação fenólica, baclofeno intratecal), não medicamentosos (treino funcional, órteses de posicionamento) ou cirúrgicos (alongamentos musculotendinosos, tenotomias, neurotomias, rizotomias) dependendo da sua magnitude e do comprometimento clínico-funcional do paciente. Assim não são recomendadas medidas isoladas para alcançar os objetivos estabelecidos<sup>37</sup> (D).

Para os pacientes com espasticidade que provam ser refratários ou não bem controlados com medicamentos orais ou tratamento não medicamentoso, a utilização do baclofeno intratecal (ITB), via bomba de infusão, é uma opção terapêutica. O baclofeno é uma substância derivada do ácido gama aminobutírico (GABA), sintetizada na década de 60 e aprovada para o uso oral em 1972. Em 1977, foi usado pela primeira vez em experimentos com animais por via intratecal e, a partir de 1984, passou a ser utilizado para o tratamento

da espasticidade, por administração intratecal em seres humanos. Em contato direto com a medula espinhal, o baclofeno atua nos receptores GABA, deprimindo o sistema nervoso central por meio de uma diminuição dos neurotransmissores glutamato e aspartato, inibindo por conseguinte a ação reflexa mono e polissináptica em nível espinhal.

Um dos primeiros relatos sobre o uso de ITB para tratamento da espasticidade foi a pequena série publicada de 7 pacientes em 1985 <sup>38</sup> (C). Nesta pequena série com um seguimento de 7 meses, foi possível identificar redução no tônus muscular, frequência de espasmos e melhora na qualidade de vida dos pacientes <sup>38</sup> (C). Estudo subsequente, cruzado de acompanhamento cego, demonstrou, no período de seguimento de 19,2 meses eficácia e segurança em um grupo de 20 pacientes com espasticidade secundária a lesão da medula espinhal. Neste estudo, a pontuação média na escala de Ashworth diminuiu de 4,0 para 1,2 pontos e 90% dos pacientes demonstraram redução na frequência de espasmos. Com relação às complicações, não houve relato de infecções de feridas nesta série <sup>8</sup> (B).

Como visto, os primeiros relatos do uso do baclofeno intratecal nos mostram uma relação positiva deste com a espasticidade seguido de redução na pontuação na escala de Ashworth, entretanto, cabe aqui salientar, que a classificação da espasticidade, frequentemente realizada com esta escala tem recebido algumas críticas, especificamente em sua dependência do observador para sua classificação e gradação de tônus e resistência ao movimento <sup>39,13</sup> (C).

Nas diversas publicações recuperadas e incluídas para a avaliação da eficácia do baclofeno intratecal no tratamento da espasticidade, tanto de origem medular como de origem cerebral, verificou-se redução evidente da hipertonia e dos espasmos dolorosos, apenas nos indivíduos que responderam a teste de prova (rastreamento) da injeção intratecal do baclofeno em *bolus*, o que correspondeu, nos diferentes estudos analisados, de 72 a 100% dos pacientes incluídos <sup>15-30</sup>. Algumas publicações relatam ainda melhora da qualidade de vida e redução na frequência de espasmos que se mantiveram a longo prazo, dependentes no entanto de aumento

progressivo das doses de baclofeno. O aparecimento de complicações relacionadas com o procedimento cirúrgico, com o material, e o fármaco utilizado também foram observados. São descritos incidentes técnicos relacionados com o cateter (desconexão, quebra ou torção), e como principais efeitos adversos relacionados ao medicamento, geralmente transitórios e relativamente frequentes, náuseas, sonolência, alterações do equilíbrio e hipotonia.

#### SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA DO USO DO ITB

A infusão intratecal de baclofeno (ITB) é um método eficaz de controle da espasticidade grave de origem medular ou cerebral, que não apresentam boa resposta a medicação oral ou medidas de tratamento de reabilitação, como analisado por meio da redução de pontuação na escala de Ashworth e redução na frequência de espasmos;

Uma vez indicado o tratamento, o paciente deverá se submeter a um teste de prova, que permitirá uma avaliação prévia do resultado;

Os cuidados na programação da dose exigem grande rigor técnico e conhecimento próximo dos doentes;

A vigilância requer uma grande disponibilidade da equipe técnica e o permanente alerta para eventuais intercorrências.

#### Referências:

1. Hinderer SR, Dixon K. Physiologic and clinical monitoring of spastic hypertonia. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2001;12(4):733-46. Review. PubMed PMID: 11723863.

2. Andersson C, Mattsson E. Adults with cerebral palsy: a survey describing problems, needs, and resources, with special emphasis on locomotion. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(2):76-82. PubMed PMID: 11221908.
3. Johnson RL, Gerhart KA, McCray J, Menconi JC, Whiteneck GG. Secondary conditions following spinal cord injury in a population-based sample. *Spinal Cord*. 1998;36(1):45-50. PubMed PMID: 9471138.
4. Katz RT, Rymer WZ. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70(2):144-55. Review. PubMed PMID: 2644919.
5. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol*. 2002;9 Suppl 1:3-9; discussion 53-61. PubMed PMID: 11918643.
6. Young RR. Spasticity: a review. *Neurology*. 1994;44(11 Suppl 9):S12-20. Review. PubMed PMID: 7970006.
7. Fukuhara T, Najm IM, Levin KH, Luciano MG, Brant M S CL. Nerve rootlets to be sectioned for spasticity resolution in selective dorsal rhizotomy. *Surg Neurol*. 2000;54(2):126-32; discussion 133. PubMed PMID: 11077094.
8. Penn RD, Savoy SM, Corcos D, Latash M, Gottlieb G, Parke B, Kroin JS. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med*. 1989;320(23):1517-21. PubMed PMID: 2657424.
9. Carrelet P, Bollini G, Mancini J, Chabrol B. [Treatment of the motor cerebral palsy child with botulinum toxin A: mode of action, injection places in management]. *Arch Pediatr*. 2002;9(9):928-33. Review. French. PubMed PMID:12387176.
10. Lipczyk Z, Golański G, Flont P, Niedzielski KR. [Split posterior tibial tendon transfer as a selected technique of treatment of spastic equino-varus deformity in children]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*. 2010;75(1):30-4. Polish. PubMed PMID: 20496775.

11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12. PubMed PMID: 8721797.
12. Haley SM, Coster WJ, Ludlow LH, Haltiwanger JT, Andrellos PJ. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Development, Standardization, and Administration Manual, Version 1.0*. Boston, MA: Trustees of Boston University, Health and Disability Research Institute; 1992.
13. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67:206-7. PubMed PMID: 3809245.
14. Rekand T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;(190):62-6. Review. PubMed PMID: 20586738.
15. Uchiyama T, Nakanishi K, Fukawa N, Yoshioka H, Murakami S, Nakano N, Kato A. Neuromodulation using intrathecal baclofen therapy for spasticity and dystonia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(7):463-9. PubMed PMID: 22850493.
16. Natale M, Mirone G, Rotondo M, Moraci A. Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity: analysis on a series of 112 consecutive patients and future prospectives. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 May;114(4):321-5. PubMed PMID: 22104692.
17. Rekand T, Grønning M. Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: a long-term follow-up. *J Rehabil Med*. 2011 May;43(6):511-4. doi: 10.2340/16501977-0811. PubMed PMID: 21533331.
18. Ucar T, Kazan S, Turgut U, Samanci NK. Outcomes of intrathecal baclofen (ITB) therapy in spasticity. *Turk Neurosurg*. 2011 Jan;21(1):59-65. PubMed PMID: 21294093.

19. Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Becher JG, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity. Efficacy of intrathecal baclofen therapy in children with intractable spastic cerebral palsy: a randomised controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 May;13(3):240-6. PubMed PMID: 18595749.
20. McClelland S 3rd, Bethoux FA, Boulis NM, Sutliff MH, Stough DK, Schwetz KM, Gogol DM, Harrison M, Piro EP. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle Nerve*. 2008 Mar;37(3):396-8. PubMed PMID: 17894358.
21. Hoving MA, van Raak EP, Spincemaille GH, Palmans LJ, Sleypen FA, Vles JS; Dutch Study Group on Child Spasticity. Intrathecal baclofen in children with spastic cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Sep;49(9):654-9. PubMed PMID: 17718820.
22. Albright AL, Gilmartin R, Swift D, Krach LE, Ivanhoe CB, McLaughlin JF. Long-term intrathecal baclofen therapy for severe spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg*. 2003 Feb;98(2):291-5. PubMed PMID: 12593613.
23. Dario A, Di Stefano MG, Grossi A, Casagrande F, Bono G. Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood. *Acta Neurol Scand*. 2002 Feb;105(2):83-7. PubMed PMID: 11903116.
24. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2099-109. PubMed PMID: 11546903.
25. Gilmartin R, Bruce D, Storrs BB, Abbott R, Krach L, Ward J, Bloom K, Brooks WH, Johnson DL, Madsen JR, McLaughlin JF, Nadell J. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol*. 2000 Feb;15(2):71-7. PubMed PMID: 10695888.

26. Coffey JR, Cahill D, Steers W, Park TS, Ordia J, Meythaler J, Herman R, Shetter AG, Levy R, Gill B, et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J Neurosurg*. 1993 Feb;78(2):226-32. PubMed PMID: 8421205.
27. Delhaas EM, Beersen N, Redekop WK, Klazinga NS. Long-term outcomes of continuous intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity: a prospective multicenter follow-up study. *Neuromodulation*. 2008 Jul;11(3):227-36. PubMed PMID: 22151100.
28. Guillaume D, Van Havenbergh A, Vloeberghs M, Vidal J, Roeste G. A clinical study of intrathecal baclofen using a programmable pump for intractable spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Nov;86(11):2165-71. PubMed PMID: 16271565.
29. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Law C, Grabb P, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen over 12 months for spastic hypertonia in adolescents and adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Feb;82(2):155-61. PubMed PMID: 11239304.
30. Van Schaeybroeck P, Nuttin B, Lagae L, Schrijvers E, Borghgraef C, Feys P. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: a prospective placebo-controlled, double-blind study. *Neurosurgery*. 2000 Mar;46(3):603-9; discussion 609-12. PubMed PMID: 10719857.
31. Zdolsek HA, Olesch C, Antolovich G, Reddihough D. Intrathecal baclofen therapy: benefits and complications. *J Intellect Dev Disabil*. 2011 Sep;36(3):207-13. PubMed PMID: 21830852.
32. Haranhalli N, Anand D, Wisoff JH, Harter DH, Weiner HL, Blate M, Roth J. Intrathecal baclofen therapy: complication avoidance and management. *Childs Nerv Syst*. 2011 Mar;27(3):421-7. PubMed PMID: 20853002.
33. Saval A, Chiodo AE. Intrathecal baclofen for spasticity management: a comparative analysis of spasticity of spinal vs cortical origin. *J Spinal Cord Med*. 2010;33(1):16-21. PubMed PMID: 20397440.

34. Ben Smail D, Peskine A, Roche N, Mailhan L, Thiébaud I, Bussel B. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006 Feb;12(1):101-3. PubMed PMID: 16459726.
35. O'Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Dec;51(4):816-28. Review. PubMed PMID: 18981805.
36. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):134-9. PubMed PMID: 14684785.
37. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodriguez F, de Miguel-Leon I, Martinez-Garre MC, Martinez-Caballero I, Lanzas-Melendo G, Garreta-Figuera R, Garcia-Ruiz PJ, Garcia-Bach M, Garcia-Aymerich V, Bori-Fortuny I, Aguilar-Barbera M; Spanish Group on Spasticity. Guide to the comprehensive treatment of spasticity. *Rev Neurol*. 2007 Sep 16-30;45(6):365-75. Spanish. PubMed PMID: 17899519.
38. Penn RD, Kroin JS. Continuous intrathecal baclofen for severe spasticity. *Lancet*. 1985 Jul 20;2(8447):125-7. PubMed PMID: 2862320.
39. Damiano DL, Quinlivan JM, Owen BF, Payne P, Nelson KC, Abel MF. What does the Ashworth scale really measure and are instrumented measures more valid and precise? *Dev Med Child Neurol*. 2002 Feb;44(2):112-8. PubMed PMID: 11848107.