



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

LEONARDO HALLEY CARVALHO PIMENTEL

**AVALIAÇÃO DO USO DE DIFERENTES DOSES DE TOXINA BOTULÍNICA EM
PACIENTES COM PÉ EQUINO PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO**

FORTALEZA

2013

LEONARDO HALLEY CARVALHO PIMENTEL

**AVALIAÇÃO DO USO DE DIFERENTES DOSES DE TOXINA BOTULÍNICA EM
PACIENTES COM PÉ EQUINO PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Farmacologia.

Orientadora:

Prof^a Dr^a Francisca Cléa Florenço de Sousa

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

P699a Pimentel, Leonardo Halley Carvalho.

Avaliação do uso de diferentes doses de toxina botulínica em pacientes com pé equino pós-acidente vascular encefálico / Leonardo Halley Carvalho Pimentel. – 2013.

156 f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2013.

Área de Concentração: Neurofarmacologia.

Orientação: Profa. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa.

1. Toxinas Botulínicas Tipo A. 2. Acidente Vascular Cerebral. 3. Espasticidade Muscular. 4. Pé Equino. I. Título.

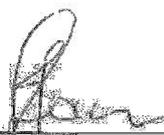
CDD 616.857

LEONARDO HALLEY CARVALHO PIMENTEL

**"AVALIAÇÃO DO USO DE DIFERENTES DOSES DE TOXINA BOTULÍNICA EM
PACIENTES COM PÉ EQUINO PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO"**

Tese submetida à Coordenação do Programa de
Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial para
obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia.

Aprovada em: 29 de novembro de 2013.



Prof. Dra. Francisca Cléa Florenço de Sousa
Universidade Federal do Ceará – UFC
(Orientadora)



Prof. Dra. Danielle Macêdo Gaspar
Universidade Federal do Ceará – UFC



Prof. Dr. Otoni Cardoso do Vale
Universidade Federal do Ceará – UFC



Prof. Dr. Pedro Braga Neto
Universidade Estadual do Ceará – UECE



Prof. Dra. Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

***À Trícia,
Por ser a melhor parte do meu dia.***

AGRADECIMENTOS

Aos **meus pais** pelo incentivo e dedicação constantes.

À **Prof^a Dr^a Francisca Cléa Florenço de Sousa** pela generosidade e orientação na realização deste trabalho.

Aos **professores membros da banca examinadora** deste trabalho pela disponibilidade e pelas sugestões sempre bem-vindas.

Aos **professores e amigos da Pós-Graduação em Farmacologia** da Universidade Federal do Ceará pela valiosa contribuição na minha formação científica.

A todos os **amigos, funcionários e pacientes do Centro Integrado de Reabilitação (CEIR)** em Teresina, em especial ao **Dr. Francisco José Alencar** e ao **Fisioterapeuta Leonardo Raphael Santos Rodrigues** cuja ajuda foi imprescindível para a realização desta pesquisa.

Ao **Prof. João Batista Mendes Teles** da Universidade Federal do Piauí pela ajuda com a análise estatística.

Ao **Prof. Marcílio Flávio Rangel de Farias** (*in memoriam*) por estar no começo de tudo.

Ao **Dr. Benjamim Pessoa Vale** pelo exemplo na vida e na medicina.

A todos os **amigos do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo**, em especial aos **Drs. Cristiana Borges Pereira, Ozir Scarante, Sônia Maria Azevedo e Roberta Arb Saba** por me ensinarem a amar a Neurologia.

Ao **Prof. Dr. Carlos Maurício de Castro Costa** (*in memoriam*) e aos **amigos do serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio** pelo exemplo de dedicação à ciência neurológica.

Aos **amigos, professores e funcionários da Universidade Estadual do Piauí (UESPI)** e da **Faculdade Integral Diferencial (FACID)** em Teresina pela aprendizagem contínua.

Aos **funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia** da Universidade Federal do Ceará, em especial às secretárias **Aura, Célia e Márcia** pela solicitude.

Aos **meus sogros** pelo apoio quando estou em Fortaleza nas atividades da Pós-Graduação.

***“Aprender é a única coisa de que a
mente nunca se cansa, nunca tem medo e
nunca se arrepende.”***

Leonardo da Vinci (1452-1519)

RESUMO

AVALIAÇÃO DO USO DE DIFERENTES DOSES DE TOXINA BOTULÍNICA EM PACIENTES COM PÉ EQUINO PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO.

Leonardo Halley Carvalho Pimentel. Tese de Doutorado em Farmacologia. Orientadora: Prof^a. Dr^a. Francisca Cléa Florenço de Sousa. 2013.

Introdução: A toxina botulínica tipo A (TbA), uma das mais potentes toxinas biológicas, age através do bloqueio da transmissão neuromuscular via inibição da liberação de acetilcolina e é um tratamento bem-estabelecido para espasticidade pós-AVE, apesar de variações entre os protocolos de doses em diferentes centros. Espasticidade é um dos fatores que interferem no processo de reabilitação funcional após acidente vascular encefálico (AVE). Ela surge por causa da perda da inibição do reflexo miotático, resultante de lesão do neurônio motor superior. O pé equino é comum na espasticidade de membro inferior depois do AVE e sua instalação piora o padrão de marcha e a independência funcional. O objetivo desse estudo é avaliar os efeitos da TbA em diferentes doses sobre o pé espástico de pacientes com sequela de AVE inseridos em programa de reabilitação e sobre a velocidade de marcha e independência funcional desses pacientes. **Metodologia:** Este estudo foi realizado através de ensaio randomizado, prospectivo e duplo cego. Foram recrutados pacientes com diagnóstico de AVE (isquêmico ou hemorrágico) com período pós-AVE de pelo menos seis meses e hemiparesia com pé equino espástico (escore Ashworth 3 ou 4 em uma escala de 0 a 5). Vinte e um pacientes hemiparéticos pós-AVE inseridos em programa de reabilitação foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo (n=11) recebeu aplicação de 300UI de TbA no pé espástico e o segundo grupo (n=10) recebeu 100UI de TbA. Todos os pacientes foram avaliados no tempo zero e 2, 4, 8 e 12 semanas após a injeção quanto aos seguintes parâmetros: amplitude de movimento passivo da articulação do tornozelo, escala de Ashworth modificada, tempo para andar 10 metros, escore clônus de aquileu e escore motor da Medida de Independência Funcional (MIFm). **Resultados:** O grupo 300UI TbA teve melhora significativa da amplitude de movimento na 12^a semana ($p=0,021$) e da escala de Ashworth nas 8^a ($p=0,012$) e 12^a ($p < 0,0001$) semanas em comparação ao grupo 100UI TbA. Houve tendência à melhora do escore clônus na 12^a semana no grupo 300UI TbA. Ambos os grupos apresentaram melhora durante o estudo no tempo para andar 10 metros e da MIFm sem diferença significativa entre eles. Não foram observados efeitos adversos significativos no decorrer do estudo. **Conclusões:** TbA é uma importante ferramenta na reabilitação pós-AVE para melhora dos parâmetros de espasticidade, mas não houve diferença significativa entre dose alta e baixa de TbA para parâmetros funcionais (velocidade de marcha e independência funcional), na amostra analisada. Estudos futuros com um número maior de pacientes e avaliação de resposta a reaplicações de TbA são necessários para confirmação desses achados.

Palavras-chave: Toxinas Botulínicas Tipo A. Acidente Vascular Cerebral. Espasticidade Muscular. Pé Equino.

ABSTRACT

DIFFERENT DOSES OF BOTULINUM TOXIN IN SPASTIC EQUINUS FOOT OF POSTSTROKE PATIENTS. Leonardo Halley Carvalho Pimentel. Thesis for Degree of Doctor in Pharmacology. Supervisor: PhD Francisca Cléa Florenço de Sousa, 2013.

Background: Botulinum toxin type A (BTX-A), one of the most potent biological toxins, acts by blocking neuromuscular transmission via inhibiting acetylcholine release and is a well-known treatment for poststroke spasticity, despite some variations among dose protocols. Spasticity is one of the factors that affect the functional rehabilitation process in stroke. Spasticity arises from the loss of myotatic reflex inhibition, resulting from upper motor neuron lesion. Equinus foot is common in lower limb spasticity after stroke worsening gait pattern and functional independence. The objective of this study is to evaluate the effects of BTX-A different doses on spastic foot in stroke patients in rehabilitation programme and on gait velocity and functional independence of these patients. **Methods:** This study was a randomized, prospective and double blind trial. Patients were recruited if they had diagnosis of stroke (ischemic or hemorrhagic) with a poststroke period of at least six months and hemiparesis with spastic equinus foot (Ashworth score 3 or 4 in a range from 0 to 5). Twenty-one hemiparetic stroke patients enrolled in a rehabilitation programme were divided into two groups. The first group (n=11) received BTX-A 300UI in spastic foot and the second group (n=10) received BTX-A 100UI. All patients were assessed at baseline and 2, 4, 8 and 12 weeks after injection for passive range of motion for ankle joint, Modified Ashworth Score, time walking 10 meters, clonus score and motor score of Functional Independence Measure (mFIM). **Results:** Higher dose group had significant improvement in range of motion on week 12 ($p=0,021$) and in Ashworth score on weeks 8 ($p=0,012$) and 12 ($p < 0,0001$) compared with lower dose group. There was slight improvement in clonus score in higher dose group on week 12 without statistical significance. Both groups had improvement in time walking 10 meters and mFIM without significant difference between them in the analyzed sample. There was no significant adverse effect. **Conclusions:** BTX-A is an important tool in poststroke rehabilitation for spasticity parameters improvement, but there was no significant difference between high and low doses of BTX-A for gait velocity neither for functional independence in the analyzed sample. Future studies with larger number of patients and evaluation of response to BTX-A reapplications are necessary to confirm these findings.

Key words: Botulinum Toxins, Type A. Stroke. Muscle Spasticity. Equinus deformity.

ABREVIATURAS

±	Mais ou menos
%	Porcentagem
Ach	Acetilcolina
ADP	Adenosina difosfato
AMPC	Monofosfato cíclico de adenosina
ATP	Adenosina trifosfato
AVD(s)	Atividade(s) de vida diária
AVE(s)	Acidente(s) vascular(es) encefálico(s)
C	Carbono
°C	Graus Celsius
Ca²⁺	Cálcio
CEIR	Centro Integrado de Reabilitação
cm	Centímetro
dL	Decilitros
DL50	Teste de dose letal média 50%
EMG	Eletromiografia
ep	Erro-padrão
FES	Estimulação elétrica funcional
GDP	Guanosina difosfato
GTP	Guanosina trifosfato
kDa	Kilodalton
KS	Komolgorov-Smirnov
m	Metro
m/s	Metros / segundo
mg	Miligramas
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MIF	Medida de Independência Funcional
MIFm	Medida de Independência Funcional (parte motora)
ml	Mililitros
mV	Milivolts
N	Nitrogênio
®	Marca registrada comercial
RNM	Ressonância nuclear magnética
SF-36	Questionário de Qualidade de Vida SF-36
SNAP-25	Proteína associada ao sinaptossomo de peso molecular 25kDa
SNARE	Receptor do fator de atracamento protéico sensível à N-etilmaleimida
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
Tb	Toxina botulínica
TbA	Toxina botulínica tipo A
TbB	Toxina botulínica tipo B
UI	Unidades Internacionais
µm	Micrometros
µm ²	Micrometros quadrados
VAMP	Proteína da membrana associada à vesícula ou sinaptobrevina-2

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Mecanismo de ação da toxina botulínica	18
FIGURA 2. O pé equino	23
FIGURA 3. Modelo para contração muscular	26
FIGURA 4. Proteínas da vesícula sináptica e alguns de seus receptores e funções	34
FIGURA 5. Estrutura dos domínios funcionais das neurotoxinas clostridiais botulínicas	37
FIGURA 6. Esquema do sofisticado mecanismo de ação tóxica (neuroparalítica) da Tb, com os múltiplos passos envolvidos na inibição da liberação do neurotransmissor pela Tb	41
FIGURA 7. Hemiparesia espástica no lado direito	54
FIGURA 8. Músculos gastrocnêmio e sóleo	57
FIGURA 9. Principais pontos de referência anatômica para aplicação de TbA no músculo gastrocnêmio para tratamento de pé equino espástico	76
FIGURA 10. Seringa de 5ml e agulha calibre 22G utilizadas para injeção intramuscular de TbA nos pacientes do estudo	77
FIGURA 11. Frascos de TbA utilizados no estudo	77
FIGURA 12. Aplicação intramuscular de TbA em paciente do estudo	77
FIGURA 13. Medida da amplitude de movimento passivo da articulação do tornozelo através da goniometria	79
FIGURA 14. Etapas de recrutamento e seleção dos pacientes do estudo.	85
FIGURA 15. Distribuição dos pacientes por grupo quanto à idade	87
FIGURA 16. Distribuição dos pacientes por grupo quanto ao gênero	87
FIGURA 17. Representação das médias do tempo de lesão de ambos os grupos com intervalo de confiança de 95%	88
FIGURA 18. Distribuição dos pacientes por grupo quanto ao lado da hemiparesia	88
FIGURA 19. Distribuição dos pacientes por grupo quanto ao tipo de acidente vascular encefálico	89
FIGURA 20. Frequência de efeitos adversos encontrados nos pacientes do estudo	89
FIGURA 21. Evolução das médias da amplitude de movimento durante o acompanhamento	95
FIGURA 22. Box-plot da amplitude de movimento em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação	95
FIGURA 23. Média \pm 2ep da amplitude de movimento em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento	96
FIGURA 24. Evolução das médias do escore Ashworth durante o acompanhamento	97
FIGURA 25. Box-plot do escore Ashworth em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação	97

FIGURA 26. Média \pm 2ep do escore Ashworth em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento	98
FIGURA 27. Evolução das médias do tempo para andar 10 metros durante o acompanhamento	99
FIGURA 28. Box-plot do tempo para andar 10 metros em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação	99
FIGURA 29. Média \pm 2ep do tempo para andar 10 metros em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento	100
FIGURA 30. Evolução das médias do escore clônus durante o acompanhamento	101
FIGURA 31. Box-plot do escore clônus em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação	101
FIGURA 32. Média \pm 2ep do escore clônus em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento	102
FIGURA 33. Evolução das médias da MIFm durante o acompanhamento	103
FIGURA 34. Box-plot da MIFm em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação	103
FIGURA 35. Média \pm 2ep da MIFm em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento.	104
FIGURA 36. Box-plot da amplitude de movimento média em função do grupo	106
FIGURA 37. Box-plot do escore Ashworth médio em função do grupo	107
FIGURA 38. Box-plot do tempo para andar 10 metros médio em função do grupo	107
FIGURA 39. Box-plot do escore clônus médio em função do grupo	108
FIGURA 40. Box-plot da MIFm média em função do grupo	108

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1. Caracterização dos grupos quanto às variáveis demográficas	86
TABELA 2. Caracterização de ambos os grupos no tempo zero quanto às variáveis clínicas	90
TABELA 3. Média e desvio-padrão das variáveis clínicas em ambos os grupos em cada uma das etapas de seguimento	91
TABELA 4. Correlações entre variáveis clínicas no grupo 1 (dose 300UI de TbA) quando possibilidade de ocorrência de hipótese nula igual ou menor que 5%	93
TABELA 5. Correlações entre variáveis clínicas no grupo dose 100UI quando possibilidade de ocorrência de hipótese nula igual ou menor que 5%	94
TABELA 6. Valores de “p” da comparação entre os dois grupos quanto às variáveis clínicas em cada semana de observação segundo teste t-Student	105
TABELA 7. Diferença entre o valor inicial (tempo zero) e final (12ª semana) da média de cada parâmetro clínico em cada grupo através do teste t-Student para dados pareados	105
TABELA 8. Comparação entre os dois grupos quanto às médias das variáveis clínicas	106

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Conceitos iniciais	16
1.1.1. Aspectos históricos	16
1.1.2. A toxina botulínica	17
1.1.3. A espasticidade	19
1.1.4. Toxina botulínica e espasticidade	20
1.1.5. Toxina botulínica, espasticidade e reabilitação no AVE	23
1.2. Referencial teórico	24
1.2.1. Fisiologia da contração muscular	24
1.2.2. O controle motor	27
1.2.2.1 Vias anatômicas	27
1.2.2.2 O movimento normal	30
1.2.3. A junção mioneural	31
1.2.4. Estrutura da Tb	35
1.2.5. Mecanismo de ação da Tb	38
1.2.5.1. Ligação	38
1.2.5.2. Receptores da membrana	38
1.2.5.3. Internalização	39
1.2.5.4. Translocação	39
1.2.5.5. Atividade tóxica	40
1.2.5.6. Mecanismo de exocitose	40
1.2.5.7. Ação da cadeia leve da Tb	41
1.2.6. Estrutura ligante e atividade	41
1.2.6.1. Tb como uma enzima	41
1.2.6.2. Proteínas SNARE	42
1.2.6.3. Neurotoxicidade da Tb	43
1.2.7. TbA	44
1.2.7.1. Preparações de Tb	45
1.2.7.2. Equivalência terapêutica das preparações de TbA	46
1.2.7.3. Comparação entre TbA e TbB	47
1.2.7.4. Duração e magnitude do efeito da TbA	47
1.2.7.5. Incremento da resposta à TbA	49
1.2.7.6. Significado clínico dos anticorpos contra a TbA	49
1.2.7.7. Perfil de segurança da TbA para uso clínico	50
1.2.8. TbA e espasticidade	51
1.2.8.1. Comparação da TbA com outros agentes antiespásticos	51
1.2.8.2. Espasticidade pós-AVE	52
1.2.8.3. O impacto da espasticidade na marcha	55
1.2.8.4. O pé equino	56
1.2.8.5. Avaliação clínica da espasticidade	58
1.2.8.6. Papel da TbA na espasticidade	59
1.2.9. Reabilitação pós-AVE	61
1.2.9.1. Estrutura da reabilitação	61
1.2.9.2. Avaliações na reabilitação	63
1.2.9.3. Complicações de pacientes com AVE na reabilitação: manejo da espasticidade	64
1.2.9.4. Prognóstico funcional após a reabilitação em pacientes com AVE	65
1.3. Justificativa	68

2. OBJETIVOS	70
2.2. Objetivo geral	70
2.3. Objetivos específicos	70
3. PACIENTES E MÉTODOS	71
3.2. Procedimentos éticos	71
3.3. Método de pesquisa	71
3.4. Cenário e participantes	71
3.5. Critérios de inclusão	72
3.6. Critérios de não inclusão	72
3.7. Critérios de exclusão	73
3.8. Coleta de dados	74
3.9. Caracterização dos grupos quanto às doses de TbA	75
3.10. Aplicação de TbA	76
3.11. Programa de reabilitação	78
3.12. Seguimento clínico	78
3.12.1. Amplitude de movimento	78
3.12.2. Escore Ashworth	79
3.12.3. Tempo para andar 10 metros	80
3.12.4. Escore clônus	80
3.12.5. MIFm	80
3.13. Análise estatística	82
4. RESULTADOS	84
4.1. Caracterização e distribuição da amostra	84
4.2. Dados demográficos e caracterização dos grupos	84
4.3. Efeitos adversos	84
4.4. Seguimento clínico	91
4.4.1. Amplitude de movimento	94
4.4.2. Escore Ashworth	96
4.4.3. Tempo para andar 10 metros	98
4.4.4. Escore clônus	100
4.4.5. MIFm	102
4.5. Diferenças entre os grupos em cada semana do acompanhamento	104
4.6. Diferenças entre as médias de cada grupo	105
5. DISCUSSÃO	109
5.1. Sobre o desenho do estudo	109
5.2. Sobre a metodologia da pesquisa	110
5.3. Sobre os resultados	112
5.3.1. Dados demográficos e caracterização dos grupos	114
5.3.2. Efeitos adversos	115
5.3.3. Seguimento clínico	115
5.3.4. Parâmetros clínicos de avaliação de espasticidade	116
5.3.4.1. Amplitude de movimento	116
5.3.4.2. Escore Ashworth	118
5.3.4.3. Escore clônus	120
5.3.5. Parâmetros clínicos de avaliação de funcionalidade	121
5.3.5.1. Tempo para andar 10 metros	121
5.3.5.2. MIFm	124
5.3.6. Diferenças entre as médias dos parâmetros clínicos	126
5.4. Sobre a reabilitação	128
5.5. Considerações finais	131
6. CONCLUSÕES	134
7. REFERÊNCIAS	135
8. APÊNDICES	151

1 INTRODUÇÃO

1.1. Conceitos iniciais

1.1.1 Aspectos históricos

A toxina botulínica (Tb) é uma proteína produzida por uma bactéria anaeróbia, o *Clostridium botulinum*. Ela causa o botulismo, uma intoxicação alimentar sistêmica, e sua associação com esta doença foi descrita inicialmente no final do século XIX.

Os primeiros relatos de botulismo (derivado da palavra latina *botulus*, que significa salsicha) vêm provavelmente da Idade Média e do Império Romano. Entretanto, a primeira descrição completa e precisa dos sintomas clínicos do botulismo foi publicada entre 1817 e 1822 pelo alemão Justinus Kerner, que também desenvolveu a ideia de um possível uso terapêutico da Tb, que ele chamou de “veneno da salsicha” (ERBGUTH et al., 1999; ERBGUTH et al., 2000).

Em 1920, o norte-americano Hermann Sommer fez as primeiras tentativas de purificar a toxina botulínica tipo A (TbA), e seu trabalho abriu caminho para estudos sobre os tipos B, C, D e E naquela época (SCHANTZ, 1994). Seu interesse era o uso da Tb como arma biológica para uso militar.

O primeiro uso clínico da neurotoxina foi creditado a Alan Scott em São Francisco, Estados Unidos. Em 1973, ele demonstrou em animais que a Tb podia ser útil para estrabismo, e ainda sugeriu seu uso no blefaroespasma (SCOTT et al., 1973).

Em 1992/1993, Giampietro Schiavo e colaboradores mostraram que as neurotoxinas tetânica e botulínica são metaloproteases específicas para três proteínas que formam o núcleo da maquinaria excitotóxica (SCHIAVO et al., 1992). Elas funcionam causando perda da capacidade de vesículas com acetilcolina (Ach) se ligarem à membrana celular, bloqueando portanto a liberação de Ach nas terminações nervosas colinérgicas (SCHIAVO et al., 1993).

Após o seu sucesso inicial no tratamento do estrabismo, a Tb tem revolucionado o tratamento de muitas doenças oftalmológicas e neurológicas e se tornou parte de estratégias de tratamento na medicina geral, cosmética, maxilofacial, ortopédica e cirurgia torácica, dermatologia, otorrinolaringologia, urologia, clínica de dor, pediatria e reabilitação.

1.1.2 A toxina botulínica

A Tb é um agente extremamente potente com toxicidade específica variando de 2×10^7 a 2×10^8 (dose letal média para ratos por mg de proteína). A potência provem da sua capacidade de agir como enzimas destrutivas de proteínas essenciais em um processo bioquímico crítico. A vantagem evolucionária da presença dessas proteínas nas bactérias é obscura. Tb tem ação pré-sináptica bloqueando a liberação do neurotransmissor Ach na junção neuromuscular (SIMPSON et al., 1981; SCHIAVO et al., 2000). Existem quatro estágios envolvidos nesta inibição (MONTECUCCO et al., 1994): (1) ligação rápida, específica e irreversível a aceptores na superfície pré-sináptica do nervo; (2) absorção, na qual a toxina entra na célula dentro de uma vesícula; (3) translocação, na qual a toxina atravessa a membrana da vesícula e é liberada no citosol; (4) atividade da toxina, através de proteólise, que causa disfunção no mecanismo de liberação de Ach.

A mobilização, atracamento e fusão das vesículas sinápticas são controladas pelo cálcio e por proteínas de baixo peso molecular ligadas ao GTP. As vesículas sinápticas em terminais nervosos são sequestradas para um compartimento de estocagem onde são presas ao citoesqueleto, assim como para um compartimento de liberação, onde são atracadas à membrana pré-sináptica. A entrada de cálcio no terminal nervoso leva à abertura do complexo do poro de fusão e à liberação do neurotransmissor. A entrada de cálcio também libera as vesículas do compartimento de estocagem, pela fosforilação de sinapsinas, aumentando assim a disponibilidade de vesículas para atracamento na membrana plasmática pré-sináptica (KANDEL, 1981; KELLY, 1993). Os compartimentos de membrana vesicular e alvo possuem receptores distintos – os v-SNARES e os t-SNARES – que medeiam o atracamento e a fusão. Em seguida à fusão, duas proteínas citoplasmáticas, NSF e SNAP, ligam-se ao complexo SNARE e o desacoplam (SOLLNER et al., 1993). A Tb atua por clivagem do complexo SNARE, impedindo o atracamento vesicular, e conseqüentemente a liberação de Ach na fenda sináptica da junção neuromuscular, causando fraqueza muscular (Figura 1).

O tempo de recuperação após a paralisia por Tb varia a depender do tipo de terminação nervosa e do tipo de Tb. Todo o processo dura em geral de dois a quatro meses na junção neuromuscular humana, mas é mais longo (mais de um

ano) no sistema nervoso autonômico. Não é conhecida a razão para esta diferença. TbA foi o primeiro subtipo utilizado na terapia humana e, por sorte, é o subtipo que causa efeitos mais duradouros nos estudos animais. Os outros subtipos da Tb são eficazes como agentes paralisantes, mas a recuperação é mais rápida, exceto a Tb tipo C, que é comparável à TbA.

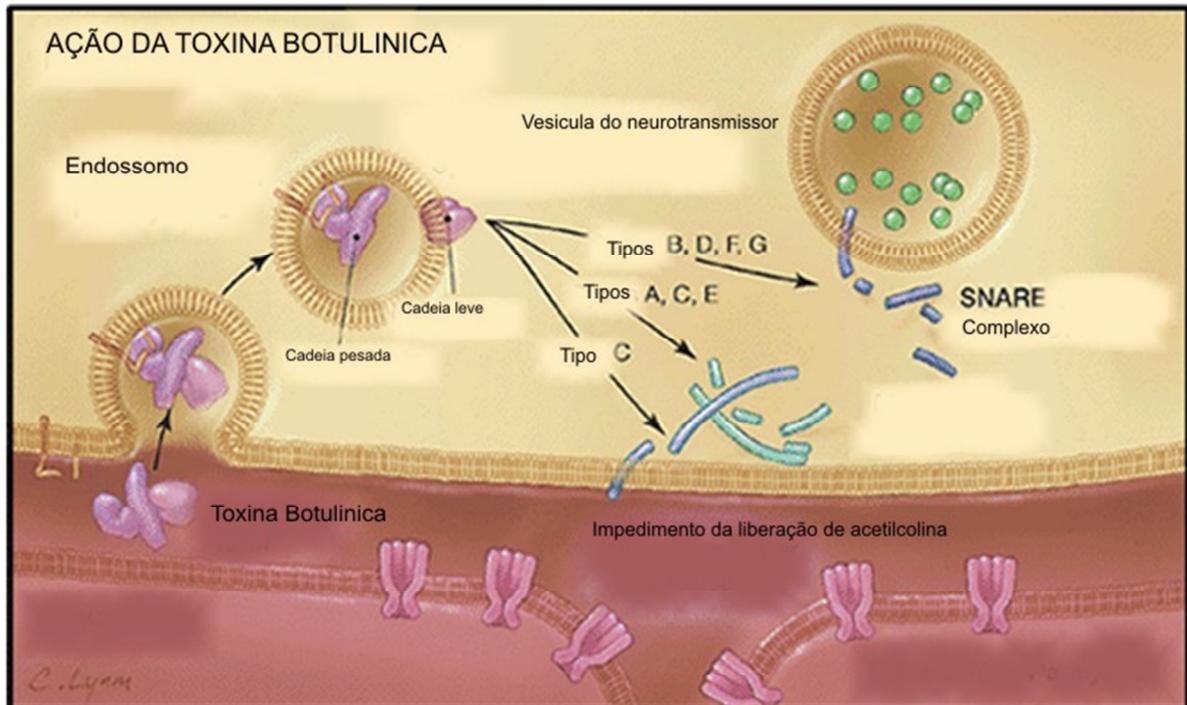


Figura 1 – Mecanismo de ação da toxina botulínica. Proteínas do complexo SNARE responsável, em condições normais, pelo atracamento da vesícula contendo o neurotransmissor e exocitose. Adaptado de ARNON et al., 2001.

Atualmente a Tb é usada em grande variedade de condições em que há hiperatividade muscular focal e em alguns distúrbios autonômicos. A Tb é injetada em músculos cuidadosamente escolhidos gerando paralisia apenas focal. O efeito da Tb se instala gradualmente ao longo de dias a semanas e se mantém por dois a quatro meses em média, algumas vezes mais, quando começa a desaparecer também gradualmente. A intensidade e a duração da paralisia são dose-dependente (SHAARI et al., 1993; BIGALKE et al., 2001). A Tb raramente é um tratamento curativo. É uma terapia sintomática e precisa ser repetida a intervalos regulares. Os músculos costumam responder bem à Tb após múltiplas injeções por vários anos,

até o surgimento de anticorpos neutralizantes, quando a tolerância biológica pode se instalar (BARNES et al., 2001).

As doses e técnicas atualmente em uso para aplicação da Tb são derivadas de estudos e observações baseadas em tentativa e erro ao longo do tempo. Existem protocolos diferentes para centros de referência distintos. A aplicação guiada por eletromiografia é mais segura e tem resultados melhores uma vez que a Tb é injetada de forma precisa no músculo previamente selecionado, mas a aplicação com base em pontos anatômicos de referência por profissional experiente também é segura (COMELLA et al., 1992; BUCHMAN et al., 1993).

Uma das grandes indicações do uso de Tb na prática médica é a espasticidade secundária a doença encefalovascular, em pacientes em terapia de reabilitação. A hiperatividade muscular, junto com a fraqueza motora e o encurtamento muscular são os três principais achados em pacientes com espasticidade. A hiperatividade muscular não está distribuída de forma igual por todos os músculos de um dimídio corporal afetado por AVE, mas em diferentes articulações há um desequilíbrio entre musculatura agonista e antagonista de determinados movimentos. Desta forma, o tratamento local, tendo como alvo a hiperatividade muscular é preferível a terapias sistêmicas. Em 1989, houve o primeiro relato do uso da Tb no tratamento da espasticidade em adultos (DAS et al., 1989), embora a ideia não fosse inteiramente nova.

1.1.3 A espasticidade

A espasticidade é causada por doença do sistema nervoso central. Clinicamente, está associada com hipertonia, aumento de resistência passiva do tônus muscular e do movimento dos membros. Sua fisiopatologia é complexa (BROWN, 1994). Nos estágios iniciais o componente neural predomina, e à medida que a espasticidade aumenta e se torna mais persistente, músculos imobilizados podem permanecer em um estágio de contratura por longos períodos. Isto agrava as alterações de partes moles devido à imobilização e pode gerar resistência passiva biomecânica adicional. Eventualmente, o encurtamento do complexo tendão-músculo (retração tendínea) pode produzir deformidade do membro. O principal objetivo do tratamento de músculos espásticos é manter seu comprimento e permitir o posicionamento normal dos membros para impedir alterações secundárias de

partes moles. Tb pode promover este objetivo, relaxando os músculos-alvo, reduzindo tanto o componente neurogênico quanto o biomecânico da espasticidade (GRACIES, 2001).

A espasticidade pode ser avaliada através de escalas. Dentre estas citamos a de Ashworth e a de espasmos. Outras escalas de avaliação são a de Barthel, a de avaliação do movimento e a de medição da locomoção independente funcional (BRIN, 1995; O`BRIEN et al., 1996). Podem-se utilizar manobras semiológicas para melhor caracterização dos grupos musculares espásticos, como: as provas de Duncan-Ely diferenciando a espasticidade do músculo reto femoral daquela do músculo ileopsoas (com o paciente em decúbito ventral, com a articulação coxofemoral em extensão, o examinador flexiona o joelho do paciente provocando o estiramento do músculo reto femoral; se existir flexão da articulação coxofemoral e a nádega elevar-se, deve haver espasticidade do reto femoral), a de Thomas caracterizando a espasticidade do músculo ileopsoas (com o paciente em decúbito dorsal, com uma articulação coxofemoral totalmente flexionada: se houver espasticidade do músculo ileopsoas observar-se-á a elevação da articulação coxofemoral oposta) e a de Silverskiold diferenciando a espasticidade do músculo gastrocnêmio do músculo sóleo (o examinador orienta o paciente a realizar movimentos de flexão e extensão do joelho; se o examinador mantiver o pé do paciente em posição de dorsiflexão máxima e obtiver uma maior dorsiflexão com o joelho do paciente flexionado do que estendido, deve haver espasticidade do músculo gastrocnêmio; se a dorsiflexão do pé estiver limitada tanto durante a flexão como a extensão do joelho, deve haver espasticidade do músculo sóleo). A análise quantitativa da marcha (laboratórios de marcha), e a utilização da eletromiografia convencional e dinâmica também contribuem para melhor avaliação da espasticidade (O`BRIEN et al., 1996).

1.1.4 Toxina botulínica e espasticidade

A utilização de toxina botulínica nos músculos estriados com espasticidade provoca desnervação controlada, com fraqueza muscular temporária e eventual atrofia.

Os cuidados primordiais da utilização de toxina botulínica nos distúrbios dos membros são: injetar sempre a dose mínima efetiva e evitar a aplicação de doses elevadas (como acima de 300-400 unidades) em menos de 3 meses; objetiva provocar fraqueza muscular, para melhorar o controle motor, aliviar dor, acabar com posturas incapacitantes e prevenir contraturas (GRACIES et al., 1997; BRIN, 1991; PULLMAN et al., 1996). Atualmente, encontram-se disponíveis quatro apresentações do tipo A. As mais utilizadas são Botox® (Allergan, EUA) e Dysport® (Porton, UK).

A dose específica depende de uma série de fatores que incluem: idade e peso do paciente, grau e padrão de espasticidade. Contudo, em um mesmo serviço, em geral utilizam-se doses padrões de referência, mas que podem variar de um centro para outro. Nos músculos espásticos selecionados para a aplicação da toxina, podem-se aplicar injeções em vários pontos, variando em geral de um a quatro pontos.

A medicação (Botox®) encontra-se em frascos com 100 unidades, conservadas a -5°C de temperatura, sendo realizada diluição com soro fisiológico, em doses específicas, como por exemplo: 1 ml de solução salina = 10,0 UI/0,1 ml; 2 ml de solução salina = 5,0 UI/0,1 ml; 4 ml de solução salina = 2,5 UI/0,1 ml.

O efeito da toxina botulínica tem início entre 24-72 horas, com início da melhora clínica entre 7-10 dias da aplicação. A duração do efeito é variável, entre 2 e 6 meses, em média 3 meses.

Os efeitos colaterais podem ser dor, formação de equimoses ou hematomas nos locais de aplicação, acentuada fraqueza muscular transitória e astenia. Existe a possibilidade da indução de formação de anticorpos contra a toxina botulínica, impedindo a sua ação terapêutica (SIMPSON, 1995; SIMPSON, 1997). Não existem contra-indicações para a utilização de toxina botulínica, contudo devem-se ter precauções em determinadas situações como: uso concomitante com antibióticos aminoglicosídeos, pacientes com doenças do neurônio motor e da junção neuromuscular, gravidez e lactação. Não há contra-indicação quanto à associação a anticoagulantes (BRIN, 1991). Existem relatos de raros casos de falta de eficácia da utilização de toxina botulínica, provavelmente relacionados à formação de anticorpos contra proteínas estranhas ao organismo.

A toxina botulínica deve ser considerada o tratamento de escolha para a espasticidade quando os métodos tradicionais falham. Quando a espasticidade interfere com as atividades funcionais do paciente e atividades da vida diária, a toxina botulínica pode ser utilizada (GRACIES et al., 1997; SIMPSON, 1995). Pullman e colaboradores, em 1996, publicaram estudo sobre a utilização de toxina botulínica como tratamento de distúrbios dos membros. Foi aplicada em 187 pacientes com espasticidade e distonia, durante um período de 8 anos. Deste grupo, 136 pacientes tinham distonia e 14, espasticidade. A toxina botulínica mostrou-se método terapêutico seguro e eficaz na maioria dos pacientes, com o uso de baixas doses em pequeno número de músculos selecionados (PULLMAN et al., 1996).

A utilização da toxina botulínica em pacientes espásticos com paralisia cerebral e com espasticidade em membros decorrentes de acidente vascular encefálico, trauma craniano e raquimedular, tem demonstrado ser de grande valor terapêutico (BRIN, 1995; GRACIES et al., 1997; SIMPSON, 1997; SNOW et al., 1990).

Discute-se a utilização de eletromiografia (EMG) como exame de auxílio na definição dos músculos espásticos para aplicação de toxina botulínica, definindo-se com mais clareza o ponto motor. A experiência obtida em vários centros de referência tem demonstrado que a utilização da toxina botulínica com auxílio de EMG tem resultados similares à aplicação orientada através do exame clínico neurológico por aplicadores experientes para grupos musculares maiores e mais superficiais, que podem ser palpados (O`BRIEN, 1997). Quanto ao membro superior, a melhor indicação seria para o caso de espasticidade dos músculos flexores do punho e do antebraço. Nos membros inferiores, as indicações de toxina botulínica para espasticidade seriam nos músculos adutores do quadril, flexores do joelho e do pé, como, por exemplo, nas crianças com paralisia cerebral e marcha com equinismo (BRIN, 1995; O`BRIEN et al., 1996; GRACIES et al., 1997; PULLMAN et al., 1996; SIMPSON, 1995).

Após a aplicação da toxina botulínica, pode-se utilizar tala, órtese e o gesso, para melhor definir a posição funcional do membro (BRIN, 1995; GRACIES et al., 1997; PULLMAN et al., 1996; SIMPSON, 1995; ALBANY, 1996).

A eficácia da toxina botulínica no tratamento de membros espásticos baseia-se primordialmente na correta escolha dos músculos envolvidos e na utilização de dose eficaz.

1.1.5 Toxina botulínica, espasticidade e reabilitação no AVE

Um das principais aplicações da toxina botulínica na prática clínica é a medicina de reabilitação. O alívio da espasticidade associada a doenças neurológicas melhora a qualidade de vida de pacientes com diversos tipos de sequelas e tem enorme importância para o indivíduo, para a família e para a sociedade.

Uma complicação comum e limitante associada ao surgimento de espasticidade após AVE é o pé equino (Figura 2), que consiste em uma deformação do pé caracterizada pela flexão plantar permanente, de forma que a pessoa apóia apenas a parte da frente do pé (antepé) e deixa o calcâneo numa posição elevada. O pé equino deve-se à paralisia dos músculos flexores dorsais ou à contratura dos músculos flexores plantares; nesses casos quebra-se o equilíbrio dinâmico dos músculos resultando no apoio do antepé. O indivíduo com pé equino apresenta fraqueza e deformidade do tornozelo e dorsiflexão dos dedos. Os músculos associados ao equinismo e espasticidade do pé em pacientes com hemiparesia pós-AVE são o sóleo, gastrocnêmio (este último com seus dois feixes: medial e lateral) e o tibial posterior.



Figura 2 – O pé equino. Contratura em flexão plantar do pé com hipertonia.

Apesar dos esforços de reabilitação, a espasticidade de membro inferior pós-AVE pode causar prejuízo significativo da deambulação, e conseqüentemente da independência do paciente. A maior parte dos tratamentos atuais para espasticidade têm certas limitações (KO et al., 1997). Medicações antiespásticas orais geralmente promovem pouco benefício de curta duração e podem ter como efeito adverso fraqueza generalizada (MONTANE et al., 2004). Agentes físicos como a estimulação elétrica e o ultrassom são úteis nos serviços de reabilitação, mas geralmente não tem eficácia a longo prazo e necessitam de um protocolo de exercícios e alongamento antes de cada aplicação (GRACIES et al., 2001). Intervenções cirúrgicas podem oferecer benefícios limitados em casos selecionados, mas seus efeitos são irreversíveis (LAZORTHES et al., 2002). Nesse contexto, a Tb se torna a melhor alternativa terapêutica para o manejo da espasticidade. Constitui-se em um tratamento focal, seletivo e com efeitos reversíveis, sem maiores efeitos adversos (FRANCIS et al., 2004).

A dose ótima de Tb para aplicação no pé equino varia entre as séries já realizadas, bem como os grupos musculares preferenciais para aplicação. Na maior parte das séries é utilizada uma dose maior (300 a 500UI) distribuídas entre os músculos sóleo e gastrocnêmio medial e lateral. O uso desta dose de Tb está associado a melhora do padrão funcional de pacientes em reabilitação.

Nesses pacientes a Tb é utilizada como adjuvante na terapia de reabilitação com objetivo de contribuir para controle da espasticidade e, conseqüentemente, melhorar funcionalidade da marcha e independência para AVDs. Evidências mais recentes sugerem que o uso de dose baixa de TbA (100UI) para pé equino pode estar associado a ganho funcional em pacientes em reabilitação.

1.2. Referencial teórico

1.2.1 Fisiologia da contração muscular

A principal consequência do processamento de informações elaborado no encéfalo é a contração dos músculos esqueléticos. A fraqueza muscular pode surgir por lesão em qualquer ponto desta via.

O músculo esquelético é subdividido em bandas paralelas de finos fascículos, que constituem as células denominadas de fibras musculares. Uma típica

fibra muscular tem um diâmetro de 5 a 100 μ m e comprimento de 2 a 6 cm. Assim, um músculo típico é constituído de centenas de milhares, até milhões, de elementos contráteis independentes arranjados em paralelo. A principal função da parte motora do sistema nervoso é controlar estes elementos simultaneamente em todos os músculos de forma a produzir os movimentos desejados (MCCOMAS, 1996).

Quando vista sob um microscópio de luz, uma única fibra muscular esquelética pode conter várias miofibrilas, as quais possuem um padrão repetido longitudinal de bandas claras e escuras chamadas de estrias. As bandas escuras são constantes em comprimento, mas as bandas claras possuem a tendência de se alongarem ou contraírem à medida que o músculo se alonga ou contrai, respectivamente (ENGEL et al., 1994).

Sob o microscópio eletrônico, as miofibrilas individualmente podem ser vistas como repetições longitudinais de unidades cilíndricas, chamadas de sarcômeros. Cada sarcômero contém proteínas de contração, organizadas em matrizes regulares interdigitadas de filamentos grossos e finos, e são ligadas por discos Z. As mudanças nos padrões das bandas devido às contrações musculares evidentes ao microscópio resultam das mudanças nas sobreposições desses filamentos. O sarcômero é a unidade funcional de comprimento da estrutura do músculo (ENGEL et al., 1994).

O principal componente de cada filamento fino é um par de monômeros polimerizados de actina arranjados em hélice. O filamento fino também contém tropomiosina (uma proteína longa, filamentada que se encontra nas aberturas formadas pelos pares de filamentos de actina) e troponina (pequenos complexos moleculares que fazem parte do filamento de tropomiosina em intervalos regulares). O filamento grosso é constituído por aproximadamente 250 moléculas de miosina entrelaçadas ao longo da maior parte de seus comprimentos. As moléculas de miosina possuem cabeças globulares localizadas no topo de hastes dispostas em ziguezague, que emergem pelos lados do filamento grosso alinhadas para fora da região central, onde não existe a presença dessas cabeças (HUXLEY et al., 1971).

Os filamentos grossos e finos compõem o mecanismo de contração do músculo. Em um músculo em contração, os filamentos grossos e finos adjacentes deslizam uns sobre os outros, impulsionados pelas interações cíclicas entre as cabeças de miosina dos filamentos grossos e os sítios de ligação da actina nos

filamentos finos adjacentes. Esta é a “hipótese dos filamentos deslizantes” (HUXLEY, 1969). (Figura 3).

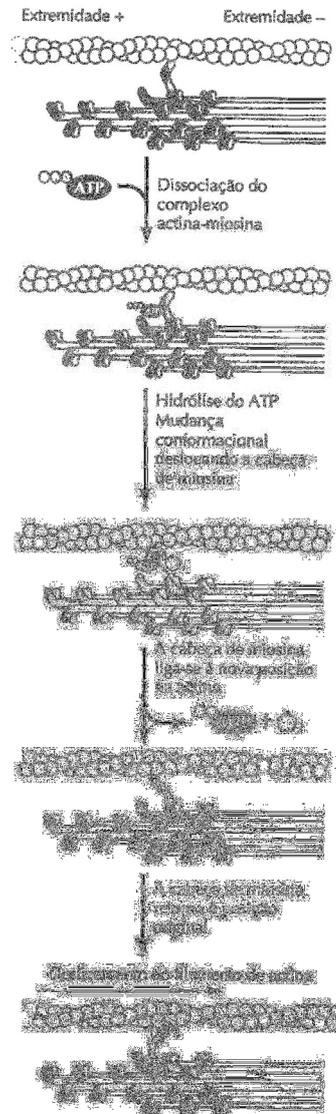


Figura 3 – Modelo para contração muscular. A ligação com o ATP promove dissociação da miosina com a actina. A seguir a hidrólise do ATP promove mudança conformacional que desloca os grupamentos da cabeça de miosina. Ocorre então liberação de ADP e fósforo. O retorno da cabeça de miosina à sua conformação original causa o deslizamento do filamento de actina. Adaptado de COOPER; HAUSMAN, 2004.

Cada cabeça globular de miosina contém ATPase, que converte a energia química do ATP em energia mecânica, resultando em uma deformação “arrebizada” da cabeça da miosina. Essa energia mecânica armazenada pode ser liberada apenas após a fixação da cabeça de miosina a um sítio de ligação em um dos

filamentos finos adjacentes que tenham sido ativados por Ca^{2+} . A cabeça afixada, ou ponte cruzada, age então como um remo, esticando o filamento fino longitudinalmente em uma direção em que aumenta a sobreposição entre os filamentos grossos e finos, encurtando a fibra muscular. Depois de deslizar cerca de $0,6\mu\text{m}$, o estresse na ponte é completamente aliviado e pode ser separado. A separação é acompanhada por um reposicionamento da cabeça para uma nova junção a um outro sítio de ligação. A separação da cabeça da miosina da molécula de actina é um processo ativo que usa energia derivada da hidrólise de ATP em ADP e fósforo na presença de Ca^{2+} . O processo de junção, rotação e separação então continua, enquanto o Ca^{2+} e o ATP estiverem presentes na célula em quantidade suficiente (KANDEL et al., 2000).

Este é o mecanismo da contração muscular normal. Deficiências do músculo estruturais e/ou funcionais de causas variadas podem levar a distúrbio nesse mecanismo e provocar fraqueza muscular, incluindo a falta de comando central para que a contração muscular aconteça. É o que ocorre nas lesões do neurônio motor superior (como por exemplo, no acometimento do trato piramidal por doenças encefalovasculares).

1.2.2 O controle motor

1.2.2.1 Vias anatômicas

O trato piramidal por definição é constituído por todas as fibras que cursam longitudinalmente nas pirâmides bulbares, não importando seu local de origem ou destino final. A grande maioria destas fibras provem do córtex cerebral e a maior parte se estende através da medula formando o trato corticoespinal. Entretanto, algumas fibras se destacam na própria pirâmide ou em níveis mais altos para se destinarem a núcleos motores de nervos cranianos no tronco encefálico. Estritamente falando tais fibras, que formam o trato corticonuclear, pela definição não fazem parte do trato piramidal, embora este termo seja utilizado rotineiramente de forma a abranger todas estas fibras (BRODAL, 1979).

Anatomicamente o termo trato piramidal é relativamente bem definido. Isto, contudo, não justifica o uso comum do termo síndrome piramidal para designar uma constelação de sintomas determinados. Este termo implica que os sintomas se

devem à lesão do trato piramidal e só dele, enquanto o que é descrito como síndrome do trato piramidal consiste, na verdade, das alterações motoras e reflexas que se estabelecem após lesões da cápsula interna e determinadas partes do córtex cerebral (BRODAL, 1979).

O trato piramidal parece ser o primeiro conjunto de fibras reconhecido como um trato específico do encéfalo. Foi descrito por Türck em 1851 como estendendo-se desde o córtex cerebral até a medula espinhal, e Türck também observou que pacientes portadores de hemiplegia espástica apresentavam frequentemente hemorragia na cápsula interna *post mortem* (TÜRCK, 1851). O trato piramidal se origina no giro pré-central no córtex frontal (a maior parte das fibras) e desce para a medula. Suas fibras são grossas e mielinizadas. Na medula espinhal elas estabelecem contato com neurônios motores periféricos; o trato está relacionado à mediação de movimentos voluntários, particularmente os movimentos mais finos (NATHAN; SMITH, 1955).

As fibras do trato corticoespinhal surgem como axônios das células piramidais, na quinta camada do córtex cerebral. Cerca de um terço das fibras se originam do córtex motor primário (área 4 de Brodmann), um terço da área motora secundária (área 6) e um terço do lobo parietal (áreas 3,1 e 2). Desse modo, dois terços das fibras se originam do giro pré-central e um terço do giro pós-central (estas últimas não controlam a atividade motora, mas influenciam as entradas sensoriais para o SNC). A estimulação elétrica de diferentes partes do giro pré-central produz movimentos das diferentes partes do lado oposto do corpo, segundo o conceito de somatotopia representado pelo homúnculo de Penfield. A região controladora da face fica situada inferiormente e a controladora do membro inferior fica na parte superior e medial do hemisfério cerebral. O homúnculo é uma imagem distorcida do corpo com suas partes tendo área proporcional à do córtex cerebral correspondente a seu controle (PARENT, 1996; SNELL, 2003).

As fibras descendentes convergem para a coroa radiada, passando em seguida pelo braço posterior da cápsula interna. Nesse ponto as fibras estão organizadas de modo que as mais próximas ao joelho da cápsula interna estão relacionadas ao membro superior, enquanto que as situadas mais posteriormente estão relacionadas ao membro inferior. O trato continua, a seguir, pelos três quintos mediais da base do pedúnculo cerebral no mesencéfalo. Aí as fibras relacionadas ao membro superior estão situadas medialmente, ao passo que as relacionadas à

perna ocupam posição lateral. Ao entrar na ponte, o trato é desagregado em diversos feixes pelas fibras pontocerebelares transversas. No bulbo estes feixes são reunidos, ao longo da borda anterior, para formar a dilatação conhecida como pirâmide. Na junção do bulbo com a medula espinhal a maioria das fibras cruza a linha média na decussação das pirâmides, entrando na coluna branca lateral da medula para formar o trato corticoespinhal lateral. As fibras remanescentes não cruzam na decussação, mas descem pela coluna branca anterior da medula espinhal como trato corticoespinhal anterior. Estas fibras eventualmente cruzam a linha média, terminando na coluna cinzenta anterior dos segmentos da medula espinhal, nas regiões cervical e torácica superior. O trato corticoespinhal lateral desce por toda a extensão da medula espinhal; suas fibras terminam na coluna cinzenta anterior de todos os segmentos medulares (PARENT, 1996; SNELL, 2003).

A maioria das fibras corticoespinhais faz sinapses com neurônios internunciais, que por sua vez fazem sinapses com neurônios motores alfa e com alguns neurônios motores gama. Apenas as fibras corticoespinhais mais calibrosas fazem sinapses diretas com os neurônios motores (SNELL, 2003).

Os tratos corticoespinhais não são as únicas vias para os movimentos voluntários. Eles formam a via que confere agilidade e velocidade aos movimentos voluntários, sendo usados portanto para a realização de movimentos rápidos dependentes de habilidade. Muitos dos movimentos voluntários básicos e simples são mediados pelos outros tratos descendentes (reticuloespinhal, tectoespinhal, rubroespinhal, vestibuloespinhal e olivoespinhal). O trato corticoespinhal tem ramos que emergem dos trechos iniciais de seu comprimento retornando ao córtex para inibir a atividade das regiões corticais adjacentes. Apresenta ainda ramos que se dirigem para os núcleos caudado e lentiforme, para os núcleos rubros, para os núcleos olivares e para a formação reticular. Estes ramos mantêm as regiões subcorticais informadas sobre a atividade motora cortical. Uma vez alertadas, essas regiões subcorticais podem reagir, enviando seus próprios impulsos nervosos para os neurônios motores alfa e gama, por outras vias descendentes (PARENT, 1996).

O arco reflexo medular segmentar, participante da atividade motora, é muito influenciado pelos centros encefálicos superiores. Estas influências são mediadas pelos tratos córtico, reticulo, tecto, rubro e vestibuloespinhais. Quando há uma perda súbita destas influências como acontece na fase aguda do AVE, os reflexos medulares segmentares ficam diminuídos. Quando esta fase desaparece

dentro de algumas semanas, os reflexos medulares segmentares voltam a surgir em geral com exarcebação e o tônus muscular é aumentado. Este fenômeno decorre da hiperatividade das fibras nervosas eferentes gama para os fusos musculares e resulta da liberação desses neurônios dos centros superiores. O estágio seguinte em geral é o da plegia em extensão com predomínio de aumento de tônus nos músculos extensores sobre o aumento de tônus nos músculos flexores (PEARSON; GORDON, 2003).

1.2.2.2 O movimento normal

O tônus muscular é o estado de contração parcial contínua de um músculo, e é dependente da integridade de um arco reflexo monossináptico. Os órgãos receptores são fusos musculares. O neurônio aferente entra na medula espinhal pela raiz posterior, fazendo sinapse com o neurônio eferente, ou neurônio motor inferior na ponta anterior da substância cinzenta da medula. O neurônio motor inferior inerva as fibras musculares, ao trafegar pelas raízes anteriores, nervos espinhais e nervos periféricos. O tônus muscular normal apresenta certa resiliência ou elasticidade e, quando o músculo é estirado passivamente pelo movimento de uma articulação, é sentido certo grau de resistência. O tônus muscular normal depende da integridade do arco reflexo monossináptico e do controle sobreposto a ele pelos impulsos recebidos por meio dos tratos descendentes, oriundos dos níveis supraespinhais. Os fusos musculares são excitatórios para o tônus muscular ao passo que os receptores neurotendinosos são inibitórios (SNELL, 2003).

Os quase ilimitados tipos de movimentos que animais e o ser humano são capazes de executar podem ser subdivididos de acordo com vários critérios em diversas categorias. Do ponto de vista de controle central pode ser de utilidade a distinção mais extensa entre desempenhos “mais automáticos” e “menos automáticos” (PHILLIPS; PORTER, 1977). Em um extremo desta escala estariam os movimentos automáticos mínimos. Entre estes se encontram os chamados movimentos de habilidade, dependentes de processos de aprendizagem. Presumivelmente tais movimentos estão baseados em “programas centrais”, isto é, circuitos neuronais mais ou menos estabilizados se formam durante a vida. Em contraste, “movimentos mais automáticos” (como movimentos respiratórios, por exemplo) dependem basicamente de arcos reflexos pré-formados de complexidade variável. Sob circunstâncias naturais há uma incessante cooperação e influência

recíproca entre as diversas categorias de movimentos. Um exemplo disto pode ser observado nos movimentos da marcha. Parece que a locomoção é essencialmente gerada por mecanismos medulares intrínsecos responsáveis pela produção de movimentos rítmicos nas pernas. Além disso a marcha é normalmente sujeita a um controle intrincado de regiões superiores do SNC (BRODAL, 1979).

1.2.3 A junção mioneural

A célula pré-sináptica tipicamente produz um potencial de ação de amplitude de 110mV, que resulta na liberação de transmissor e na geração de contração muscular. O potencial de ação é produzido por influxo de sódio e efluxo de potássio dependentes de voltagem. Katz e Miledi, 1967 observaram que quando os canais de sódio dependentes de voltagem eram bloqueados pela aplicação de tetrodotoxina, potenciais de ação pré-sinápticos sucessivos tornavam-se progressivamente menores, por causa do bloqueio progressivo dos canais de sódio durante o início do efeito da tetrodotoxina. O potencial pós-sináptico é reduzido de maneira semelhante. Quando o bloqueio dos canais de sódio se torna tão profundo que reduz a amplitude da descarga pré-sináptica abaixo de 40mV, o potencial sináptico também desaparece. Assim a liberação de transmissor (medida pelo tamanho do potencial de ação pós-sináptico) apresenta uma grande dependência da despolarização pré-sináptica (KANDEL et al., 2000).

Por muito tempo houve dúvidas sobre como a despolarização da membrana causa liberação do transmissor. Foram levantadas possibilidades de que haveria associação com o influxo de sódio ou com o efluxo de potássio, mas estas hipóteses não se comprovaram. Del Castillo e Katz haviam observado que o aumento da concentração extracelular de cálcio intensificava a liberação de transmissor; a diminuição da concentração extracelular de cálcio reduzia, e até bloqueava, a transmissão sináptica. Entretanto, já que a liberação de transmissor é um processo intracelular, esses achados implicavam na necessidade de cálcio entrar na célula para influenciar a liberação de transmissor (DEL CASTILLO; KATZ, 1954).

Um trabalho anterior no axônio gigante de lula havia identificado uma classe de canais de cálcio ativados por voltagem. Pelo fato de haver uma grande força eletroquímica que direciona o cálcio para dentro da célula, a concentração

extracelular de cálcio é em geral quatro ordens de magnitude (10^4) maior que a concentração intracelular. A abertura de canais de cálcio ativados por voltagem resultaria em grande influxo de cálcio. Esses canais de cálcio no entanto encontram-se dispersos ao longo do axônio principal (KATZ; MILEDI, 1967a). Katz e Mideli propuseram que os canais de cálcio poderiam ser bem mais abundantes em terminais pré-sinápticos, e que o cálcio poderia servir a duas funções: como carregador de carga despolarizante durante o potencial de ação (como o sódio), e como um sinalizador especial, que transmite informação sobre alterações no potencial de membrana para a maquinaria intracelular responsável pela liberação do transmissor (KATZ; MILEDI, 1967b).

Evidência direta da presença de corrente de cálcio ativada por voltagem no terminal pré-sináptico foi fornecida por Llinás et al, 1981. Usando um microelétrodo de fixação de voltagem, ele despolarizou o terminal enquanto bloqueava os canais de sódio e potássio ativados por voltagem com tetrodotoxina e tetrametilamônio, respectivamente. Ele observou que despolarizações graduais ativaram uma corrente gradual de cálcio para dentro, que por sua vez resultou na liberação gradual do transmissor.

Até mesmo no terminal axônico as correntes de cálcio são pequenas e normalmente mascaradas pelas correntes de sódio e potássio, que são dez a vinte vezes maiores. Entretanto na região da zona ativa (o local de liberação do transmissor) o influxo de cálcio é dez vezes maior do que em qualquer outro local do terminal. Essa localização é consistente com a distribuição de partículas intramembranas observadas em micrografias eletrônicas de criofatura e que, acredita-se, representem canais de cálcio (LLINÁS; HEUSER, 1977).

A ativação de canais de cálcio gera corrente deste íon no terminal pré-sináptico. O neurotransmissor Ach é liberado em unidades quânticas. A taxa de liberação quântica aumenta em 100 mil vezes quando o cálcio entra no terminal pré-sináptico em consequência de um potencial de ação, causando a liberação aproximada de 150 quanta de Ach em um ou dois milissegundos (LLINÁS, 1982).

A Ach é armazenada e liberada por vesículas sinápticas através do mecanismo de exocitose. A fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática durante a exocitose aumenta a área de superfície da membrana plasmática. Em certos tipos celulares favoráveis, esse aumento de área pode ser detectado por medidas elétricas como aumentos na capacitância da membrana,

fornecendo suporte adicional à exocitose (KELLY, 1993). A capacidade da membrana é proporcional à sua área de superfície. Vesículas individuais grandes e densas tem tamanho suficiente para permitir medidas de aumento na capacitância associada com fusão de uma única vesícula. A liberação de transmissor é acompanhada por aumentos graduais na capacitância, que por sua vez são seguidos, um pouco depois, por diminuições graduais, que provavelmente refletem a recuperação e reciclagem do excesso de membrana. Aumentos da capacitância podem ser detectados em sinapses rápidas após um aumento de cálcio em razão da fusão de um grande número de pequenas vesículas sinápticas (KANDEL, 2000).

Como exatamente ocorre a fusão da membrana da vesícula sináptica com a plasmática e o papel que o cálcio desempenha catalisando essa reação vem sendo intensamente estudado. Estudos morfológicos de mastócitos usando congelamento rápido sugerem que a exocitose depende da formação temporária de um poro de fusão que atravessa as membranas vesicular e plasmática. Como a liberação do transmissor é muito rápida, a fusão deve ocorrer em uma fração de milissegundo. Assim, as proteínas que fundem as vesículas sinápticas à membrana plasmática provavelmente são pré-agrupadas em um poro de fusão que conecta as membranas vesicular e plasmática antes que a fusão ocorra (MONCK; FERNANDEZ, 1992). Após a liberação de seu conteúdo as vesículas sinápticas são recicladas (KELLY, 1993).

Várias proteínas foram identificadas e supõe-se que estejam envolvidas em (1) conter as vesículas, prevenindo sua mobilização acidental; (2) direcionar as vesículas livres para a zona ativa, (3) atracar vesículas direcionadas à zona ativa preparando-as para a fusão; (4) permitir a fusão e exocitose, e (5) recuperar a membrana fundida por endocitose (VON GERSDORFF; MATHEWS, 1994). Um esquema simplificado desse mecanismo está ilustrado na Figura 4.

Considerando as proteínas envolvidas na contenção e mobilização, as vesículas fora da zona ativa funcionam como um depósito de reserva da Ach. Elas não se movem livremente; na verdade são contidas ou ancoradas a uma rede de filamentos citoesqueléticos pelas sinapsinas, uma família de quatro proteínas (Ia, Ib, IIa e IIb). As sinapsinas Ia e Ib, as mais estudadas, são substratos tanto para a proteína cinase dependente de AMPc quanto para a cinase dependente de Ca^{+2} /calmodulina. Quando a sinapsina I não está fosforilada ela imobiliza as vesículas por ligá-las a filamentos de actina e outros componentes do citoesqueleto.

Quando o terminal nervoso é despolarizado e o cálcio entra, há fosforilação da sinapsina I, com liberação das vesículas, permitindo que elas se movam para a zona ativa (SCHELLER, 1995).

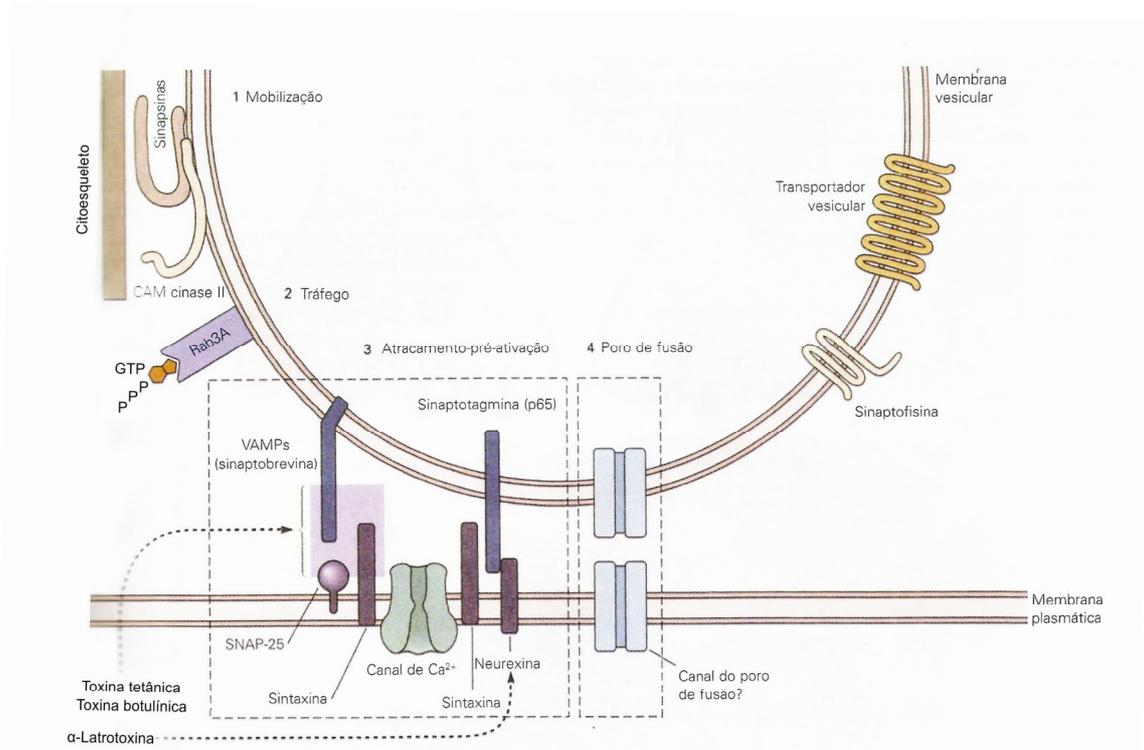


Figura 4 – Proteínas da vesícula sináptica e alguns de seus receptores e funções. Há compartimentos separados para (1) armazenamento (onde as vesículas são presas ao citoesqueleto), (2) tráfego e direcionamento de vesículas para as zonas ativas, (3) o atracamento das vesículas às zonas ativas e sua pré-ativação para liberação, e (4) liberação. Adaptado de KANDEL et al., 2000.

O direcionamento das vesículas para os locais de atracamento para liberação podem ser efetuados por Rab3A e Rab3C, dois membros de uma classe de pequenas proteínas, relacionadas à superfamília do proto-oncogene *ras*, que ligam GTP e o hidrolisam a GDP e fosfato inorgânico. Essas proteínas Rab ligam-se às vesículas sinápticas por um grupamento hidrocarboneto hidrofóbico que é covalentemente ligado ao carboxiterminal da proteína Rab. A hidrólise do GTP ligado à Rab pode ser importante para o direcionamento eficiente das vesículas aos seus locais de atracamento apropriados. Durante a excitose as proteínas Rab são liberadas das vesículas sinápticas para o citoplasma (GEPPERT; SUDHOF, 1998).

Em seguida ocorre um arranjo complexo de interações entre proteínas da membrana da vesícula sináptica e proteínas da membrana pré-sináptica. Acredita-se que tais interações completem o atracamento das vesículas e preparem-nas para

passar pela fusão em resposta ao influxo de cálcio (VON GERSDORFF; MATHEWS, 1994).

Uma hipótese importante sobre o atracamento das membranas vesiculares e preparação para exocitose foi proposta por Scheller em 1995. De acordo com essa teoria, proteínas integrais específicas da membrana vesicular (SNARES-vesiculares ou v-SNARES) ligam-se a receptores protéicos específicos na membrana-alvo (t-SNARE). No tecido nervoso, duas t-SNARES foram identificadas: a sintaxina, uma proteína integral da membrana do terminal nervoso, e SNAP-25, uma proteína periférica da membrana, de massa 25kDa. Na vesícula sináptica a proteína integral de membrana VAMP (ou sinaptobrevina) foi identificada como v-SNARE.

A importância das proteínas SNARES na transmissão sináptica é enfatizada pela descoberta de que todas elas são alvos de diversas neurotoxinas clostridiais. Essas toxinas agem inibindo a transmissão sináptica. A toxina tetânica, por exemplo, é uma endoprotease de zinco que cliva especificamente a VAMP. Outras três endoproteases de zinco, as toxinas botulínicas A, B e C, clivam especificamente a SNAP-25, a VAMP e a sintaxina, respectivamente (WEBER et al., 1998).

Estudos de reconstituição de proteínas purificadas em vesículas lipídicas indicam que VAMP, sintaxina e SNAP-25 podem formar uma unidade funcional mínima que medeia a fusão da membrana e o complexo ternário formado por elas é extraordinariamente estável. Para ocorrer reciclagem vesicular eficiente este complexo deve ser desagrupado pela ligação de duas proteínas citoplasmáticas solúveis: a proteína de fusão sensível à N-etilmaleimida (NSF) e a proteína de adesão NSF solúvel (SNAP – essa proteína não está relacionada à SNAP-25; os nomes semelhantes são coincidentes). As v-SNARES e as t-SNARES servem como receptores para SNAP (daí seus nomes, receptores de SNAP), que então liga NSF. A NSF é uma ATPase, que utiliza a energia liberada pela hidrólise de ATP para desmanchar o grupamento SNARE (SÖLLNER et al., 1993).

1.2.4 Estrutura da Tb

Existem até o momento sete sorotipos de Tb, designados de A a G, cada um com perfil antigênico e ações bioquímicas diferentes. Entretanto, todos tem efeito

farmacológico similar. Todas as toxinas se ligam e entram dentro dos terminais colinérgicos periféricos causando um bloqueio sustentado da liberação de Ach na junção neuromuscular e nos nervos autonômicos colinérgicos com subsequente paralisia flácida e sintomas autonômicos. No casos graves de botulismo, a paralisia pode se estender aos músculos respiratórios causando insuficiência dos mesmos. A Tb normalmente não cruza a barreira hematoencefálica (ROSSETTO; MONTECUCCO, 2003).

A Tb é produzida sob condições anaeróbias em uma variedade de substratos orgânicos e é geralmente introduzida no organismo através de alimentos contaminados; de forma menos frequente a intoxicação pode ser seguida pela germinação de esporos clostridiais no intestino de recém-nascidos ou em ferimentos (HATHEWAY, 1995). A Figura 5 mostra a estrutura básica da Tb.

As neurotoxinas botulínicas são proteínas com estruturas moleculares semelhantes entre si, bem como pesos moleculares parecidos entre 140-170kDa. Algumas partes da molécula são altamente conservadas e estão presentes em todas as formas de Tb sendo componentes essenciais da molécula; outras partes são mais variáveis. Nas bactérias, os genes que codificam a Tb estão em geral contidos em elementos genéticos móveis como os plasmídeos, cuja aquisição converte uma cepa não-toxígena em toxígena (SCHIAVO; MONTECUCCO, 1995). Usualmente, uma bactéria abriga um gene da toxina, mas múltiplos genes da toxina podem ocorrer. Os genes da Tb não contém uma sequência de sinal de secreção e as neurotoxinas protéicas só escapam do organismo quando ele morre (POPOFF; MARVAUD, 1999).

As neurotoxinas escapam como cadeias polipeptídicas únicas de 150kDa que são apenas fracamente tóxicas. Mais tarde elas são ativadas através de clivagem proteolítica específica na ligação contendo uma ponte dissulfeto altamente estável. Isto resulta em uma molécula de cadeia dupla muito mais potente. Existe uma cadeia pesada com peso molecular 100kDa, que é responsável por levar a molécula da toxina ao seu alvo, um tipo de “dispositivo de entrega”. A cadeia leve, com peso molecular de 50kDa, é a porção tóxica da molécula (DAS GUPTA, 1994).

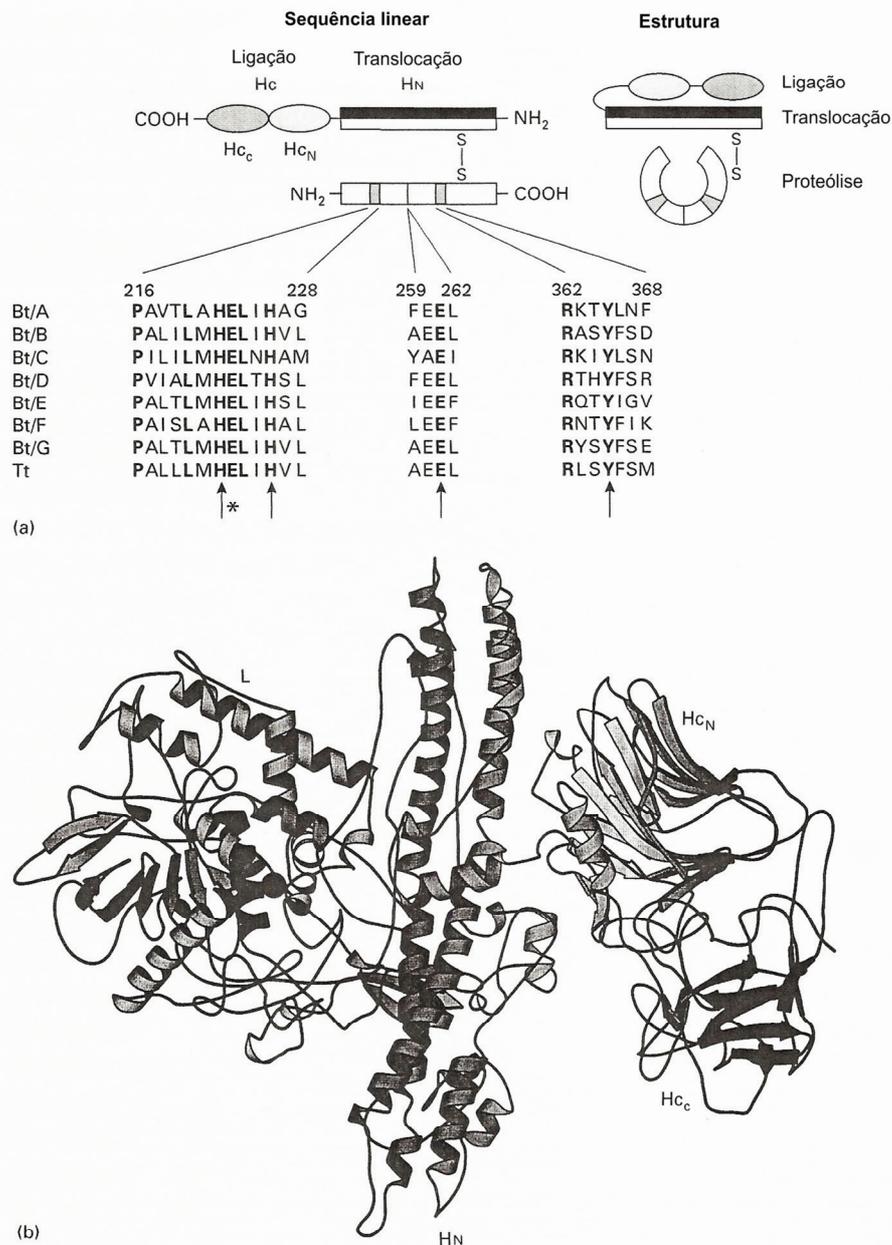


Figura 5 – Estrutura dos domínios funcionais das neurotoxinas clostridiais botulínicas. (a) Estrutura da dupla cadeia ativa da Tb mostrando a cadeia pesada (H) e a cadeia leve (L) ligadas por uma única ponte dissulfeto (S-S). (b) Estrutura cristalográfica da TbA. Adaptado de ROSSETTO & MONTECUCCO, 2003.

As cadeias são primariamente ligadas através da ponte dissulfeto e também interagem através de associações não-covalentes. A ponte dissulfeto é essencial para neurotoxicidade, e uma vez no citosol do neurônio é reduzida para ativar o efeito tóxico final da Tb, através da conversão da cadeia leve em uma enzima proteolítica que é liberada (DAS GUPTA, 1994).

1.2.5 Mecanismo de ação da Tb

1.2.5.1 Ligação

Do sítio de produção ou adsorção (intestino, ferimentos ou injeções), Tb se difunde nos fluidos corporais em direção à membrana pré-sináptica dos terminais colinérgicos periféricos onde se liga de forma muito específica. A cadeia pesada da toxina é responsável por sua elevada seletividade ao alvo. Ela se liga de forma seletiva e irreversível a um pequeno grupo de aceptores moleculares de alta afinidade na membrana pré-sináptica (SHONE et al., 1985). O domínio de ligação (Hc) ao receptor ativado fica na porção carboxi-terminal da cadeia pesada (KOZAKI et al., 1987).

O domínio Hc tem papel essencial na especificidade marcante da Tb por terminais colinérgicos, ou seja pela ligação neuroespecífica (LALLI et al., 1999). Outras regiões da molécula também podem contribuir. O domínio de ligação é subdividido em duas partes chamadas subdomínios, um N-terminal e um C-terminal. O primeiro é altamente conservado entre os diferentes subtipos de Tb, sugerindo uma estrutura tridimensional similar para cada subtipo. Por outro lado, a sequência C-terminal do Hc é pouco conservada (LACY; STEVENS, 1999). A contribuição relativa desses dois subdomínios para a neuroespecificidade da ligação ainda não é clara. Há evidências de que a porção C-terminal tem um papel mais importante na ligação específica da toxina aos neurônios colinérgicos, enquanto a porção N-terminal é importante para o subsequente processamento da toxina no neurônio e seu transporte axonal (HALPERN; LOFTUS, 1993).

1.2.5.2 Receptores da membrana

Estudos usando toxinas com radionuclídeos mostraram centenas por μm^2 de sítios de ligação para TbA na junção neuromuscular de ratos. Eles são formados por poligangliosídeos associados com proteínas ainda não conhecidas da membrana pré-sináptica (BLACK & DOLLY, 1986). A presença de vários subdomínios de ligação protéicos no domínio Hc da Tb sugere que a Tb se liga forte e especificamente à membrana pré-sináptica por causa de múltiplas interações com

os sítios de ligação ainda não completamente esclarecidas (LACY; STEVENS, 1999).

A identificação dos receptores para cada tipo de Tb será um grande avanço e provavelmente vai ajudar a melhorar os protocolos terapêuticos (JANKOVIC; HALLETT, 1994). Pode explicar porque existem alguns raros pacientes que não tem resposta ao tratamento com TbA desde a primeira aplicação. Alguns podem possuir anticorpos anti-TbA após imunização em um episódio subclínico de botulismo, mas isso pode não explicar todos os casos. Uma variação na estrutura ou organização do receptor pré-sináptico de TbA pode ser uma explicação alternativa (ROSSETTO; MONTECUCCO, 2003).

1.2.5.3 Internalização

Uma vez ligada aos receptores da superfície pré-sináptica, a neurotoxina é internalizada ativamente no terminal nervoso através de um processo dependente de temperatura e energia. Isto se assemelha a uma endocitose mediada por receptor com o complexo toxina-aceptor se tornando encapsulado por endossomos que migram no citosol (NIEMANN, 1991). Existe uma relação próxima entre o estímulo nervoso e a contração muscular com a endocitose no terminal nervoso. Foi observado que a estimulação nervosa facilita a intoxicação por Tb, e estudos clínicos vem tentando avaliar o efeito da toxina sob estimulação elétrica (CREMONA; DI CAMILLI, 1997).

1.2.5.4 Translocação

Antes de poder agir, a toxina deve penetrar na barreira hidrofóbica da membrana vesicular e escapar para o citosol (BLASI et al., 1993). Uma bomba de prótons na membrana vesicular acidifica ativamente o conteúdo da vesícula. O pH baixo altera a forma da toxina e expõe fragmentos hidrofóbicos. Por sua vez, isso conduz a combinação de cadeias leves e pesadas através da porção hidrocarbonada da bicamada lipídica da membrana, formando canais iônicos de baixa condutância e ajudando a Tb a passar para o citosol. A cadeia pesada (porção N-terminal) é a principal responsável por esta ação (HOCH et al., 1985; SIMPSON et al., 1994).

1.2.5.5 Atividade tóxica

A cadeia leve é a porção tóxica da neurotoxina botulínica (DE PAIVA; DOLLY, 1990). Quando a subunidade leve é injetada diretamente nas células ela bloqueia a exocitose cálcio-mediada. Este efeito não é específico para os neurônios colinérgicos (onde causa o bloqueio da liberação de Ach). Quando a subunidade leve é injetada em neurônios glutamatérgicos ela também inibe, por um momento, a liberação de glutamato. A principal razão para a toxina ser tão específica em sua forma natural de duas cadeias é que a cadeia pesada se liga seletivamente aos neurônios colinérgicos e assim direciona a cadeia leve de forma precisa e seletiva (ROSSETTO; MONTECUCCO, 2003).

Em geral um potencial de ação que alcança a terminação nervosa dispara o influxo de cálcio que por sua vez estimula a liberação por exocitose das vesículas contendo Ach da zona ativa do plasmalema. A toxina seletivamente liga proteínas essenciais ao sistema que medeia a fusão das vesículas sinápticas com a superfície externa da membrana celular impedindo que a exocitose aconteça (DE PAIVA; DOLLY, 1990). (Figura 6).

1.2.5.6 Mecanismo de exocitose

Exocitose é um processo ativo de expulsão de conteúdo celular específico para fora da própria célula, neste caso da Ach contida nas vesículas dos terminais nervosos colinérgicos. Os mecanismos moleculares que regulam a exocitose vem sendo altamente conservados através da evolução e ocorrem em todos os níveis da via secretória (SUTTON et al., 1998). As três proteínas, VAMP, SNAP-25 e sintaxina, ligam-se juntas como parte do complexo protéico SNARE, que traz a vesícula para perto do alvo na membrana e ajuda a vesícula a se fundir com a membrana. As proteínas SNARE formam o núcleo da maquinaria associada à neuroexocitose (SUTTON et al., 1998; CHEN et al., 1999).

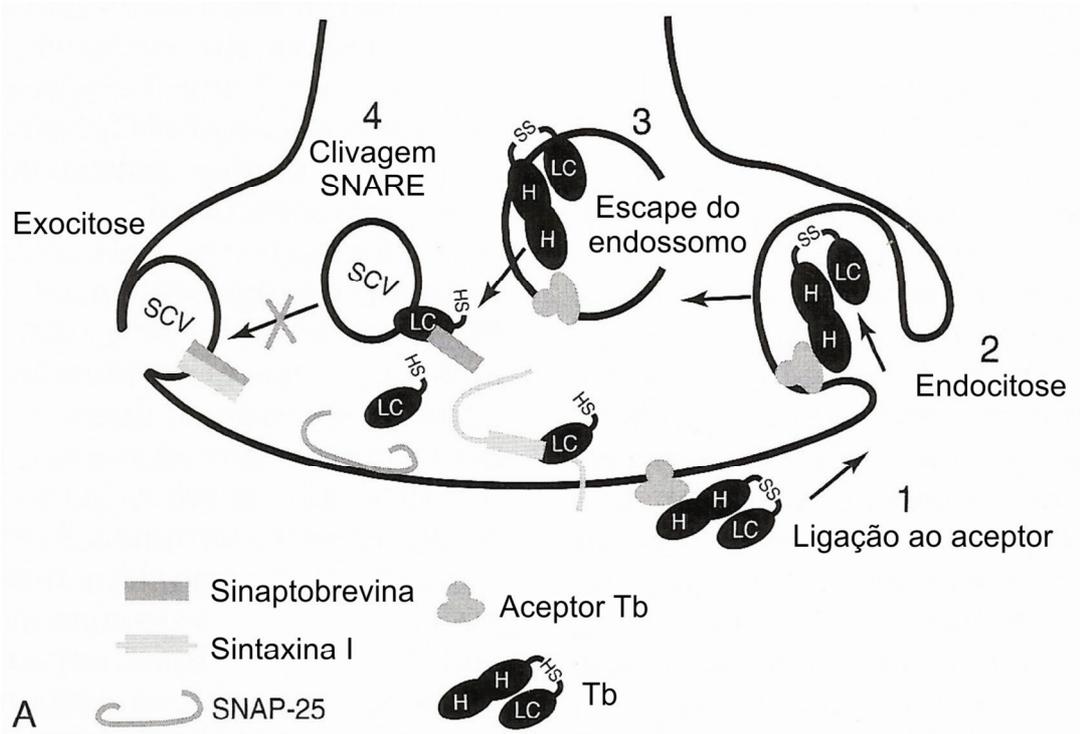


Figura 6 – Esquema do sofisticado mecanismo de ação tóxica (neuroparalítica) da Tb, com os múltiplos passos envolvidos na inibição da liberação do neurotransmissor pela Tb. (H) cadeia pesada; (LC) cadeia leve; (SCV) vesícula do neurotransmissor. Adaptado de DOLLY et al., 2009.

1.2.5.7 Ação da cadeia leve da Tb

As cadeias leves das Tbs são proteases marcadamente específicas que reconhecem e clivam apenas as três proteínas com complexo SNARE. TbB, TbD, TbF e TbG clivam a VAMP, cada uma em um diferente sítio. TbA e TbE clivam a SNAP-25 cada uma em um sítio específico, enquanto a TbC cliva tanto a sintaxina quanto a SNAP-25 (BLASI et al., 1993). A toxina tetânica e a TbB clivam a VAMP no mesmo sítio de ligação, e embora elas causem os sintomas “opostos” do tétano e do botulismo respectivamente, foi demonstrado de modo conclusivo que os diferentes sintomas das duas doenças derivam de diferentes sítios de intoxicação mais do que de um mecanismo de ação molecular diferente (SCHIAVO et al., 1992).

1.2.6 Estrutura ligante e atividade

1.2.6.1 Tb como uma enzima

Enzimas são catalisadores biológicos de reações químicas, que facilitam estas reações sem serem destruídas. Em teoria, mesmo uma única molécula da cadeia leve da Tb no terminal nervoso poderia levar à destruição ou inativação de todas as moléculas do seu alvo protéico no terminal, uma de cada vez (ROSSETTO; MONTECUCCO, 2003).

O domínio de 50kDa N-terminal (cadeia leve) age como uma metaloprotease, que é uma enzima com um componente metálico que quebra proteínas. Ela se liga ao domínio adjacente na cadeia pesada, que por sua vez se liga ao domínio de ligação ao receptor. Existe pouca interação proteína-proteína entre a metaloprotease e as outras partes da molécula (SCHIAVO et al., 1995).

No centro de uma fenda no sítio ativo da metaloprotease existe um átomo de zinco coordenado via dois resíduos de histidina e um resíduo glutâmico. Este último resíduo é particularmente importante porque ele direciona a molécula de água que realmente promove a reação hidrolítica da proteólise. Sua mutação leva a uma completa inativação dessas neurotoxinas (LI et al., 2000). O sítio ativo da cadeia leve reveste a cadeia pesada da toxina não-reduzida, contribuindo para a ausência de atividade proteolítica da mesma, e se torna acessível para a proteína-alvo após redução da ponte dissulfeto intercadeias (SCHIAVO et al., 1992).

A atividade proteolítica da Tb é zinco-dependente e quelantes de metais pesados como a orto-fenantrolina, que remove o zinco, gera apo-neurotoxinas inativas. Apo-neurotoxinas podem readquirir seu átomo de metal no sítio ativo após serem incubadas em tampões contendo zinco (SCHIAVO et al., 1995). As propriedades estruturais e bioquímicas das cadeias leves da Tb as definem com um grupo distinto de metaloproteases, de origem evolucionária desconhecida. Elas não foram encontradas em nenhuma das outras famílias conhecidas dessas enzimas (ROSSETTO; MONTECUCCO, 2003).

1.2.6.2 Proteínas SNARE

Uma vez que as proteínas SNARE se ligam agrupadas no complexo SNARE, elas são resistentes à ação proteolítica da Tb (HAYASHI et al., 1994), como era de se esperar já que as proteases só atacam sítios expostos. A base molecular da especificidade da Tb pelas três proteínas SNARE é apenas parcialmente

conhecida. As sequências que determinam os sítios de clivagem em cada proteína não apresentam o mesmo padrão, o que poderia responder pela especificidade. Entretanto, um conjunto de nove resíduos de aminoácidos pode estar envolvido (ROSSETTO et al., 1994; VAIDYANATHAN et al., 1999). Ele é caracterizado por três resíduos carboxilados que se alternam com resíduos hidrofóbicos e hidrofílicos. Existem duas cópias desse conjunto na VAMP e na syntaxina e quatro cópias na SNAP-25. As diferentes toxinas interagem com esse conjunto de resíduos de diferentes modos (ROSSETTO et al., 2001).

Existem várias isoformas conhecidas das três proteínas SNARE. Isoformas SNARE diferentes coexistem dentro da mesma célula (BOCK; SCHELLER, 1999), mas algumas delas são susceptíveis à proteólise pela Tb. Outras proteínas SNARE são resistentes à Tb por causa de mutações no sítio de clivagem e/ou em regiões associadas à ligação da neurotoxina. Isso pode contribuir para a resistência à Tb em pacientes que nunca foram expostos previamente à toxina (SCHIAVO et al., 2000).

1.2.6.3 Neurotoxicidade da Tb

Injeção de Tb no músculo estriado de mamíferos causa diversas alterações histológicas. O primeiro sinal patológico é que as vesículas sinápticas se acumulam na face citosólica da membrana plasmática (NEALE et al., 1999). Isto é consequência imediata da clivagem proteolítica das proteínas SNARE, fazendo com que as vesículas sinápticas não sejam mais capazes de se fundir e descarregar seu neurotransmissor a contento. A partir daí elas se aglomeram em contato direto com a membrana plasmática (BORODIC et al., 1994).

O nervo permanece em contato anatômico com o músculo e não existe perda aparente de axônios motores. As placas motoras aumentam, provavelmente pela liberação de fatores de crescimento pelos músculos. Brotamentos em direção ao músculo se desenvolvem a partir da placa motora em si, da porção terminal do axônio e dos nodos de Ranvier adjacentes (DE PAIVA et al., 1999). O número de placas motoras em uma única fibra muscular aumenta, assim como o número de fibras inervadas por um único axônio motor. Além disso, fibras musculares isoladas podem vir a ser inervadas por mais de um axônio motor. Receptores de Ach e de

acetilcolinesterase se espalham da junção neuromuscular para outras regiões da membrana plasmática muscular (BORODIC et al., 1994; DE PAIVA et al., 1999).

Após o brotamento axonal da junção nervo-músculo funcional, o músculo eventualmente readquire seu tamanho normal. Em uma segunda fase, os brotamentos previamente formados podem se degenerar e a placa motora terminal original readquire todas as suas funções com concentração normal de receptores de Ach e de acetilcolinesterase exclusivamente na junção. Os aspectos moleculares desse processo complexo ainda não são completamente conhecidos (ROSSETTO; MONTECUCCO, 2003).

O exame morfológico de sinapses intoxicadas *in vivo* e *in vitro* com Tb não revela maiores alterações estruturais. As sinapses não estão inflamadas; as mitocôndrias e as vesículas sinápticas estão bem preservadas em termos de número, tamanho e distribuição dentro do terminal nervoso (OSEN SAND et al., 1996). A única alteração efetiva é o aumento do número de vesículas sinápticas próximo à face citosólica da membrana pré-sináptica (NEALE et al., 1999).

1.2.7 TbA

A família de bactérias que pertencem ao gênero *Clostridia* forma um grupo de bacilos gram-positivos, anaeróbios e ubíquos. Muitos dos microorganismos desse grupo são prejudiciais à saúde do homem e podem causar doenças fatais produzindo toxinas neurais e/ou destruição de tecidos. Um exemplo de espécie clostridial que causa necrose tecidual é o *Clostridium perfringens*. Espécies produtoras de neurotoxinas são os *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*. Alimentos contaminados e ferimentos infectados com o *Clostridium botulinum* causam o botulismo, uma doença sistêmica potencialmente fatal caracterizada por sintomas gastrintestinais e no sistema nervoso (inclusive o autonômico) e paralisia muscular.

Existem sete cepas do *Clostridium botulinum*. Cada uma produz um tipo sorológico distinto de toxina. Os diferentes subtipos de Tb derivam seus nomes das sete primeiras letras do alfabeto inglês, A, B, C, D, E, F e G. Os sorotipos de Tb diferem entre si por sua atividade biológica, particularmente o grau de bloqueio neuromuscular que elas produzem e a duração desse efeito (BAKHEIT, 2007). TbA é o mais potente sorotipo e o de maior duração de ação. É o sorotipo de Tb mais

utilizado na prática clínica em todo o mundo até o momento. Há sugestão de que os sorotipos B, C e F são também efetivos no tratamento da distonia e podem ser úteis no controle da espasticidade muscular, entretanto com ação mais fraca e mais curta quando comparados com a TbA.

Os efeitos da TbA na transmissão neuromuscular são clinicamente evidentes dentro de poucos dias após a injeção na maioria dos casos. Achados histológicos de atrofia muscular pós-desnervação são vistos após duas semanas e são máximos por volta da quarta ou quinta semana após aplicação. A recuperação do terminal nervoso inicia de forma precoce após a injeção e aumenta progressivamente. Na maioria dos pacientes a transmissão neuromuscular é restaurada ao fim do terceiro ou quarto mês após aplicação e as fibras musculares afetadas voltam a ter estrutura normal em 10 a 36 semanas (JUZANS et al., 1996).

1.2.7.1 Preparações de Tb

TbA vem sendo utilizada na prática clínica desde os anos 80 e mais recentemente TbB também foi introduzida. Os demais sorotipos não estão ainda disponíveis comercialmente. No momento, cinco apresentações de TbA estão disponíveis para uso clínico. Dois desses produtos, Botox[®] (Allergan Inc, Irvine, California, EUA) e Dysport[®] (Ipsen Ltd, Slough, Berkshire, UK) são licenciados para indicações neurológicas na maior parte dos países. Uma preparação chinesa da TbA (Instituto Biológico da China Lanzhou) também vem sendo usada no Oriente desde a década de 90. Outra preparação oriental, coreana, também está disponível com a denominação Botulift[®] (Medytox, Inc., Chungcheonbuk-do, Coréia do Sul). A mais recente TbA disponível para uso clínico foi Xeomin[®] (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Alemanha).

TbA (exceto Xeomin[®]) é produzida como um complexo toxina-hemaglutinina na forma de pó e é dissolvida em solução de cloreto de sódio a 0,9%. O pó se dissolve prontamente e não é necessário agitar o frasco. Um frasco do Botox[®] contém 100 unidades da toxina, enquanto um frasco do Dysport[®] contém 500 unidades. Os fabricantes da toxina em geral recomendam que a droga seja descartada se não for utilizada em até quatro horas após a reconstituição. Isto vem se mostrando um desperdício desnecessário. Há evidência de que a solução reconstituída do Botox[®] ainda é potente após 12 horas armazenada em refrigerador

(GARTLAN; HOFFMANN, 1993). Um estudo posterior mostrou que quando a toxina é armazenada em refrigerador ela retém sua potência por mais de duas semanas (SLOOP et al., 1997). Quando um efeito paralisante imediato é necessário, a TbA pode ser dissolvida em lidocaína ao invés de solução salina normal, como foi observado em um estudo para seu uso cosmético (GASSNER; SHERRIS, 2000).

A TbA chinesa é comercializada no Brasil com o nome de Prosigne[®] e tem sua apresentação na forma de pó seco congelado que é dissolvido em 1ml de solução salina normal antes do uso, com 100 unidades por ampola. A comparação entre a TbA chinesa e o Botox[®] sugere que a toxina chinesa é menos potente (TANG; WAN, 2000). A coreana Botulift[®] é um pó líofilo injetável comercializada no Brasil com a especificação de 100UI.

Xeomin[®] se apresenta na forma de pó para diluição com salina normal e tem atividade biológica de 100 unidades por amostra. O produto é livre de complexos protéicos e se alega que ele tem menos potencial para formação de anticorpos neutralizantes da Tb. Estudos preliminares sugerem que o Xeomin[®] tem eficácia clínica similar à do Botox[®] (BENECKE et al., 2005; ROGGENKAMPER et al., 2006).

1.2.7.2 Equivalência terapêutica das preparações de TbA

A maior parte dos estudos que avalia as diferenças de potência entre produtos da TbA compara o Botox[®] com o Dysport[®]. A observação mais importante desses estudos é que as mesmas quantidades (ou seja, unidade por unidade) desses dois produtos não tem a mesma potência clínica. A mesma dose dessas duas drogas não são equivalentes terapêuticos. Por isso é razoável sugerir que se o tratamento é iniciado com um produto, o mesmo produto deve ser utilizado nas aplicações subsequentes. Esta estratégia reduz o risco de usar dose excessiva inadvertidamente ou a administração não-intencional de dose subterapêutica.

A diferença na equivalência terapêutica entre Botox[®] e Dysport[®] tem sido atribuída aos diferentes métodos usados para quantificar a atividade da toxina. A atividade biológica da Tb é aferida com um teste DL50 (SCOTT et al., 1973), ou seja a dose que é esperada para matar uma ninhada de fêmeas de ratos Swiss-Webster (onde cada rato pesa de 18 a 20g) quando a droga é administrada na cavidade abdominal. O teste utilizado para aferir a potência do Dysport[®] utiliza um tampão

gelatinoso de fosfato que estabiliza baixas concentrações da toxina. Em contraste, o teste utilizado para o Botox[®] não utiliza uma proteína carreadora. Acredita-se que esta diferença no processo de fabricação é responsável pela diferença de potência entre os dois produtos. Quando a potência de dois frascos de lotes diferentes de Botox[®] cada um contendo 100 unidades foi analisada com o método do tampão gelatinoso de fosfato foram encontradas as potências de 270 a 360 DL50 unidades/frasco. Este valor é bem semelhante à proporção de potência Dysport:Botox de 3:1 descrita pela maioria dos clínicos que utilizam os dois produtos (DURIF, 1995; MARION et al., 1995; NUBGENS; ROGGENKAMPER, 1997; RANOUX et al., 2002).

1.2.7.3 Comparação entre TbA e TbB

TbA e TbB inibem a liberação de Ach na junção neuromuscular interferindo em diferentes proteínas que regulam a exocitose no terminal nervoso. Apesar disso, seu efeito clínico é similar. Elas causam “denervação química” do músculo impedindo a transmissão do impulso do nervo para a junção neuromuscular. O grau de denervação muscular (medido pela redução do potencial de ação muscular composto) e a ação local da toxina foram semelhantes quando Botox[®] e Neurobloc[®] foram injetados na mesma proporção de dose unidade a unidade (ELEOPRA et al., 2004). Entretanto, Botox[®] parece ter uma duração maior de ação. Em estudo comparando as duas formas de Tb para rugas faciais, o efeito da TbA durou pelo menos 16 semanas comparado com somente 6 a 8 semanas para TbB (LOWE et al., 2002). A TbB (Neurobloc[®]) está disponível em uma solução contendo 5000 unidades/ml. A apresentação é estável na temperatura de 2-25°C.

1.2.7.4 Duração e magnitude do efeito da TbA

O valor terapêutico da TbA para espasticidade é atribuído principalmente ao seu efeito paralisante muscular. A toxina induz paralisia muscular em poucos dias após a injeção, mas ocasionalmente o efeito pode ser retardado por duas a três semanas. Na maioria dos casos a fraqueza muscular atinge seu pico em cerca de duas semanas e o grau de fraqueza é em geral proporcional à dose injetada da toxina. O efeito da toxina não é permanente. A transmissão neuromuscular é

restaurada em três a quatro meses através de dois mecanismos independentes: brotamento colateral e brotamento regenerativo. O primeiro resulta da formação de novas conexões sinápticas nas células nervosas intactas adjacentes. Já o segundo é caracterizado pela restauração da integridade funcional e anatômica dos terminais nervosos que foram originalmente afetados pela toxina. O processo de reparo da placa motora parece ocorrer em duas fases distintas. O brotamento colateral inicia poucos dias após a injeção de TbA e leva à recuperação motora precoce. Estudo *in vivo* mostra que na fase inicial a Ach é liberada apenas das vesículas dos brotamentos recém-formados (DE PAIVA et al., 1999). Mas em cerca de quatro semanas, a liberação do neurotransmissor é parcialmente restaurada nos terminais nervosos originais e os brotamentos colaterais são eliminados.

Existe uma grande variação entre indivíduos em sua resposta à TbA. A idade do paciente parece ter alguma influência na sua responsividade ao tratamento. Esse efeito é mais observado em crianças. Observações empíricas em crianças com paralisia cerebral sugerem que a melhor resposta clínica é vista naqueles com menos de seis anos de idade, presumivelmente porque contraturas musculares fixas significativas em geral se desenvolvem após essa idade. A hipertonia muscular crônica é uma combinação de contratura fixa com um componente reversível, dinâmico; e apenas o componente dinâmico responde ao tratamento com TbA.

A cronicidade da doença também parece ter uma importante associação com a resposta à Tb. Em pacientes com distonia cervical uma duração longa da doença antes da primeira injeção de TbA foi um dos principais preditores de resposta pobre ao tratamento (JANKOVIC; SCHWARTZ, 1991). No entanto, a significância desses fatores em pacientes com espasticidade muscular ainda não foi sistematicamente avaliada.

A dose da TbA por sessão de tratamento também parece ter alguma relação com a magnitude da resposta clínica. Estudo em crianças com paralisia cerebral (BAKHEIT et al., 2001) observou que a melhor resposta clínica foi encontrada nos pacientes que usaram uma dose moderada (nesse estudo definida como uma dose entre 250 e 750 unidades de Dysport[®]). Não houve alterações significativas de tônus muscular ou de função motora em sujeitos que receberam dose mais baixa. Por outro lado, houve uma deterioração funcional significativa quando a dose total excedeu 1000 unidades por sessão (atribuída ao excesso de fraqueza no músculo-alvo e/ou à difusão da toxina da área-alvo para os músculos

adjacentes). Outros autores encontraram uma relação semelhante dose-resposta em pacientes com torcicolo espasmódico (POEWE et al., 1998) e em outra amostra de crianças com paralisia cerebral (WISSEL et al., 1999). Quando uma dose excessiva é utilizada pode haver um aumento da incidência de efeitos adversos sem aumento proporcional do efeito paralítico da toxina.

1.2.7.5 Incremento da resposta à TbA

A redução do tônus muscular secundária ao tratamento com Tb resulta dos efeitos na denervação muscular e também provavelmente em parte devido à inibição do sistema fusiforme e do fuso neuromuscular (ON et al., 1999), o que geralmente se correlaciona com o grau resultante de fraqueza muscular. A espasticidade muscular reaparece dentro de poucas semanas após a injeção de Tb quando a regeneração do terminal nervoso afetado se completa. Alguns estudos mostraram que o brotamento sináptico pode ser retardado com a estimulação elétrica dos nervos periféricos ou o estímulo direto do músculo espástico (BLACK; DOLLY, 1986) e também pelo exercício muscular imediatamente antes da denervação muscular parcial ou completa (GARDINER et al., 1984).

A fisioterapia nas primeiras 24 horas após a injeção de TbA potencializa o efeito antiespástico da toxina (ELEOPRA et al., 1997). Um período de exercício físico antes da denervação parcial dos músculos preveniu atrofia desses músculos e também atrasou a regeneração nervosa e a restauração de transmissão neural em animais (GARDINER et al., 1984; SOUCY et al., 1996). É portanto plausível que uma abordagem combinada de fisioterapia antes e após o tratamento com TbA pode promover uma redução mais sustentada da espasticidade. Isto está de acordo com observações clínicas que sugerem que o efeito da TbA parece durar mais em pacientes com carga maior de atividade física (KOMAN et al., 1993).

1.2.7.6 Significado clínico dos anticorpos contra a TbA

TbA é uma molécula grande que pode induzir resposta imune. Estudo prévio mostrou que 3% de uma amostra de 96 pacientes que receberam uso prolongado de TbA desenvolveram anticorpos para a droga (ZUBER et al., 1993). Em outro estudo a incidência foi de 57% (SIATKOWSKI et al., 1993). As

preparações comercialmente disponíveis de Tb (com exceção do Xeomin[®]) são manufaturados como Tb-complexo hemaglutinina. Elas não são produtos “puros”. A resposta imune pode ser desencadeada pela toxina em si como por qualquer das outras proteínas contidas na formulação. A grande variação relatada nos estudos sobre anticorpos contra TbA pode ser devido a variações entre os produtos na quantidade de proteínas no complexo ou pelo uso de diferentes métodos para detecção dos anticorpos, com especificidade e/ou sensibilidade diferentes. A maior parte dos estudos sugere que entre 3 e 5% dos pacientes que repetem o tratamento com TbA desenvolvem anticorpos contra a toxina (JANKOVIC; SCHWARTZ, 1991; GREENE et al., 1994).

Anticorpos contra a TbA, em títulos altos, bloqueiam o efeito da Tb na junção neuromuscular pela aceleração de seu *clearance* da circulação e seu efeito neutralizante (RAVICHANDRAN et al., 2006). Esta é uma causa importante de falha terapêutica secundária. Vale ressaltar que apenas os anticorpos que agem diretamente contra a TbA causam falha terapêutica por resistência imunológica, e são clinicamente relevantes. Além disso, o título de anticorpos deve ser suficientemente alto para produzir efeito clínico. Pacientes com títulos baixos de anticorpos podem continuar apresentando boa resposta terapêutica à toxina (HAMBELTON et al., 1992).

Pacientes desenvolvem anticorpos contra TbA geralmente depois da administração crônica da droga. Um estudo (HAMBELTON et al., 1992) detectou anticorpos neutralizantes em pacientes com falha terapêutica após um média de 29 meses de tratamento regular e uma média de mais de 10 sessões de tratamento. Outro estudo não encontrou anticorpos contra TbA em pacientes que receberam a toxina para torcicolo espasmódico em até seis sessões de aplicação (KESSLER et al., 1999) ou após três ciclos de tratamento com alta dose de TbA para espasticidade muscular (BAKHEIT et al., 2004). Outros fatores podem estar associados com a formação de anticorpos contra TbA, como uma dose cumulativa excessiva da toxina e um curto intervalo de tempo entre as sessões de aplicação (menos de três meses).

1.2.7.7 Perfil de segurança da TbA para uso clínico

A TbA em doses terapêuticas é segura em crianças e adultos por causa de sua grande janela terapêutica. Estima-se que a dose letal de Botox[®] para um homem de 75kg seja em torno de 3000UI (SCOTT; SUZUKI, 1988), o que faz com que a administração de uma dose tão alta seja extremamente improvável, e até o momento não foram relatados casos de óbito atribuídos diretamente ao tratamento com Tb. Alguns fatores podem predispor ao surgimento de efeitos adversos, destacando-se o gênero (mais comuns em mulheres), o uso de doses altas e o uso de técnicas de aplicação inadequadas. Pacientes com disfunção pré-existente da junção neuromuscular também são mais susceptíveis ao efeito paralítico da Tb. Os efeitos adversos mais comumente relatados são: fraqueza na musculatura adjacente, sintomas gripais, dor no local da aplicação e *rash* cutâneo (MEZAKI; SAKAI, 2005).

1.2.8 TbA e espasticidade

1.2.8.1 Comparação da TbA com outros agentes antiespásticos

Os efeitos benéficos da TbA tem sido avaliados e estabelecidos em pacientes adultos com espasticidade associada a AVE, esclerose múltipla, traumatismo raquimedular e traumatismo cranioencefálico. Evoluções clínicas favoráveis foram reportadas sob diferentes protocolos de tratamento, esquemas de dose, técnicas de injeção e medidas de evolução clínica utilizados (BAKHEIT, 2004).

Existem outras formas de tratamento farmacológico para espasticidade além da Tb. O uso de medicações orais antiespásticas como o baclofeno e a tizanidina é empregado para espasticidade grave quando podem ser associadas com a TbA, e para espasticidade generalizada ou em muitos segmentos corporais quando o uso da TbA se torna pouco prático e muito oneroso (JANKOVIC; HALLETT, 1994). O efeito das drogas orais antiespásticas não é seletivo, ou seja elas reduzem o tônus e causam fraqueza tanto nos músculos espásticos como nos músculos normais, dessa forma em geral não são indicadas para espasticidade focal. O tratamento com TbA veio somar ao uso dessas medicações.

O efeito da TbA também foi comparado com o bloqueio de nervo periférico. Os procedimentos com fenol são indicados na neurólise de nervos motores, como o ramo anterior do nervo obturador, responsável pela inervação dos

adutores da coxa e o nervo musculocutâneo, responsável pela inervação dos flexores do cotovelo. Em pacientes portadores de lesão medular, a indicação de neurólise com fenol é precisa. Nos nervos mistos a neurólise com fenol pode causar disestesias em 10 a 30% dos casos (ESQUENAZI et al., 2001).

Os achados de um estudo (KIRAZLI et al., 1998) sugerem que o efeito benéfico da TbA é comparável ao da neurólise química com fenol a 5%. A TbA, no entanto, tem várias vantagens sobre a neurólise química. A injeção de agentes neurolíticos causa perda de sensibilidade cutânea e disestesia, o que não acontece com a TbA. A destruição do nervo com álcool ou fenol também pode levar a queimaduras e ferimentos locais pela fragilidade tecidual provocada. O tratamento de crianças com neurólise química como causa dor requer hospitalização e anestesia geral. Já a administração de TbA é tecnicamente simples, rápida e pode ser feita a nível ambulatorial (BAKHEIT et al., 2001). Na maior parte dos casos a colocação da agulha no ponto muscular exato não é necessária uma vez que a toxina se espalha nos músculos e se liga avidamente às placas motoras. Por essa razão em geral não é necessária a utilização de técnicas guiadas por eletromiografia (GASSNER; SHERRIS, 2000). A TbA é mais cara que os agentes neurolíticos (fenol e álcool), mas a neurólise química consome mais tempo para a aplicação, necessita de mais profissionais, anestesia e muitas vezes hospitalização o que contrabalança o custo mais alto da TbA.

Pacientes com hemiparesia por sequela de AVE tem em boa parte dos casos espasticidade focal em membro superior e membro inferior. A espasticidade de membro inferior limita a marcha e conseqüentemente reduz a independência funcional. A TbA é medicação de escolha atualmente para tratar este tipo de espasticidade.

1.2.8.2 Espasticidade pós-AVE

É importante tratar a espasticidade de forma efetiva. A espasticidade é uma consequência fisiológica de uma lesão encefálica ou na medula espinhal e pode levar à incapacidade e complicações físicas, sociais e financeiras. É um resultado comum mas não inevitável da síndrome do neurônio motor superior e o AVE é uma das suas causas mais frequentes. É caracterizada por hiperatividade muscular e hipertonía e se não tratada pode levar à contratura muscular e de partes

moles (SHEEAN, 2009). É um problema complexo e pode causar incapacidade acentuada, sozinha ou em combinação com outros achados da síndrome do neurônio motor superior, provocando dificuldades significativas durante o processo de reabilitação (WARD; BANDI, 2011).

O AVE tem impacto mundial na saúde pública. Nos Estados Unidos a cada ano cerca de 795 mil pessoas tem um primeiro AVE (cerca de 610 mil) ou um AVE recorrente (cerca de 185 mil) (LLOYD-JONES et al., 2009). A prevalência do AVE naquele país é estimada em 2,6 milhões para homens e 3,9 milhões para mulheres, com uma incidência anual de 183 casos/100.000 habitantes (HIRTZ et al., 2007). Existem diferenças significativas de prevalência do AVE conforme a raça/etnia, nível de educação e área de residência (NEYER et al., 2007). A raça negra tem uma incidência maior de AVE, especialmente entre os jovens (MCGUIRE, 2011). A incidência de AVE aumenta com a idade, independente da raça (LLOYD-JONES et al., 2009). Na Europa a incidência anual é estimada em 113 casos/100.000 habitantes (BEJOT et al., 2007). Na Suécia, com uma população de cerca de nove milhões de pessoas, cerca de 30 mil pacientes são hospitalizados a cada ano por causa de AVE, dos quais cerca de 20 mil tem o primeiro evento (APPELROS et al., 2002).

Alguns estudos europeus citados a seguir avaliaram a espasticidade pós-AVE, cuja prevalência foi estimada em torno de 17 a 38%. Ludstrom et al, 2008 avaliaram 140 pacientes com seu primeiro AVE após um ano e identificaram prevalência de 17% através do uso da escala de Ashworth modificada. Sommerfeld et al., 2004 avaliaram 95 pacientes (sendo seis hemiparéticos) uma semana e três meses após o primeiro AVE e identificaram que pacientes não-espásticos tinham melhor desempenho motor e nas atividades de vida diária que pacientes espásticos. Welmer et al., 2006 avaliaram a frequência de espasticidade e sua relação com funcionalidade e qualidade de vida em 66 pacientes com 18 meses pós-AVE (sendo 38 hemiparéticos), encontrando que os pacientes hemiparéticos sem espasticidade apresentaram melhor desempenho nas atividades de vida diária e na percepção de qualidade de vida de forma significativa do que pacientes com espasticidade. Watkins et al, 2010 avaliaram 106 pacientes um ano pós AVE e observaram que aqueles que tinham espasticidade no braço e na perna do lado afetado apresentaram desempenho motor 50% pior do que aqueles sem espasticidade.

Em pacientes com AVE, a lesão isolada do trato piramidal não resulta em espasticidade. Ela ocorre somente quando a lesão envolve também a área pré-motora e área motora suplementar. Ela surge por causa da hiperexcitabilidade do SNC segmentar processando o *feedback* sensorial proveniente da periferia, e depende da localização, tamanho e tempo de lesão. Quando a espasticidade se instala, o quadro sequelar mais comumente associado a ela no AVE é a hemiparesia, com padrão motor variável (Figura 7).

A espasticidade não é o único resultado do neurônio motor superior lesionado. A hiperatividade muscular ocorre em dois cenários. O primeiro envolve uma hipersensibilidade ao alongamento quando há recrutamento excessivo de unidades motoras com recrutamento de órgãos neurotendinosos e fusos neuromusculares, promovendo as consequências da hiperatividade muscular, que incluem a espasticidade em si, distonia espástica e co-contração. Elas se distinguem pelo seu gatilho primário, que pode ser o alongamento fásico do músculo, a variação do tônus muscular ou o comando voluntário. O segundo cenário é encontrado em músculos que não são particularmente sensíveis ao alongamento. Isto inclui reações associadas quando há co-contração extrassegmentar devido a estímulo nociceptivo ou cutâneo ou recrutamento muscular inapropriado durante atividades reflexas autonômicas como o ato de bocejar.



Figura 7 – Hemiparesia espástica no lado direito. Extraído de TRUONG et al., 2009.

Espasticidade está associada a reflexos tônicos hiperexcitáveis. Ela pode ser distinguida da hipertonia pela sua dependência em relação à velocidade de alongamento muscular (SHEEAN, 2002; IVANHOE & REISTETTER, 2004). A lesão do neurônio motor superior causa distúrbio no balanço entre comandos supraespinhais inibitórios e excitatórios, o que leva a uma desinibição da rede dos reflexos espinhais. Os reflexos hiperativos por sua vez parecem mediar a maior parte dos fenômenos positivos relacionados à síndrome do neurônio motor superior, enquanto o *drive* eferente anormal e o controle desordenado dos movimentos voluntários leva aos outros fenômenos positivos da síndrome. Sobre estes fenômenos pode-se dizer: os reflexos espinhais dependem do *feedback* sensorial aferente proveniente da periferia (por exemplo alongamento muscular, dor ou estímulo cutâneo); reflexos de alongamento são proprioceptivos e podem ser tanto tônicos (do alongamento sustentado, como o tônus muscular de repouso) ou fásicos (do estiramento curto como os reflexos tendinosos profundos); estiramento exagerado dos tendões causa clônus; espasmos flexores e extensores são reflexos nociceptivos, enquanto o sinal de Babinski é o reflexo cutâneo (superficial) mais conhecido.

Porque tratar a espasticidade? Existem várias consequências deletérias de não tratar a espasticidade já relatadas, tais como: encurtamento muscular, dor e rigidez articular, subluxação articular, contraturas, deformidade do membro, dor (espasmos musculares, entesopatia, osteoporose), úlceras de pressão, perda de mobilidade, alterações do humor, dependência para auto-cuidados, perda de função sexual, necessidade de cadeira de rodas adaptada, incapacidade de participar nas atividades da reabilitação, necessidade de assistência contínua e percepção alterada da imagem corporal (WARD; BANDI, 2011). Dessa forma, existem várias boas razões clínicas, econômicas e humanísticas para tratar a espasticidade de forma efetiva e criteriosa (WARD, 2001).

1.2.8.3 O impacto da espasticidade na marcha

A marcha é uma tarefa funcional realizada pela maioria dos seres humanos. Os três objetivos principais da deambulação são se locomover de um lugar para o outro, se locomover de forma segura e se deslocar eficientemente. Estes três objetivos em geral estão prejudicados em pacientes com síndrome do

neurônio motor superior sequelar. A maior parte destes pacientes apresentam deambulação limitada, com problemas por causa da estratégia de movimento ineficiente, presença de instabilidade ou dor devido a posturas anormais dos membros, e segurança comprometida.

Algumas generalizações podem ser feitas sobre a marcha de pacientes com lesão cerebral adquirida. Eles possuem velocidade de marcha diminuída com redução da duração da fase de apoio com prejuízo do rolamento do membro afetado e conseqüente aumento da duração da fase de apoio no membro não-afetado (ESQUENAZI et al., 2009). Existem diferenças nos parâmetros temporoespaciais da locomoção de pacientes com sequela de AVE. De uma perspectiva funcional as deficiências da marcha podem ser categorizadas em relação ao ciclo da marcha. Por exemplo, na fase de apoio, uma base de suporte anormal com instabilidade do membro pode ser causada pelo pé equinovaro (OCHI et al., 1999). Isto pode resultar em caminhar inseguro, ineficiente e doloroso.

1.2.8.4 O pé equino

O pé equino afeta todo o ciclo da marcha e é o padrão mais comum de disfunção do neurônio motor superior no membro inferior pós-AVE. O pé e o tornozelo estão inclinados para baixo e pode ocorrer encurvamento do hálux. A borda lateral do pé é a principal superfície de apoio e rolamento nesta situação. Lesões cutâneas sobre a cabeça do metatarso podem ocorrer por causa da pressão particularmente concentrada nesta região. Durante a marcha, o pé equino se mantém durante toda a fase de apoio e a inversão pode aumentar, causando instabilidade do tornozelo durante o rolamento. A dorsiflexão limitada do tornozelo na fase precoce e média de apoio impede o deslocamento para a frente apropriado da tíbia sobre o pé estacionado, causando hiperextensão do joelho. A limitação do ângulo de movimento da dorsiflexão na fase tardia de apoio e na fase pré-balanço interfere com a propulsão do centro de massa, e combinada com a velocidade de marcha reduzida, causa marcante redução na capacidade de gerar energia pela articulação do tornozelo. Durante a fase de balanço, a postura equina do pé resulta em instabilidade do membro inferior, enquanto na fase de apoio, a incapacidade de posicionamento do pé de forma apropriada resulta em instabilidade de todo o corpo. Deste modo, a correção do equinismo é essencial (ESQUENAZI, 2011).

Vários músculos podem potencialmente gerar as forças anormais que causam o padrão equinvaro, destacando-se: gastrocnêmios, sóleo, tibial anterior, tibial posterior, flexor longo dos dedos e extensor longo do hálux. Baseado em achados dinâmicos e eletromiográficos de estudos prévios, os grupos musculares em geral escolhidos para injeção de TbA para tratar pé equino são os gastrocnêmios, o sóleo, o tibial posterior e o flexor longo dos dedos, sendo os dois primeiros os selecionados na maior parte das séries (ESQUENAZI et al., 2008).

O gastrocnêmio e o sóleo (Figura 8) são também conhecidos como tríceps sural. Juntos eles formam a panturrilha. O gastrocnêmio é formado por duas cabeças que se originam dos côndilos medial e lateral do fêmur. Imediatamente abaixo do gastrocnêmio está o sóleo, que se origina na cabeça da fíbula. As fibras do gastrocnêmio e do sóleo se continuam em uma estrutura única, o tendão de Aquiles, que se insere no calcâneo. O gastrocnêmio é o principal flexor plantar do tornozelo. Ele é o responsável pela maior parte da força que “empurra” durante a marcha. O gastrocnêmio também flete o joelho por causa de sua natureza biarticular. O sóleo é primariamente um músculo postural; ele estabiliza a perna sobre o pé na posição ortostática (BAKHEIT, 2004).

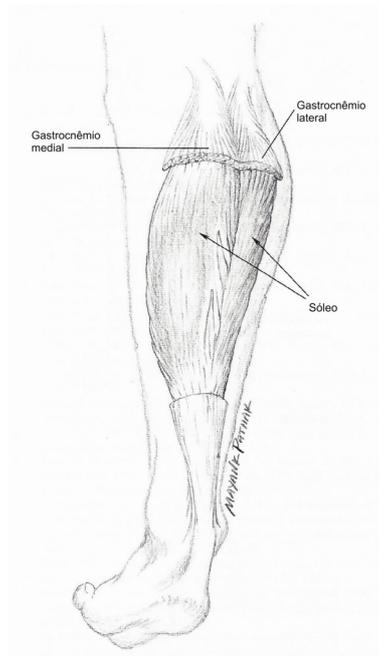


Figura 8 – Músculos gastrocnêmio e sóleo. Adaptado de TRUONG et al., 2009.

O nervo poplíteo medial corre no meio da fossa poplíteia e se divide em um ramo para cada cabeça do gastrocnêmio cerca de um centímetro acima da

cabeça da fíbula. Cada um desses ramos se divide em três a cinco terminações no quinto proximal do músculo, onde penetram na massa muscular. Os ramos destinados ao sóleo surgem mais distalmente. Estas são as áreas onde a arborização é máxima no terminal nervoso, ou seja, os pontos motores são esperados (BRASH, 1955).

Uma técnica simples para injeção do gastrocnêmio e sóleo é dividir a massa visível da panturrilha em quatro quadrantes. Os centros dos dois quadrantes superiores correspondem aos pontos motores do gastrocnêmio. O sóleo é injetado através de pontos no centro dos dois quadrantes inferiores da panturrilha, mas a agulha deve ser inserida um centímetro mais profunda do que na injeção do gastrocnêmio (CARPENTER, 1983).

1.2.8.5 Avaliação clínica da espasticidade

Existem muitas técnicas para mensurar espasticidade utilizadas na avaliação clínica de rotina. Controle motor e força muscular, amplitude de movimento passivo e escore de Ashworth são algumas das formas mais usadas.

A amplitude de movimento passivo é usada para determinar o movimento disponível de cada articulação, mas não oferece informações sobre a causa da limitação do movimento. Espasticidade, hiperatividade muscular, contraturas e dor podem causar redução da amplitude de movimento passivo. A escala modificada de Ashworth permite a avaliação do tônus muscular através de uma escala de cinco pontos; o teste deve ser feito na mesma posição e em condições semelhantes.

O escore de Ashworth (ASHWORTH, 1964) mede a severidade da hipertonia muscular no nível de incapacidade. É uma ferramenta de avaliação ordinal que classifica a resistência ao movimento passivo do membro sobre a articulação em um escore hierárquico. A escala de Ashworth foi modificada de forma a melhorar sua sensibilidade (BOHANNON; SMITH, 1987). A versão modificada inclui um ponto adicional, 1+. Vale ressaltar que às vezes se refere ao grau 1+ da escala modificada como grau 2. Isto altera todo o sistema de graduação de zero (sem alteração de tônus muscular) a 5 (parte afetada com rigidez em flexão ou extensão). Esta escala é mundialmente utilizada para graduação de espasticidade, inclusive no Brasil (TEIVE et al., 1998).

Avaliações de prognóstico na espasticidade ainda são controversas por causa da falta de medida uniforme que envolva todos os domínios associados à espasticidade em si, à funcionalidade e à qualidade de vida. Como resultado, um grande número de ferramentas são utilizadas para tentar refletir as alterações encontradas após o tratamento. A maior parte dos clínicos não avalia os resultados de suas intervenções com base em alterações do componente neurogênico da síndrome do neurônio motor superior. Mais frequentemente, são avaliados o impacto biomecânico no membro espástico (no nível de incapacidade) e as alterações funcionais (no nível de funcionalidade) como objetivo do tratamento. Nesse contexto, o escore Ashworth ainda é a medida de espasticidade mais aceita universalmente.

Outra forma de avaliar a hipertonia muscular é medir a amplitude de movimento articular durante o alongamento, através do uso de um goniômetro. Este procedimento é facilmente aplicável e sensível (na ausência de dor articular e ou artrite) para todas as articulações de membros superiores e inferiores, exceto dos dedos das mãos.

Espasmos musculares flexores e extensores e exacerbação de reflexos de estiramento como clônus de aquileu são manifestações de hiperreflexia e de acordo com sua severidade e frequência podem ser úteis para avaliar medidas terapêuticas para espasticidade. Dessa forma escalas da frequência de espasmos musculares e escalas da duração do clônus também são usadas para mensurar espasticidade e direcionar tratamento (BAKHEIT, 2004).

Na prática clínica, medidas de incapacidade são úteis para quantificar ganhos de pacientes dentro de seus objetivos na reabilitação. A atenção à espasticidade é importante dentro de um programa de reabilitação, mas muitos outros aspectos também devem ser considerados como grau de atividade e participação. O escore Ashworth não avalia funcionalidade. Ferramentas de fácil aplicação direcionadas para este domínio se fazem necessárias. Uma das mais utilizadas é a MIF, que avalia a independência do paciente em aspectos básicos de atividades cotidianas. Outro parâmetro funcional importante no exame de pacientes com espasticidade de membro inferior é a avaliação da marcha, com aferição de velocidade e/ou grau de desempenho antes e após tratamento.

1.2.8.6 Papel da TbA na espasticidade

O propósito das injeções de TbA no manejo da síndrome do neurônio motor superior é reduzir a força provocada pela hiperatividade da contração de um grupo muscular. A redução da tensão muscular pode causar melhora da mobilização ativa e passiva com aumento da amplitude articular e permite maior alongamento da musculatura contraída. De forma mais sutil, mas não menos importante, a melhora no controle motor e na postura podem promover a oportunidade de o paciente desenvolver padrões de comportamento e ação compensatórios durante as atividades funcionais (ESQUENAZI; MAYER, 2004). A redução do tônus de um músculo pode ter consequências sobre o tônus dos outros músculos adjacentes através da redução do esforço conjunto global necessário para realizar determinado movimento e/ou através de mudanças nas informações sensoriais que chegam ao SNC provenientes daquele membro, o que pode influenciar outros músculos a distância com efeito benéfico (ESQUENAZI et al., 2008). O uso de dispositivos externos como órteses, frequentemente usadas no tratamento da espasticidade, também pode ser facilitado pela aplicação de TbA, com melhor adaptação e ajuste do dispositivo, gerando menos desconforto para o paciente.

A TbA é injetada diretamente no músculo afetado. As maiores vantagens no seu uso são a aplicação fácil que permite injeções sem anestesia e seu efeito previsível. Os efeitos adversos mais comuns são a fraqueza excessiva no músculo injetado, que ocasionalmente pode se espalhar para músculos vizinhos. Mesmo quando o paciente tem uma resposta paralítica muito forte, este efeito é reversível com o tempo e a função volta gradualmente ao normal no decorrer de algumas semanas. Nenhum efeito adverso no sistema sensorial é evidente com TbA, mas o alívio da dor foi reportado em alguns casos (JANKOVIC et al., 2004). Náuseas, fadiga e cefaleia foram relatados em casos raros. Não há relatos de reação anafilática à injeção de TbA. Dependendo do tamanho do músculo injetado, doses terapêuticas de Botox[®] variam entre 10 e 300UI. Em casos de envenenamento acidental uma antitoxina está disponível. Por causa do risco de migração para fora do músculo-alvo e da formação de anticorpos, em geral uma dose maior que 600UI de Botox[®] não é administrada por sessão de tratamento (incluindo vários músculos). O desenvolvimento de resistência à TbA não afeta as escolhas terapêuticas em pacientes com espasticidade (BRIN, 1997). Para minimizar o risco de imunorresistência deve ser utilizada a menor dose possível e o intervalo entre as sessões de tratamento deve ser de três meses ou mais. A documentação cuidadosa

dos músculos selecionados, dose e efeitos observados deve ser realizada para permitir o ajuste de dose e seleção muscular na próxima sessão de tratamento se necessário. Pacientes gestantes ou em lactação ou com comorbidades descompensadas não devem usar TbA (GORDON et al., 2001).

1.2.9 Reabilitação pós-AVE

A reabilitação neurológica abrange avaliações e assistência em muitos aspectos do cuidado com pacientes com doenças agudas e crônicas, independente da localização da lesão ou sua causa. A condução da reabilitação do paciente é prioridade para o clínico que quer mais do que oferecer apenas serviços diagnósticos e tratamento a curto prazo. Para melhor assistência aos pacientes, o clínico deve determinar quais tarefas os mesmos podem ou não realizar, determinar que habilidades são mais importantes que eles recuperem, aplicar princípios de aprendizagem motora baseados na compreensão de mecanismos de neuroplasticidade, trabalhar com e em uma equipe de profissionais de saúde para minimizar as incapacidades do paciente e antecipar e lidar com as complicações médicas e psicossociais da imobilidade, perda de controle motor e dependência funcional (DOBKIN, 2003).

1.2.9.1 Estrutura da reabilitação

A reabilitação pode ser definida como um processo educacional que objetiva reduzir a incapacidade e melhorar a independência funcional e a qualidade de vida. A reabilitação é um processo ativo de mudança no qual a pessoa que se tornou incapacitada adquire e usa conhecimentos e habilidades necessárias para ganho funcional físico, psicológico e social. A presença de seqüela neurológica (sinais neurológicos anormais) é a base do diagnóstico desses pacientes. A seqüela, nestes casos, gera incapacidade (LIANZA; KODA, 2001).

A reabilitação visa melhorar habilidades funcionais como caminhar, reduzir incapacidade nos cuidados pessoais e outras AVDs, prevenir complicações como contraturas, úlceras de pressão e depressão, diminuir a necessidade de assistência de terceiros e melhorar a percepção individual de qualidade de vida

maximizando a independência funcional e a participação do paciente nas atividades de casa e da comunidade (DOBKIN, 2005).

Para atingir estes objetivos, o processo de reabilitação difere do modelo médico usual de cuidado, incluindo trabalho de múltiplos profissionais de áreas diferentes e múltiplas avaliações e intervenções direcionadas por metas e acompanhamento de evolução. O trabalho interdisciplinar tem papel fundamental na reabilitação e todos os membros da equipe, apesar de abordarem aspectos particulares de cada área profissional, são orientados para atingir objetivos em comum em procedimentos para modificação de padrões motores, de aprendizagem e de comportamento (LUNDY-EKMAN, 2000).

O conhecimento sobre a doença de base, incluindo os mecanismos de incapacidade, prognóstico e história natural da doença a ser manejada são críticos no planejamento do programa de reabilitação, particularmente para doenças neurológicas crônicas. Este tipo de conhecimento é oferecido pela equipe médica, em especial por neurologistas com experiência em neuroreabilitação. A abordagem ortopédica e cardiopulmonar dos pacientes com seqüela de AVE em reabilitação muitas vezes também se faz necessária (SÁNCHEZ-BLANCO et al., 1999).

Fisioterapeutas contribuem especialmente para reabilitação motora, transferências, equilíbrio e deambulação. Sua avaliação enfatiza medidas de movimento voluntário, amplitude de movimento, alongamento, balanço, fatigabilidade, marcha e uso de auxílio-locomção. Seus objetivos são oferecer estratégias compensatórias para execução de AVDs, manejar dor musculoesquelética, contraturas, espasticidade e descondicionamento físico. Novos conceitos relacionados à neuroplasticidade, controle motor e aprendizagem de habilidades motoras estão surgindo na abordagem fisioterapêutica (LUNDY-EKMAN, 2000). Programas tradicionais enfatizam exercícios articulares repetitivos ativos e passivos e exercícios de resistência em planos anatômicos para melhorar o alongamento e a amplitude de movimento e prevenir complicações da imobilização. Estas atividades podem ser realizadas em solo e/ou no meio aquático (DOBKIN, 2004).

Terapeutas ocupacionais facilitam o manejo da incapacidade. A base da terapia ocupacional é propor atividades que ajudem a prevenir ou minimizar disfunção e promover o máximo de adaptação possível. As tarefas propostas devem ser orientadas para os objetivos individuais com importância sócio-cultural para o

paciente e sua família. Estas tarefas incluem AVDs, habilidades motoras, exercícios, recreação e órteses (LIANZA; DEZEN, 2001). A terapia ocupacional se preocupa em melhorar a interação do paciente com o ambiente e ampliar o papel do indivíduo na sociedade em termos de relacionamentos, ocupação e auto-cuidados. Busca-se implementação de programas que permitam que os pacientes aprendam ou reaprendam atividades específicas, desenvolvam habilidades novas ou compensatórias, adaptem seu comportamento para o que é razoável de ser alcançado e façam ajustes para melhorar a acessibilidade do ambiente. O uso de adaptações, de simples a complexas, para promover a independência é oferecido e incentivado (LIANZA; KODA, 2001; DOBKIN, 2004).

1.2.9.2 Avaliações na reabilitação

A reabilitação é uma entidade complexa, multifacetada que envolve muitas necessidades de uma mesma patologia e muitas disciplinas que devem interagir efetivamente para que o prognóstico seja otimizado. Tal complexidade requer uma estrutura articulada e a documentação apropriada (LUNDY-EKMAN, 2000).

O desenvolvimento de um sistema compartilhado de documentação que reflete as atividades do programa de reabilitação da admissão à alta torna transparente a prática do centro de reabilitação e reflete sua filosofia de trabalho sobre o paciente e à ação da equipe. Se a documentação é regularmente revisada e está atualizada, os profissionais de todas as disciplinas podem orientar a si mesmos em concordância com o sistema adotado sem usar interpretações subjetivas rotineiras (LIANZA; KODA, 2001; LUNDY-EKMAN, 2000).

Os pacientes em um centro de reabilitação devem ser periodicamente avaliados quanto às metas traçadas nos vários aspectos das múltiplas disciplinas. A documentação adequada dessas avaliações e comparação entre elas em momentos diferentes mostra o desenvolvimento do paciente dentro do programa, sendo possível definir ganhos, perdas ou estabilidade do quadro e sugerir modificações no programa de terapias inicialmente proposto, quando necessário (LIANZA; KODA, 2001; DOBKIN, 2003).

Algumas dessas avaliações são específicas, ou estão mais associadas, a determinadas disciplinas. Por exemplo, a avaliação motora e de espasticidade em

paciente com sequela de AVE, com utilização de escore Ashworth, amplitude de movimento articular e velocidade de marcha estão mais relacionadas ao trabalho da Fisioterapia. Existem outras formas de avaliação que por definição envolvem múltiplas disciplinas e proporcionam uma visão global do paciente, como por exemplo a MIF, que é a escala mais utilizada para mensurar ganho funcional na reabilitação, e envolve trabalho da equipe clínica, da Fisioterapia, da Terapia Ocupacional e da Psicologia na sua versão completa (DOBKIN, 2003).

1.2.9.3 Complicações de pacientes com AVE na reabilitação: manejo da espasticidade

Muitas complicações médicas diferentes interferem com a capacidade de o paciente participar ativamente das terapias. Cerca de um terço dos pacientes com AVE tem infecção do trato urinário, retenção urinária, dor musculoesquelética ou depressão no curso da reabilitação. Até 20% desses pacientes apresentam quedas, *rash* cutâneo, ou necessidade de controle rigoroso da pressão arterial, hidratação, nutrição ou níveis glicêmicos. Até 10% desenvolvem pneumonia, arritmias cardíacas, úlceras de pressão ou tromboflebite. Até 5% tem embolia pulmonar, convulsões, sangramento gastrintestinal, insuficiência cardíaca ou outras complicações sistêmicas (LLOYD-JONES et al., 2009). Quando aplicável, medidas profiláticas para esses problemas em potencial são essenciais. Na fase aguda do AVE e nos meses logo a seguir estas complicações são mais comuns. Como a reabilitação deve ser iniciada o mais precoce possível para otimizar os ganhos funcionais, maior a chance do paciente apresentar alguma destas complicações quando chega no centro de referência para reabilitação. Dessa forma atenção especial deve ser dada ao controle de comorbidades durante todo o processo de reabilitação, mas em particular nos primeiros meses pós-AVE (DOBKIN, 2004).

Existem complicações que se instalam e se agravam a longo prazo. Uma das mais importantes e que merece destaque no contexto da reabilitação é a espasticidade (STEVENSON, 2010). Esta é uma complicação importante da síndrome do neurônio motor superior levando a decremento no controle motor associado a padrões dissinérgicos de ativação muscular e coativação de músculos agonistas e antagonistas durante os movimentos, bem como a fraqueza, lentificação de movimentos, perda de destreza e fadigabilidade. Durante a reabilitação, os sinais

associados à espasticidade tendem a ser tratados, como a postura extensora da perna e o pé equino, que podem provocar distonia, rigidez e contraturas (TRUONG et al., 2009).

A hipertonia é secundária à interação de fatores centrais e periféricos. O mecanismo de resistência a um movimento passivo em um ângulo articular surge a partir de propriedades elásticas e viscosas do músculo, tendões e tecido conectivo e de rigidez mediada de forma reflexa. Alterações secundárias no músculo espástico, como aumento do tecido conectivo e perda de fibras musculares e alteração em suas propriedades, explicam pelo menos uma parte do aumento de rigidez. No entanto, a hiperexcitabilidade dos motoneurônios desempenha o papel mais importante na instalação da espasticidade e o tratamento da espasticidade direcionado para abordagem sobre o músculo é o mais efetivo, exceto em casos de deformidades e contraturas estruturadas, nos quais a abordagem sobre sistema osteoarticular é a única alternativa disponível (WATKINS et al., 2002).

Para avaliar espasticidade em pacientes com AVE, o escore Ashworth tem boa confiabilidade entre os estudos. Também são utilizados a amplitude de movimento articular e a graduação do clônus de aquileu (DOBKIN, 2004).

A terapêutica da espasticidade em pacientes em reabilitação envolve várias modalidades: fisioterapia em solo e aquática, farmacoterapia (oral e bloqueios químicos) e intervenções cirúrgicas. A escolha de qual(is) modalidade(s) usar deve ser individualizada, considerando o grau de espasticidade de cada paciente, o tempo de lesão, os músculos envolvidos e as comorbidades que o mesmo apresenta (BAKHEIT, 2004).

1.2.9.4 Prognóstico funcional após a reabilitação em pacientes com AVE

Os objetivos mais importantes da equipe de reabilitação incluem o grau de independência funcional nas AVDs e atividades comunitárias. Dessa forma, medidas funcionais que refletem a quantidade de cuidado exigida pela limitação do paciente e a qualidade de vida adquirida pelas pessoas com doença neurológica são usadas em estudos de prognóstico mais frequentemente que medidas de alterações nas funções sensoriomotoras (STEVENSON, 2010). Os escores da MIF na admissão do paciente no centro de reabilitação e na alta oferecem um interessante painel de um grande número de pacientes com AVE e outras condições

neurológicas (MCCLURE et al., 2011). Nas últimas décadas o tempo desde a instalação do AVE até a chegada no centro de reabilitação caiu cerca de 25% (WANG et al., 2011), e a duração da permanência em terapias de reabilitação segue curso similar na maior parte dos centros de referência distribuídos nos países desenvolvidos.

Estudos prévios mostram que em média pacientes que receberam reabilitação direcionada para o AVE tiveram melhor performance em termos de avaliações de prognóstico funcional em mais de 65% dos casos do que aqueles que não receberam esse tipo de terapia (JORGENSEN et al, 2000; PATEL et al., 2000). Os efeitos do tratamento estão associados com o início mais precoce da intervenção e a idade mais jovem. Intervenções específicas para incapacidade funcional bem definida tais como melhora funcional da mão afetada, deambulação, força de um grupo muscular, equilíbrio, inteligibilidade da fala, ou atividades comunitárias, mostraram um benefício moderado.

Cerca de 50% dos pacientes com AVE seis meses após a lesão tem pequena ou nenhuma incapacidade motora, 70-80% podem deambular mais de 40 metros sozinhos e mais de 50% são independentes para AVDs (WALLACE et al., 2002). Estes ganhos em indivíduos que tiveram boa evolução não implicam que eles sejam capazes de deambular de forma eficiente na comunidade. Embora muitos pacientes apresentem evolução favorável, a maior parte dos estudos mostra que esses indivíduos não retornam ao seu nível de atividades comunitárias prévio ao AVE (WELMER et al., 2006).

Estudo populacional que acompanhou 800 pacientes sobreviventes de AVE observou que na admissão, 51% eram incapazes de deambular, 12% deambulavam com assistência e 37% eram independentes para marcha. Todos os que necessitaram de reabilitação receberam atendimento por um tempo médio de 35 ± 41 dias. Na alta, 22% não conseguiam deambular, 14% caminhavam com assistência de terceiros e 64% deambulavam de forma independente. A recuperação da deambulação se correlacionou diretamente com a força da perna. Cerca de 80% daqueles que não deambulavam na admissão alcançaram sua melhor função de marcha em seis semanas e 95% alcançaram em 11 semanas. Dos pacientes que deambulavam com assistência logo após o AVE, 80% atingiram sua melhor função em três semanas e 95% em cinco semanas. Após reabilitação, 34% dos pacientes com sequela de AVE que haviam sido dependentes e 60% daqueles que

inicialmente necessitavam de assistência adquiriram marcha independente por pelo menos 40 metros (JORGENSEN et al., 2000). Embora muitos pacientes se tornem independentes para marcha após reabilitação, os pacientes com sequela de AVE tem um ganho de velocidade de marcha cujo pico ocorre em três a seis meses e corresponde de um terço à metade da velocidade normalmente esperada para idade (DOBKIN, 2004). A velocidade de marcha é um bom reflexo do padrão global da marcha, e reflete também a capacidade de deambular no domicílio e na comunidade.

No ambiente de reabilitação *função* é definida com a habilidade do indivíduo em realizar atividades básicas como higiene, deambulação e vestuário. Para avaliação de ganho funcional na terapia de reabilitação no AVE as escalas mais utilizadas são o índice de Barthel, a escala de modificada de Rankin e a MIF (WALLACE et al., 2002). O índice de Barthel oferece uma visão global do desempenho do paciente, mas não especifica seu desempenho nas AVDs, na marcha ou nas tarefas cognitivas; é uma escala mais resumida, e mais fácil de ser aplicada. Por sua vez, a escala de Rankin, desenvolvida em 1957, foi amplamente utilizada para avaliação de incapacidade de pacientes pós-AVE, inicialmente com cinco níveis, variando de ausência de incapacidade a incapacidade acentuada. Em 1988 foi revisada e denominada escala modificada de Rankin que varia de 0 a 6. É um instrumento de avaliação fácil e rápida e pode ser aplicada por qualquer profissional de saúde. Assim como o índice de Barthel, esta escala não especifica o desempenho do paciente em tarefas cotidianas (BANKS; MAROTTA, 2007).

A MIF é uma escala completa de desempenho funcional, e seu escore total na admissão se correlaciona positivamente com a MIF da alta e negativamente com o tempo de permanência em terapia. Os maiores ganhos de MIF em relação ao tempo de terapia ocorrem em pacientes com escore MIF de admissão entre 40 e 80. Pacientes com escore MIF maior que 80 na admissão e idade menor que 55 anos em geral não precisam de programa de reabilitação. Um escore menor que 40 e idade maior que 65 anos em geral está associada à necessidade de cuidados de enfermagem e assistência contínua no domicílio após a alta em mais de 60% dos casos (DOBKIN, 2004).

Apenas cerca de 25% dos pacientes com acidente vascular encefálico retornam ao nível basal de funcionalidade e participação nas atividades de vida

diária e comunitárias quando comparados à população normal (LAI et al., 2002; DOBKIN, 2005). A qualidade de vida tende a ser melhor entre aqueles pacientes com maior padrão funcional do que entre aqueles com pior padrão funcional (SAMSA; MATCHAR, 2004; DOBKIN, 2005). A deambulação e a independência para AVDs são os principais objetivos dos programas de reabilitação pós-AVE e o prognóstico do pacientes está associado com diversas variáveis (SÁNCHEZ-BLANCO et al., 1999).

A espasticidade é um dos fatores que interferem com o processo de reabilitação funcional no AVE. A espasticidade surge por causa da perda da inibição do reflexo miotático, resultante de lesão do neurônio motor superior (GOMES et al., 2001). A TbA, uma das mais potentes toxinas biológicas, age bloqueando a transmissão neuromuscular através da inibição da liberação de ACh e é um tratamento bem-estabelecido para espasticidade pós-AVE, apesar de muitas variações de doses entre diferentes protocolos (OZCAKIR; SIVRIOGLU, 2007).

A MIF é uma escala empregada mundialmente para avaliar a independência funcional em pacientes com diferentes condições clínicas, incluindo AVE (EILERTSEN et al., 1998). A escala é subdividida em escores motor (MIFm) e cognitivo e avalia a necessidade de assistência ou supervisão para realização de muitas atividades cotidianas (DOBKIN, 2005).

1.3. Justificativa

A relação entre parâmetros para avaliação de espasticidade em membro inferior e a MIF vem sendo investigada nos últimos anos em pacientes que fizeram uso de TbA, mas ainda sem dados definitivos e com protocolos diversos, principalmente no que se refere ao membro inferior.

Para espasticidade focal a TbA é o tratamento de escolha, como no caso do pé equino em pacientes com sequela de AVE (CATY et al., 2008). O uso da TbA nesses pacientes promove melhora da espasticidade, com ganho de amplitude de movimento, proporciona alívio da dor, quando presente, e melhor adaptação a órteses quando necessárias. Seus efeitos sobre ganhos funcionais, bem como a melhor dose de aplicação ainda não estão claramente definidos.

Dessa forma é necessário a busca pela melhor dose de TbA para uso no membro inferior espástico pós-AVE em pacientes em programa de reabilitação, avaliando seu impacto sobre objetivos essenciais da reabilitação: controle de espasticidade, ganho de amplitude de movimento, melhora do padrão de marcha e independência funcional.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

Avaliar o efeito de dose baixa de TbA (100UI) comparando com dose alta (300UI) sobre o pé equino espástico de pacientes com hemiparesia por sequela de AVE instalada há pelo menos seis meses.

2.2. Objetivos específicos:

- a) Determinar os efeitos da TbA sobre parâmetros clínicos utilizados para avaliação de espasticidade (goniometria, escala de Ashworth modificada e clônus de aquileu).
- b) Determinar os efeitos da TbA sobre parâmetros clínicos utilizados para avaliar melhora funcional na reabilitação (velocidade de marcha e MIF).
- c) Avaliar início e duração do efeito da TbA, se houver.
- d) Avaliar possível surgimento de efeitos adversos com o uso da TbA.
- e) Definir o perfil sócio-demográfico da amostra de pacientes analisada.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Procedimentos Éticos:

A pesquisa foi realizada após autorização da instituição para execução do trabalho. Foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí (Registro CEP-UESPI 091/11), respeitando os princípios éticos estabelecidos pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Apêndice A). Todos os pacientes participantes aceitaram e concordaram com as condições da pesquisa, além de assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Não houve em nenhum momento, antes, durante e após a pesquisa, qualquer conflito de interesse de ordem comercial, política e/ou financeira no estudo.

3.2. Método de Pesquisa:

O estudo realizado tem natureza longitudinal prospectiva e descritiva com abordagem quantitativa. É um estudo duplo cego com randomização da amostra. Foi realizado em um centro de reabilitação de referência para pacientes com sequela de acidente vascular encefálico na cidade de Teresina, Piauí.

3.3. Cenário e Participantes:

Foram avaliados 30 pacientes atendidos no Centro Integrado de Reabilitação (CEIR) com hemiparesia por sequela de acidente vascular encefálico (isquêmico ou hemorrágico). O tamanho da amostra (n) foi calculado a partir da expressão abaixo:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p) + e^2 \cdot (N - 1)}$$

Onde:

N = 3.000.000 (população aproximada do Estado do Piauí)

Z = variável normal padronizada associada ao nível de confiança (95%)

p = verdadeira probabilidade do evento (percentual mínimo utilizado = 1%)

e = erro amostral (5%)

Utilizando a fórmula obtém-se n = 16 pacientes. Foram selecionados 30 pacientes divididos em dois grupos. Os pacientes foram recrutados ou não para a pesquisa obedecendo aos critérios descritos a seguir:

3.4. Critérios de Inclusão:

- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Tempo mínimo de lesão de seis meses;
- Apresentar pelo menos um exame de imagem cerebral (tomografia ou ressonância nuclear magnética) após o ictus, confirmando diagnóstico de AVE isquêmico ou hemorrágico;
- Presença de pé equino espástico com escore Ashworth 3 ou 4;
- Pacientes capazes de deambular de forma independente de terceiros, com ou sem assistência de bengala e/ou uso de órtese;
- Pacientes com disponibilidade para terapias de reabilitação pelo menos 4 dias por semanas (e pelo menos 40 minutos por dia) nos 3 meses seguintes;
- Pacientes capazes de colaborar com o exame clínico.

3.5. Critérios de Não Inclusão:

- Apresentar exames laboratoriais anormais antes do início do tratamento;
- Apresentar teste de Beta-hCG pré-tratamento sugestivo de gravidez ou estar amamentando;

- Presença de processo inflamatório e/ou infeccioso no local da aplicação da toxina botulínica;
- Apresentar comorbidade clínica ou cirúrgica, atual ou prévia, considerada fator de risco para a saúde do paciente caso se submeta ao tratamento com toxina botulínica;
- Presença de hipersensibilidade conhecida à toxina botulínica;
- Estar em uso de medicação que possa interferir na junção neuromuscular (aminoglicosídeos, procainamida, benzodiazepínicos, fenitoína, morfina, barbitúricos, lidocaína e/ou gabapentina) (BONEVA et al., 2000);
- Apresentar diagnóstico prévio de doença da junção neuromuscular ou doença degenerativa do neurônio motor;
- Estar em uso de medicação anticoagulante oral ou parenteral;
- Apresentar história prévia de aplicação de toxina botulínica;
- Apresentar história prévia de participação regular em terapias de reabilitação em qualquer momento pós-AVE;
- Presença de alterações cognitivas graves o suficiente para prejudicar a colaboração durante o exame clínico;
- Pontuação no MEEM abaixo do esperado para o nível de escolaridade, com o seguinte corte: 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para até quatro anos de escolaridade; 26,5 pontos para até oito anos de escolaridade; 28 pontos para até onze anos de escolaridade e 29 pontos para mais de onze anos de escolaridade (BRUCKI et al., 2003).
- Presença de afasia global ou afasia de compreensão.

3.6. Critérios de Exclusão:

- Detectar algum dos critérios de não inclusão em qualquer fase da pesquisa;

- Faltar pelo menos uma das etapas de avaliação clínica do estudo no seguimento após a aplicação da toxina botulínica;
- Faltar pelo menos três dias de terapia de reabilitação no intervalo de um mês durante os três meses de seguimento.

3.7. Coleta de Dados:

Todos os pacientes coletaram material para os seguintes exames antes de serem incluídos no estudo:

- Hemograma
- VHS
- Glicemia
- Creatinina
- TSH
- Tempo de atividade de protrombina
- Beta-hCG (apenas as mulheres em idade fértil)
- CPK, TGO, TGP

Não havendo anormalidades laboratoriais e obedecendo os critérios de inclusão, não inclusão e exclusão, os pacientes foram randomizados de forma aleatória em dois grupos pelo primeiro investigador, fisioterapeuta do setor de Lesão Encefálica Adquirida, que não participou mais da pesquisa e que guardou as informações até a análise dos dados.

O segundo investigador, neurologista, membro titular da Academia Brasileira de Neurologia entrevistou todos os pacientes sobre variáveis demográficas (idade, gênero, tempo de lesão, lado da hemiparesia e tipo de AVE) e conduziu todas as avaliações clínicas no tempo zero (antes da aplicação da TbA) e em todas as fases após a aplicação. O segundo investigador estava cego ao longo do estudo.

O terceiro investigador, neurocirurgião, membro titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, com vasta experiência na aplicação de toxina botulínica, fez a aplicação da TbA em todos os pacientes do estudo. Os pacientes não foram informados sobre qual dose de TbA receberam.

3.8. Caracterização dos grupos quanto às doses de TbA:

O primeiro grupo recebeu injeção de 300UI de TbA assim distribuídas:

- a) 100UI no ventre medial do gastrocnêmio e 100UI no ventre lateral do gastrocnêmio divididas em dois pontos de aplicação em cada ventre: o primeiro no ponto médio da protuberância do gastrocnêmio e o outro cerca de 5cm proximalmente em direção à fossa poplítea;
- b) 100UI no sóleo divididas em dois pontos de aplicação, cada ponto a cerca de 2cm da linha média da panturrilha, um de cada lado, abaixo da porção distal da protuberância do gastrocnêmio.

O segundo grupo recebeu injeção de 100UI de TbA assim distribuídas:

- a) 50UI no ponto médio da protuberância do ventre medial do gastrocnêmio;
- b) 50UI no ponto médio da protuberância do ventre lateral do gastrocnêmio.

Dessa forma, em todos os pacientes do estudo, a dose total de TbA foi dividida igualmente entre cada ponto de aplicação (50UI de TbA por ponto de aplicação).

Os pontos de injeção foram determinados de acordo com palpação e referências anatômicas (PARRATTE et al., 2002; SÄTILÄ et al., 2008; VAN CAMPENHOUT et al., 2011) (Figura 9).

Uma diluição constante da TbA foi usada para todos os casos: 100UI de TbA em 2ml de solução salina 0,9% (Botox[®], Allergan, Irvine, CA).

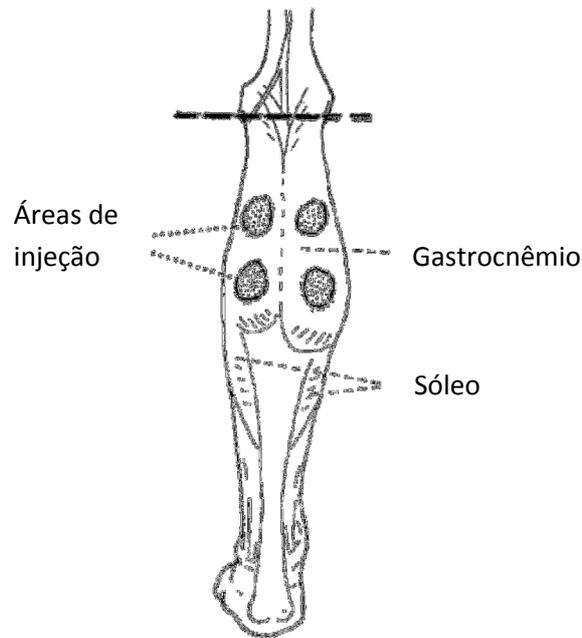


Figura 9. Principais pontos de referência anatômica para aplicação de TbA no músculo gastrocnêmio para tratamento de pé equino espástico. Adaptado de SÄTILÄ et al., 2008

3.9. Aplicação de TbA:

A apresentação utilizada no estudo da TbA foi reconstituída com solução salina 0,9% sem conservantes, estéril, injetável. Foi aspirada a quantidade necessária de diluente com a seringa de 5ml (Figura 10). O diluente foi injetado no frasco de TbA (Figura 11), sendo misturado delicadamente. Frascos sem vácuo foram rejeitados.

A aplicação de TbA foi preparada aspirando-se a toxina diluída do frasco em quantidade suficiente à dose de cada grupo, com nova seringa descartável de 5ml. As bolhas de ar na seringa foram expelidas e a seringa foi conectada à agulha calibre 22G, procedendo-se à aplicação nos músculos selecionados (Figura 12).



Figura 10. Seringa de 5ml e agulha calibre 22G utilizadas para injeção intramuscular de TbA nos pacientes do estudo.



Figura 11. Frascos de TbA utilizados no estudo. (Botox[®], Allergan, Irvine, CA).



Figura 12. Aplicação intramuscular de TbA em paciente do estudo.

3.10. Programa de reabilitação:

Durante todo o estudo todos os pacientes envolvidos foram inseridos em programa de reabilitação no Centro Integrado de Reabilitação (Teresina, PI, Brasil) com agenda regular de atividades físicas. Todos participaram das seguintes terapias:

a) Fisioterapia (com pelo menos um atendimento semanal na fisioterapia de solo e pelo menos um atendimento semanal da fisioterapia aquática) com objetivos de treino de marcha e melhora da amplitude de movimento;

b) Terapia ocupacional com objetivo de treino de atividades de vida diária.

As atividades de fisioterapia foram realizadas pelo menos duas vezes por semana, bem como as atividades de terapia ocupacional, de modo que cada paciente participasse de pelo menos uma terapia por dia no centro de reabilitação pelo menos quatro vezes por semana. Cada terapia teve duração de 40 minutos.

3.11. Seguimento clínico:

A primeira avaliação clínica foi realizada no mesmo dia e antes da aplicação de TbA. As avaliações clínicas subsequentes foram realizadas nas semanas 2, 4, 8 e 12 após a aplicação. Em cada uma das avaliações foram analisadas todas as seguintes variáveis: amplitude de movimento, escore Ashworth, tempo para andar 10 metros, escore de clônus e parte motora da Medida de Independência Funcional (MIFm).

3.11.1. Amplitude de movimento:

Na posição de repouso, o ângulo de dorsiflexão passiva da articulação do tornozelo em graus foi medido através de um goniômetro, com o paciente deitado em decúbito dorsal (Figura 13). O ponto zero do goniômetro foi posicionado no maléolo lateral da tibia; um eixo do goniômetro acompanhou a linha média da tibia e o outro eixo terminou na tuberosidade do quinto metatarso, obtendo-se desta forma um ângulo em graus. A diferença deste ângulo obtido para 90° (que é o ângulo

normal esperado na flexão dorsal passiva da articulação do tornozelo) foi considerado o ângulo de limitação de amplitude de movimento e foi utilizado no estudo (GREENE; HECKMAN, 1994).



Figura 13. Medida da amplitude de movimento passivo da articulação do tornozelo através da goniometria.

3.11.2. Escore Ashworth:

O tônus dos músculos flexores plantares do tornozelo foi avaliado conforme a escala modificada de Ashworth descrita a seguir, variando de 0 a 5.

Grau 0: nenhum aumento do tônus muscular;

Grau 1: leve aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão momentânea ou por uma resistência mínima no final da amplitude de movimento articular (ADM), quando a região é movida em flexão ou extensão;

Grau 2: leve aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da ADM restante;

Grau 3: aumento mais marcante do tônus muscular, durante a maior parte da ADM, mas a região é movida facilmente;

Grau 4: considerável aumento do tônus muscular, o movimento passivo é difícil;

Grau 5: parte afetada rígida em flexão ou extensão.

3.11.3. Tempo para andar 10 metros:

O tempo necessário para deambular 10 metros com ou sem assistência de bengala e/ou órtese foi medido em segundos. O teste foi realizado em um corredor plano sem obstáculos de 14 metros de comprimento, o qual o paciente deambulava em toda sua extensão. O tempo foi medido nos 10 metros intermediários (desconsiderando os dois metros iniciais de aceleração e os dois metros finais de desaceleração) e nas mesmas condições (com ou sem uso de auxílio-locomoção e/ou órtese) para cada paciente em todas as fases do estudo. O teste foi realizado sempre com o uso de calçados. O tempo para andar 10 metros é utilizado em condições neurológicas diversas, incluindo o AVE (VAN HEDEL et al., 2005; PARK et al., 2013) e tem seu uso descrito no Brasil (NASCIMENTO et al., 2012).

3.11.4. Escore de clônus:

A duração do clônus de aquileu foi medida em 5 níveis, assim definidos (BAYRAM et al., 2006):

Nível 0: sem clônus; clônus não pode ser induzido;

Nível 1: clônus dura de 1 a 4 segundos;

Nível 2: clônus dura de 5 a 9 segundos;

Nível 3: clônus dura de 10 a 15 segundos;

Nível 4: clônus dura mais de 15 segundos.

3.11.5. Medida de Independência Funcional motora (MIFm):

Escore MIF considerando apenas os parâmetros de avaliação motora, com variação no intervalo de 13 a 91. A MIF motora é composta por 13 itens assim dispostos:

- A. Alimentação;
- B. Higiene pessoal;
- C. Banho (lavar o corpo);
- D. Vestir metade superior;
- E. Vestir metade inferior;
- F. Utilização do vaso sanitário;
- G. Controle da urina;
- H. Controle das fezes;
- I. Transferências para leito, cadeira ou cadeira de rodas;
- J. Transferências para vaso sanitário;
- K. Transferências para banheira ou chuveiro;
- L. Marcha / cadeira de rodas;
- M. Escadas.

Os itens A a F correspondem a auto-cuidados; os itens G e H correspondem ao controle de esfínteres; os itens I a K correspondem à mobilidade; e os itens L e M correspondem à locomoção.

Cada um dos 13 itens recebe pontuação de um a sete da seguinte forma:

- 1) Ajuda total (indivíduo realiza de 0 a 24% da atividade);
- 2) Ajuda máxima (paciente realiza 25 a 49% da atividade);
- 3) Ajuda moderada (paciente realiza de 50 a 74% da atividade);
- 4) Ajuda mínima (paciente realiza 75% ou mais da atividade);
- 5) Supervisão;
- 6) Independência modificada;
- 7) Independência completa (em segurança, em tempo normal).

As pontuações de cada um dos 13 itens são somadas obtendo-se o escore MIFm final. A MIF é um instrumento traduzido e validado para língua portuguesa e amplamente empregado no Brasil (RIBERTO et al., 2004).

3.12. Análise estatística:

Após o término da coleta de dados, os mesmos foram reunidos e analisados. Os testes estatísticos utilizados foram os seguintes:

- Análise descritiva através de gráficos, tabelas e medidas descritivas.
- O teste de Komolgorov-Smirnov foi realizado para avaliar normalidade de distribuição dos dados e escolher entre testes paramétricos e não-paramétricos para cada variável.
- Quando a normalidade dos dados é verificada, foi utilizado o teste t-Student para comparação de médias de duas populações independentes em cada um dos períodos de observação separadamente, com o coeficiente de correlação de Pearson para análise de associações.
- Quando a normalidade dos dados não é verificada, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação de medianas de duas populações independentes, com o coeficiente de correlação de Spearman para análise de associações.
- Para verificar a existência de associação entre os dois grupos quanto às variáveis demográficas (idade, gênero, tempo de lesão, lado da hemiparesia e tipo de AVE) foram utilizados o teste t-Student, o teste de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher, conforme apropriado. O teste de Fisher foi escolhido por causa da existência de frequências abaixo de cinco.
- Para verificar a diferença entre as médias de cada parâmetro clínico no tempo zero e na 12^a semana foi usado o teste t-Student para dados pareados para cada grupo.

Em todos os testes utilizados os dados foram considerados estatisticamente significativos quando a possibilidade de ocorrência da hipótese nula foi menor ou igual a 5%.

A análise estatística foi realizada através do software *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows* versão 12.

4. RESULTADOS:

4.1. Caracterização e distribuição da amostra:

Trinta pacientes com hemiparesia espástica pós-AVE foram inicialmente selecionados. Quatro indivíduos preencheram pelo menos um dos critérios de não inclusão (nos quatro casos houve alteração em exames laboratoriais pré-tratamento). Os 26 pacientes restantes foram divididos em dois grupos, cada um com 13 pacientes. Dois pacientes do primeiro grupo e três pacientes do segundo grupo recrutados abandonaram o seguimento durante o estudo e foram excluídos. Destes um paciente do segundo grupo faltou uma avaliação clínica e os demais tiveram mais que três faltas em terapias de reabilitação no intervalo de um mês. Dessa forma, 21 pacientes concluíram o estudo, sendo 11 pacientes no Grupo 1 (300UI TbA) e 10 pacientes no Grupo 2 (100UI TbA). As etapas de recrutamento e exclusão de pacientes dos grupos estão ilustradas na Figura 14.

4.2. Dados demográficos e caracterização dos grupos:

As características demográficas da população participante estão representadas na Tabela 1. Como resultado da randomização não houve diferença significativa entre os grupos em termos de idade (Figura 15), gênero (Figura 16), duração dos sintomas (Figura 17), lado afetado (Figura 18) e tipo de AVE (Figura 19). Em relação às variáveis clínicas (amplitude de movimento, escore Ashworth, tempo para andar 10 metros, escore clônus e MIFm) também não houve diferença significativa entre os grupos no tempo zero, antes da aplicação de TbA, conforme representado na Tabela 2.

4.3. Efeitos adversos:

Nenhum efeito adverso grave foi relatado durante o estudo. Dois pacientes do Grupo 1 queixaram-se de dor leve na panturrilha logo após a aplicação da TbA, mas que em ambos os casos melhorou em 2 a 3 dias, após uso de paracetamol (Figura 20).

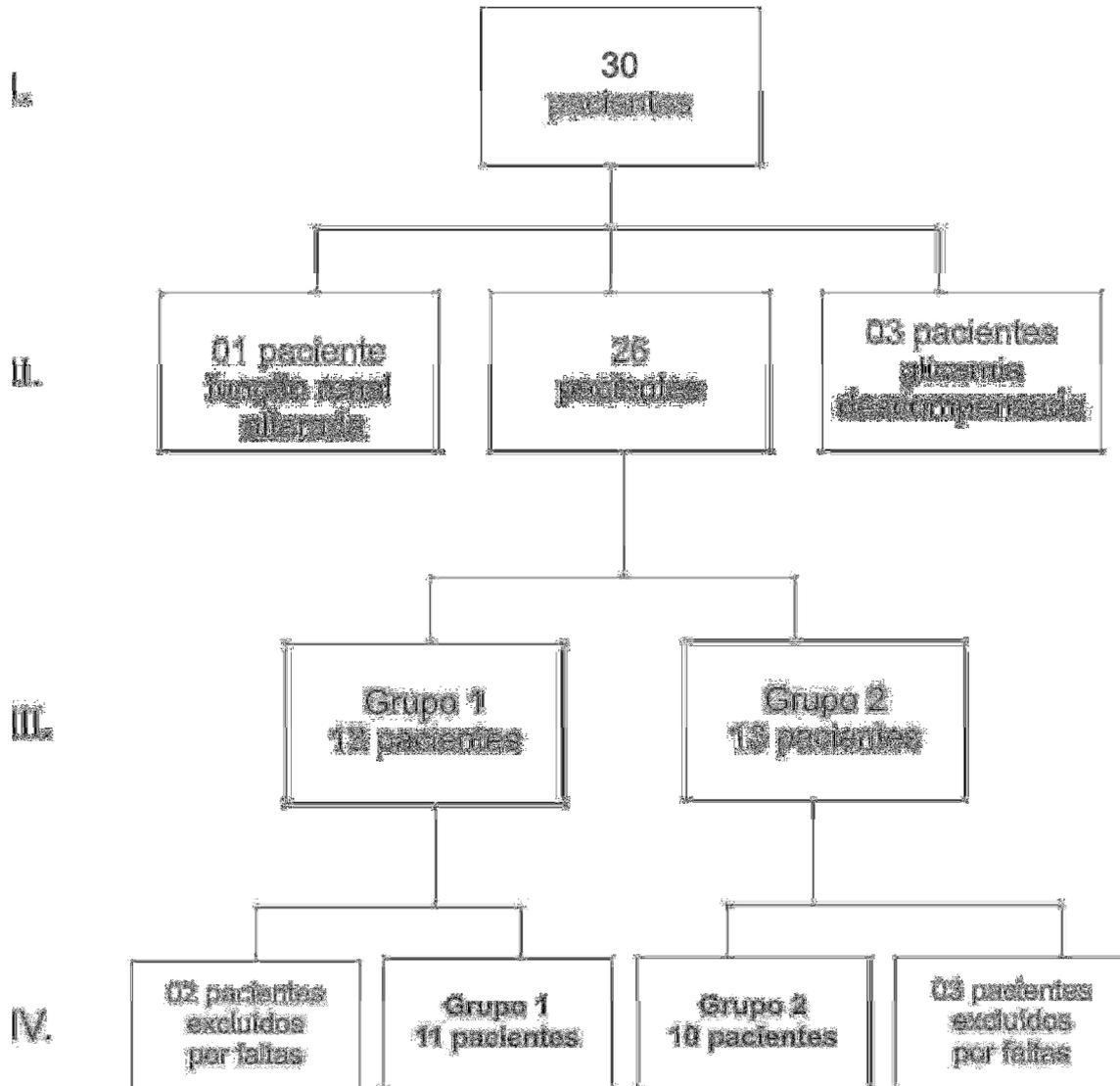


Figura 14. Etapas de recrutamento e seleção dos pacientes do estudo.

I. Recrutamento inicial. II. Critérios de não-inclusão. III. Divisão dos grupos. IV. Critérios de exclusão. Na etapa II um paciente apresentou creatinina de 3,8mg/dL e três pacientes apresentaram glicemia acima de 300mg/dL. Na etapa IV um paciente do grupo 1 foi excluído por faltar uma das fases de *follow-up* do estudo e as outras quatro exclusões foram de pacientes que tiveram mais que três faltas no intervalo de um mês nas terapias do programa de reabilitação.

TABELA 1. Caracterização dos grupos quanto às variáveis demográficas.

Variáveis (DP)	Grupo 1 (n=11) 300UI	Grupo 2 (n=10) 100UI	Valor de “p” (teste bicaudal)
Idade média em anos	50,5 ($\pm 6,8$)	47,9 ($\pm 3,8$)	0,309
Mediana	[34-59]	[42-54]	
[Variação]			
Gênero			0,395
Feminino	7	4	
Masculino	4	6	
Tempo médio pós-AVE em meses	41,6 ($\pm 63,4$)	34,5 ($\pm 33,8$)	0,721
Mediana	11	16	
[Variação]	[6-193]	[6-89]	
Lado da hemiparesia			0,670
Direita	5	6	
Esquerda	6	4	
Tipo de AVE			1,000
Isquêmico	7	7	
Hemorrágico	4	3	

DP: desvio-padrão; AVE: acidente vascular encefálico.

Os valores de idade média e tempo médio pós-AVE são expressos como média \pm desvio-padrão. Os valores representam as características demográficas do grupo de pacientes submetido à aplicação de 300UI de TbA e do grupo submetido à aplicação de 100UI de TbA, ambos no início do estudo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto às variáveis representadas (teste t-Student bicaudal).

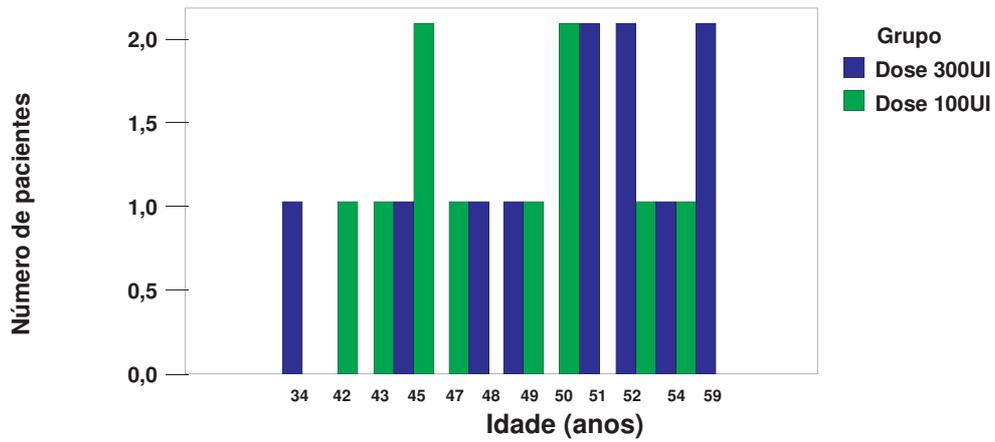


FIGURA 15. Distribuição dos pacientes por grupo quanto à idade. O gráfico ilustra o número de pacientes em cada faixa etária representada na amostra nos grupos submetidos à aplicação de 300UI e 100UI de TbA, respectivamente.

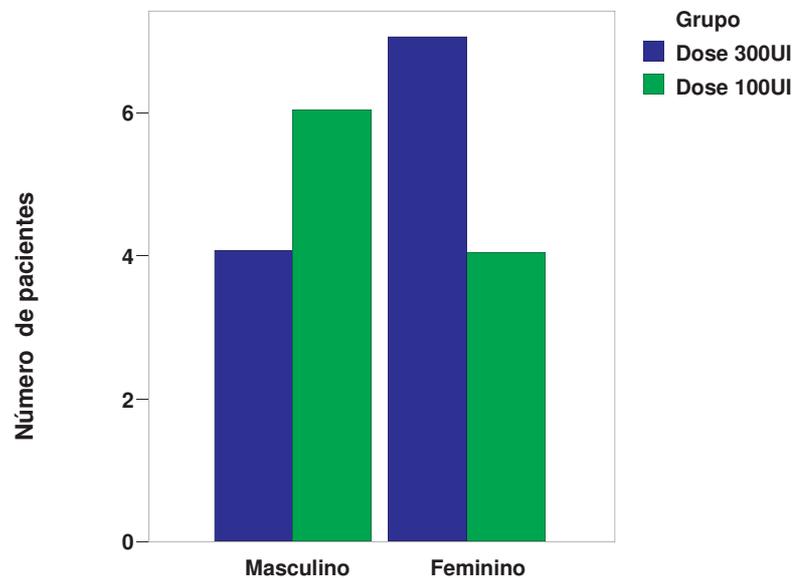


FIGURA 16. Distribuição dos pacientes por grupo quanto ao gênero. O gráfico mostra o número absoluto de pacientes dos gêneros masculino e feminino em cada um dos grupos do estudo.

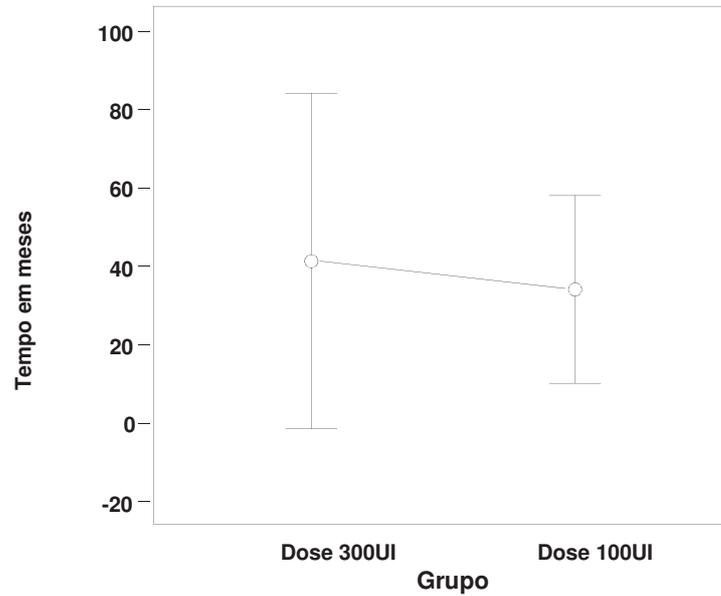


FIGURA 17. Representação das médias do tempo de lesão de ambos os grupos com nível de confiança de 95%. O gráfico ilustra o tempo de lesão médio no grupo que recebeu aplicação de 300UI de TbA e no grupo que recebeu 100UI.

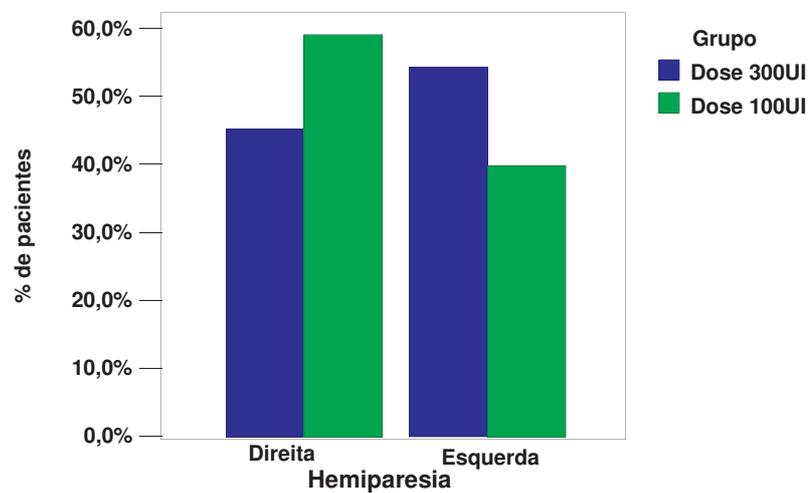


FIGURA 18. Distribuição dos pacientes por grupo quanto ao lado da hemiparesia. O gráfico mostra a porcentagem de pacientes com hemiparesia direita e de pacientes com hemiparesia esquerda em cada um dos grupos do estudo.

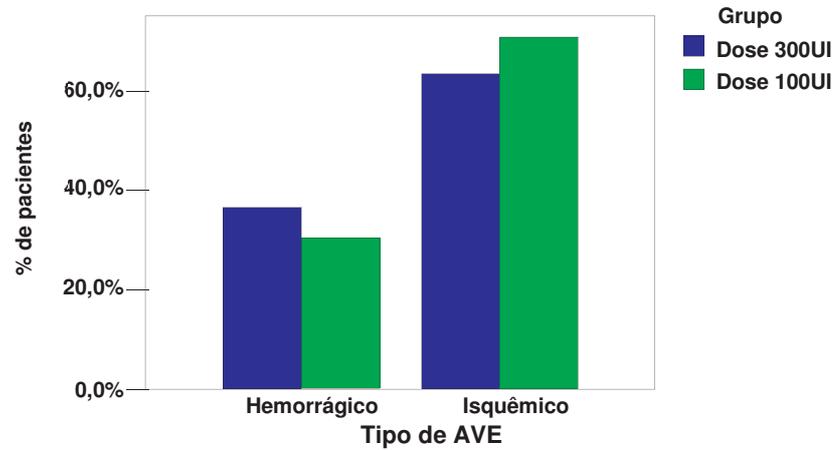


FIGURA 19. Distribuição dos pacientes por grupo quanto ao tipo de acidente vascular encefálico. O gráfico representa a porcentagem de pacientes com sequela de AVE hemorrágico e de pacientes com sequela de AVE isquêmico em cada grupo.

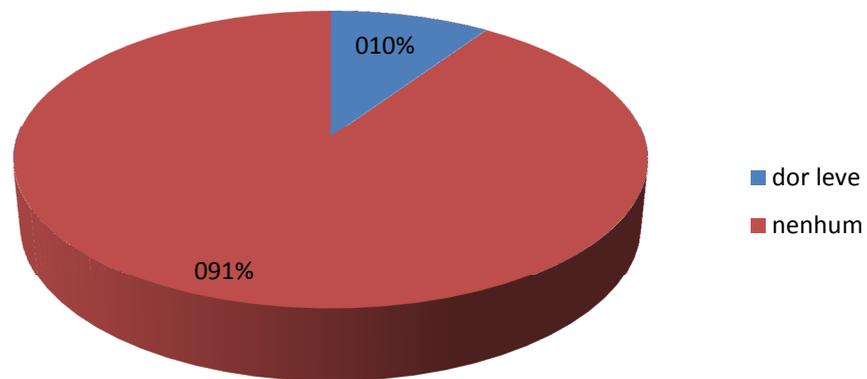


Figura 20. Frequência de efeitos adversos encontrados nos pacientes do estudo. Do total da amostra, dois pacientes (9,5% do total) do Grupo 1 (300UI) relataram dor leve na panturrilha que melhorou em poucos dias. Os demais 19 pacientes do estudo (90,5% do total) não apresentaram nenhum efeito adverso durante o seguimento.

TABELA 2. Caracterização de ambos os grupos no tempo zero quanto às variáveis clínicas.

Variáveis (DP)	Grupo 1 (n=11) 300UI	Grupo 2 (n=10) 100UI	Valor de “p” (teste bicaudal)
Amplitude de movimento média antes TbA	14,1(±6,3)	13,5 (±4,7)	0,691
em graus	15	15	
Mediana	[5-25]	[5-20]	
[Variação]			
Escore Ashworth médio antes TbA	3,3 (±0,5)	3,4 (±0,5)	0,560
Mediana	[3-4]	[3-4]	
[Variação]			
Tempo médio para andar 10 metros antes TbA em segundos	35,7 (±7,3)	34,9 (±6,1)	0,782
Mediana	[27-48]	[28-45]	
[Variação]			
Escore clônus médio antes TbA	1,5 (±1,0)	1,6 (±1,1)	0,910
Mediana	2	2	
[Variação]	[0-3]	[0-3]	
MIFm média antes TbA	65,3 (±15,1)	70,0 (±9,4)	0,406
Mediana	69	68	
[Variação]	[41-88]	[61-86]	

DP: desvio-padrão; TbA: toxina botulínica tipo A; MIFm: Medida de Independência Funcional motora.

Os valores representados na tabela são expressos como média ± desvio-padrão. Os valores definem as características clínicas do grupo de pacientes submetido à aplicação de 300UI de TbA e do grupo submetido à aplicação de 100UI de TbA, ambos no início do estudo. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto às variáveis representadas (teste t-Student bicaudal).

4.4. Seguimento clínico:

A Tabela 3 representa as médias de cada uma das variáveis clínicas no tempo zero e em cada uma das fases do acompanhamento.

TABELA 3. Média e desvio-padrão das variáveis clínicas em ambos os grupos em cada uma das etapas de seguimento.

Variáveis	Início		Semana 2		Semana 4		Semana 8		Semana 12	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
Média (DP)										
ADM em graus	14,1 (±6,3)	13,5 (±4,7)	13,6 (±6,4)	12,5 (±4,9)	8,2 (±5,6)	9,0 (±4,0)	8,2 (±5,6)	10,5 (±3,7)	7,7 (±5,6)	13,5 (±4,7)
Score Ashworth	3,3 (±0,5)	3,4 (±0,5)	3,0 (±0,8)	3,3 (±0,7)	2,0 (±1,0)	2,7 (±0,8)	1,7 (±0,8)	2,7 (±0,8)	1,6 (±0,9)	3,3 (±0,7)
Tempo para andar 10 metros em segundos	35,7 (±7,3)	34,9 (±6,1)	35,8 (±7,5)	34,9 (±6,3)	35,1 (±6,8)	32,8 (±6,5)	31,2 (±7,0)	31,0 (±5,5)	30,8 (±7,2)	31,9 (±5,6)
Score clônus	1,5 (±1,0)	1,6 (±1,1)	1,6 (±1,0)	1,7 (±1,2)	1,5 (±1,0)	1,5 (±1,1)	1,4 (±1,0)	1,5 (±1,1)	1,4 (±1,1)	1,6 (±1,1)
MIFm	65,3 (±15,1)	70,0 (±9,4)	66,8 (±15,5)	72,3 (±9,7)	69,73 (±15,6)	74,1 (±8,8)	72,8 (±15,6)	76,3 (±9,4)	75,1 (±14,9)	77,9 (±10,1)

DP: desvio-padrão; ADM: amplitude de movimento; MIFm: Medida de Independência Funcional motora; Grupo 1: dose 300UI; Grupo 2: dose 100UI.

Os valores representados na tabela são expressos como média \pm desvio-padrão. A tabela ilustra os valores médios de todas as variáveis clínicas analisadas no estudo no grupo que recebeu 300UI de TbA e no grupo que recebeu 100UI no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de *follow-up*.

Foram verificadas algumas correlações dentro de cada grupo em cada fase do estudo. Através do coeficiente de correlação de Pearson observou-se no **Grupo 1** (Tabela 4):

Semana 2: Houve correlação positiva da amplitude de movimento com o escore Ashworth ($r=0,710$; $p=0,014$), com o tempo para andar 10 metros ($r=0,760$; $p=0,007$), com o escore clônus ($r=0,605$; $p=0,048$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,897$; $p < 0,0001$). Houve ainda correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,810$; $p= 0,003$), com o escore clônus ($r=0,629$; $p=0,038$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,742$; $p=0,009$). O tempo para andar 10 metros teve correlação positiva com o escore clônus ($r=0,757$; $p=0,007$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,906$; $p<0,0001$). O escore clônus teve correlação negativa com a MIFm ($r=-0,778$; $p=0,005$).

Semana 4: Houve correlação positiva da amplitude de movimento com o escore Ashworth ($r=0,893$; $p < 0,0001$), com o tempo para andar 10 metros ($r=0,903$; $p < 0,0001$), com o escore clônus ($r=0,619$; $p=0,042$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,928$; $p < 0,0001$). Houve também correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,902$; $p < 0,0001$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,872$; $p < 0,0001$). O tempo para andar 10 metros teve correlação positiva com o escore clônus ($r=0,692$; $p=0,018$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,912$; $p < 0,0001$). O escore clônus teve correlação negativa com a MIFm ($r=-0,739$; $p=0,009$).

Semana 8: Foi encontrada correlação positiva da amplitude de movimento com o escore Ashworth ($r=0,785$; $p=0,004$), com o tempo para andar 10 metros ($r=0,850$; $p=0,001$), com o escore clônus ($r=0,735$; $p=0,01$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,893$; $p < 0,0001$). Também ocorreu correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,790$; $p=0,004$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,707$; $p=0,015$). O tempo para andar 10 metros teve correlação positiva com o escore clônus ($r=0,782$; $p=0,004$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,851$; $p=0,001$). O escore clônus teve correlação negativa com a MIFm ($r=-0,815$; $p=0,002$).

Semana 12: Foi encontrada correlação positiva da amplitude de movimento com o escore Ashworth ($r=0,880$; $p < 0,0001$) e com o tempo para andar 10 metros ($r=0,717$; $p=0,013$), e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,878$; $p < 0,0001$). Evidenciou-se ainda correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,772$; $p=0,005$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,905$;

$p < 0,0001$). O tempo para andar 10 metros teve correlação negativa com a MIFm ($r=-0,865$; $p=0,001$). O escore clônus teve correlação negativa com a MIFm ($r=-0,631$; $p=0,037$).

TABELA 4. Correlações entre variáveis clínicas no grupo 1 (dose 300UI de TbA) quando possibilidade de ocorrência de hipótese nula igual ou menor que 5%.

Semana	Ash				TA-10				Cln				MIFm			
	2	4	8	12	2	4	8	12	2	4	8	12	2	4	8	12
ADM	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P		N	N	N	N
Ash					P	P	P	P	P				N	N	N	N
TA-10									P	P	P		N	N	N	N
Cln													N	N	N	N

ADM: amplitude de movimento; Ash: escore Ashworth; TA-10: tempo para andar 10 metros; Cln: escore clônus; MIFm: Medida de Independência Funcional motora; P: correlação positiva; N: correlação negativa.

No **Grupo 2**, foram observadas as seguintes correlações através do coeficiente de Pearson (Tabela 5):

Semana 2: Ocorreu correlação positiva da amplitude de movimento com o escore Ashworth ($r=0,762$; $p=0,01$) e com o tempo para andar 10 metros ($r=0,862$; $p=0,001$). Houve ainda correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,740$; $p=0,014$). O tempo para andar 10 metros teve correlação negativa com a MIFm ($r=-0,819$; $p=0,004$).

Semana 4: Houve correlação positiva da amplitude de movimento com o tempo para andar 10 metros ($r=0,876$; $p=0,001$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,802$; $p=0,005$). Houve ainda correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,794$; $p=0,006$). O tempo para andar 10 metros teve correlação negativa com a MIFm ($r=-0,807$; $p=0,005$).

Semana 8: Foi encontrada correlação positiva da amplitude de movimento com o tempo para andar 10 metros ($r=0,657$; $p=0,039$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,713$; $p=0,021$). Houve ainda correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,761$; $p=0,011$). Houve correlação negativa entre o tempo para andar 10 metros e a MIFm ($r=-0,788$; $p=0,007$). O escore clônus apresentou correlação positiva com o escore Ashworth ($r=0,687$; $p=0,028$).

Semana 12: Foi observada correlação positiva da amplitude de movimento com o escore Ashworth ($r=0,677$; $p=0,032$) e com o tempo para andar 10 metros ($r=0,702$; $p=0,024$) e correlação negativa com a MIFm ($r=-0,830$; $p=0,003$). Houve ainda correlação positiva do escore Ashworth com o tempo para andar 10 metros ($r=0,652$; $p=0,041$). Ocorreu correlação negativa entre o tempo para andar 10 metros e a MIFm ($r=-0,756$; $p=0,011$).

TABELA 5. Correlações entre variáveis clínicas no grupo dose 100UI quando possibilidade de ocorrência de hipótese nula igual ou menor que 5%.

Semana	Ash				TA-10				Cln				MIFm			
	2	4	8	12	2	4	8	12	2	4	8	12	2	4	8	12
ADM	P			P	P	P	P	P						N	N	N
Ash					P	P	P	P		P						
TA-10														N	N	N
Cln				P												

ADM: amplitude de movimento; Ash: escore Ashworth; TA-10: tempo para andar 10 metros; Cln: escore clônus; MIFm: Medida de Independência Funcional motora; P: correlação positiva; N: correlação negativa.

4.4.1. Amplitude de movimento:

Após avaliação dos dados pelo teste KS (que considera normalidade quando $p > 0,05$), as variações referentes à amplitude de movimento medida em graus tiveram distribuição normal em ambos os grupos (Grupo 1 $p=0,967$; Grupo 2 $p=0,875$).

Houve diferença significativa na amplitude de movimento entre os dois grupos apenas na 12^a semana ($p=0,021$), após comparação dos dados pelo teste t-Student, com melhora no grupo 300UI em relação ao grupo 100UI. As curvas das médias de cada grupo em cada etapa do estudo seguiram as tendências ilustradas na Figura 21. No gráfico plotado observa-se diferença significativa apenas na última semana (Figura 22)

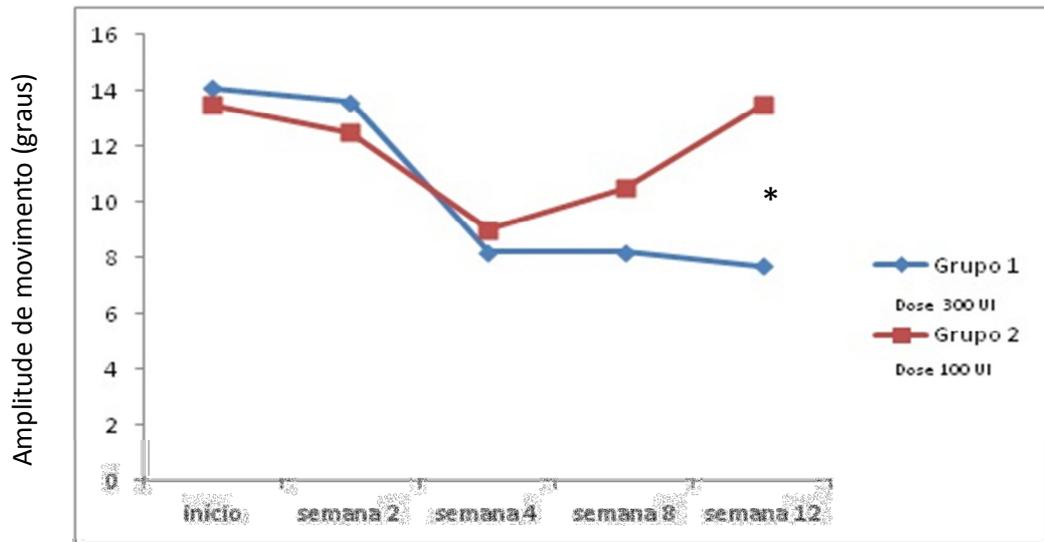


FIGURA 21. Evolução das médias da amplitude de movimento durante o acompanhamento. O gráfico mostra as médias da amplitude de movimento de ambos os grupos no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico. Na 12ª semana houve diferença significativa entre os dois grupos (* $p=0,021$) (teste t-Student).

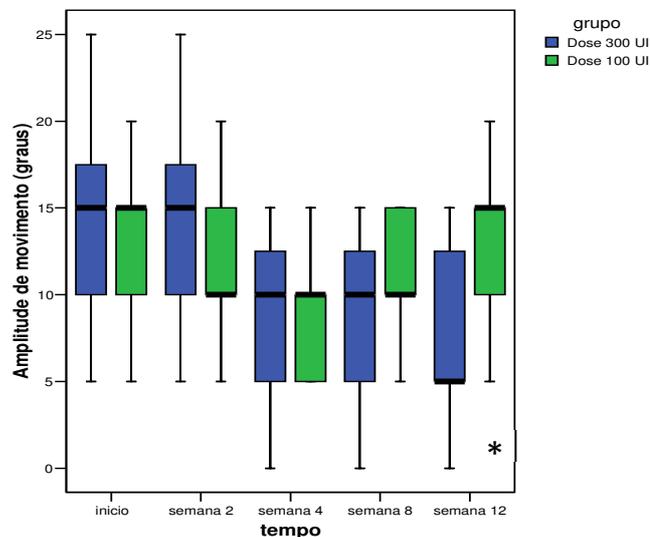


FIGURA 22. Box-plot da amplitude de movimento em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis da amplitude de movimento de cada grupo do estudo no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de *follow-up*. Houve diferença significativa na 12ª semana de seguimento (* $p=0,021$) (teste t-Student).

Observa-se a variação das médias dos dois grupos em cada fase do acompanhamento na barra de erro (Figura 23) a seguir (erro padrão médio=1,73 no Grupo 1 e 1,32 no Grupo 2).

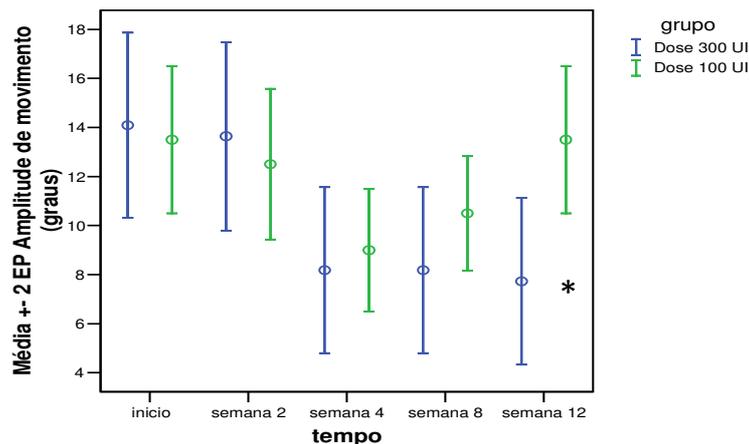


FIGURA 23. Média \pm 2ep da amplitude de movimento em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento. O gráfico compara as médias amostrais da amplitude de movimento no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico de ambos os grupos do estudo $\pm 2ep$ (erro-padrão) com intervalo de confiança de 95%. Houve diferença significativa entre as médias na 12^a semana de acompanhamento (* $p=0,021$) (teste t-Student).

4.4.2. Escore Ashworth

Foi considerada distribuição normal das curvas das médias de ambos os grupos em cada fase do estudo, referentes ao escore Ashworth, segundo teste KS (Grupo 1 $p=0,748$; Grupo 2 $p=0,433$). Obedecendo critério de inclusão, todos os pacientes no tempo zero tinham escore Ashworth 3 ou 4.

Houve diferença significativa entre os dois grupos na 8^a semana ($p=0,012$) e na 12^a semana ($p < 0,0001$) de seguimento clínico, segundo teste t-Student, com melhora no grupo 300UI em relação ao grupo 100UI. As curvas de tendência das médias de cada grupo estão representadas na Figura 24. O gráfico plotado mostra diferença significativa nas semanas 8 e 12 (Figura 25).

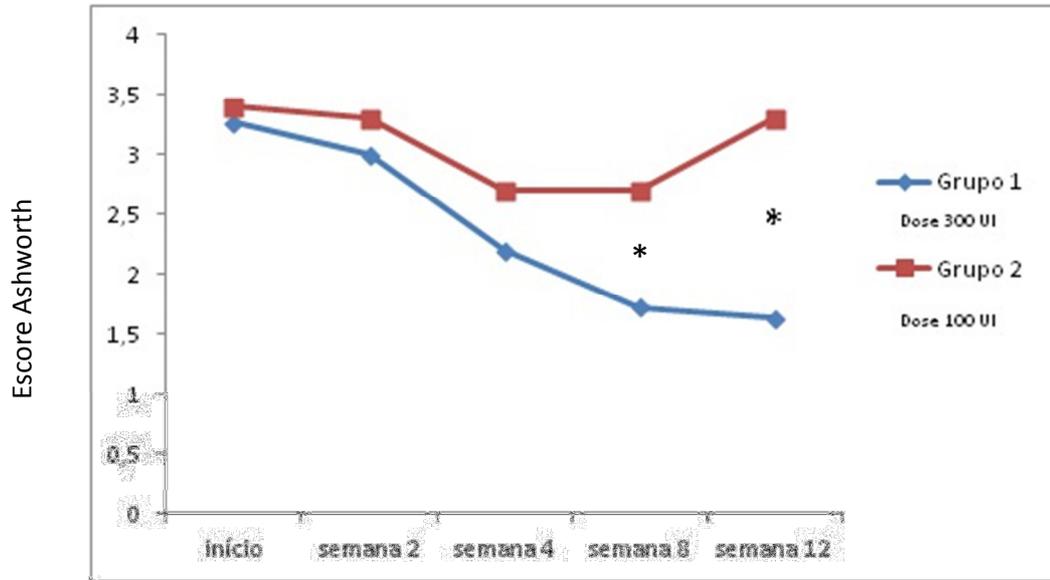


FIGURA 24. Evolução das médias do escore Ashworth durante o acompanhamento. O gráfico mostra as médias do escore Ashworth de ambos os grupos no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico. Na 8ª (* $p=0,012$) e na 12ª (* $p < 0,0001$) semanas houve diferença significativa entre os dois grupos (teste t-Student).

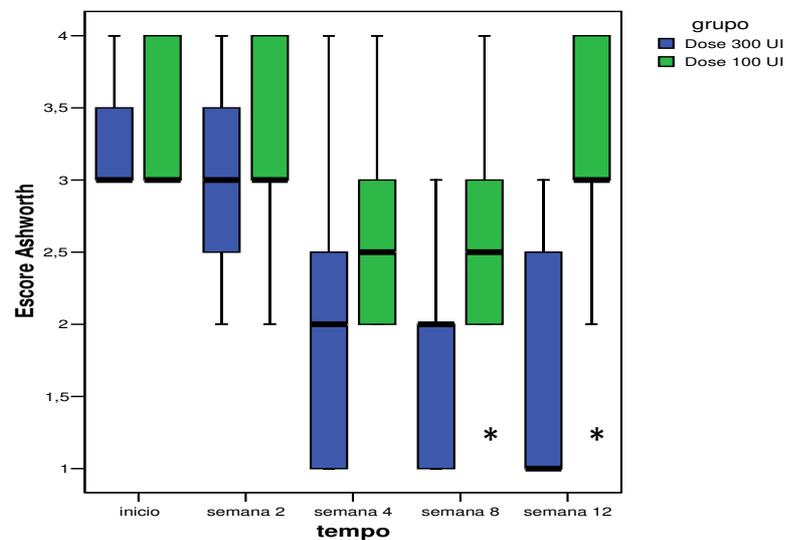


FIGURA 25. Box-plot do escore Ashworth em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis do escore Ashworth de cada grupo do estudo no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de *follow-up*. Na 8ª (* $p=0,012$) e na 12ª (* $p < 0,0001$) semanas houve diferença significativa entre os dois grupos (teste t-Student).

Na barra de erro a seguir (Figura 26), verifica-se a variação das médias de cada grupo (erro padrão médio=0,22 no Grupo 1 e 0,20 no Grupo 2).

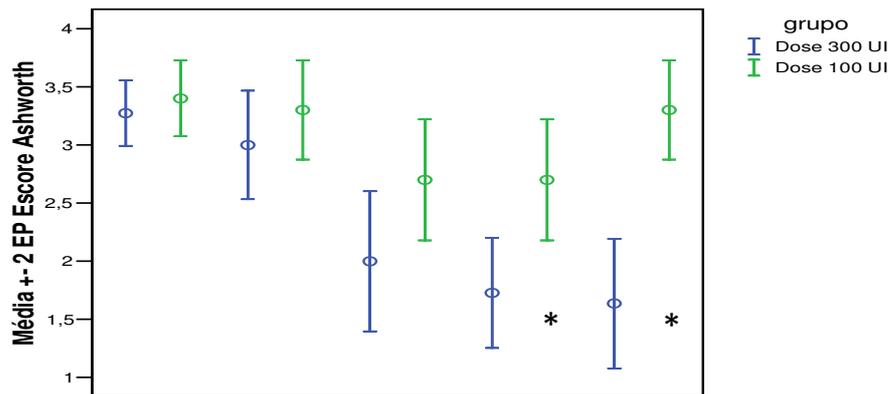


FIGURA 26. Média \pm 2ep do escore Ashworth em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento. O gráfico compara as médias amostrais do escore Ashworth no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico de ambos os grupos do estudo \pm 2ep (erro-padrão) com intervalo de confiança de 95%. Na 8ª (*p=0,012) e na 12ª (*p < 0,0001) semanas houve diferença significativa entre os dois grupos (teste t-Student).

4.4.3. Tempo para andar 10 metros

Após aplicação do teste KS, foi considerado que os dois grupos seguiam distribuição normal quanto ao tempo para andar 10 metros (Grupo 1 p=0,988; Grupo 2 p=0,910).

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em nenhum momento do seguimento, conforme representado nas curvas de tendências das médias (Figura 27) de cada semana e no gráfico plotado (Figura 28).

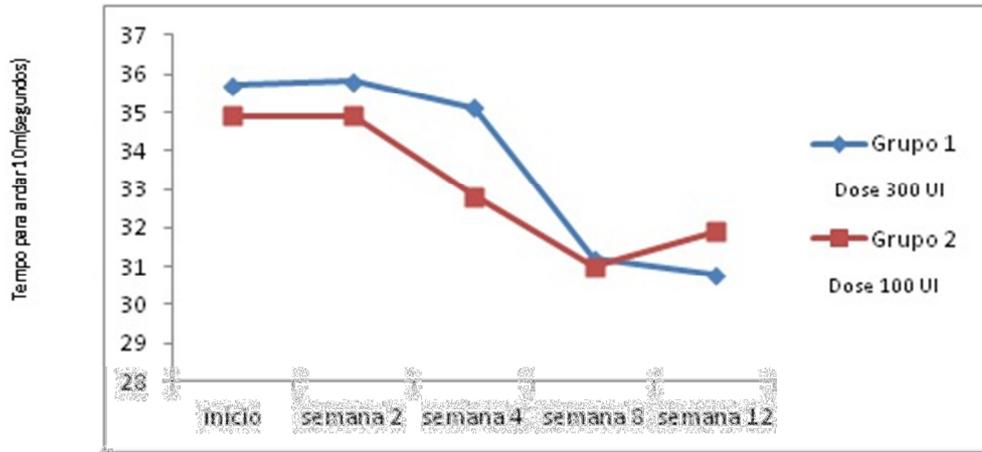


FIGURA 27. Evolução das médias do tempo para andar 10 metros durante o acompanhamento. O gráfico mostra as médias do tempo para andar 10 metros de ambos os grupos no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em nenhum momento do *follow-up*.

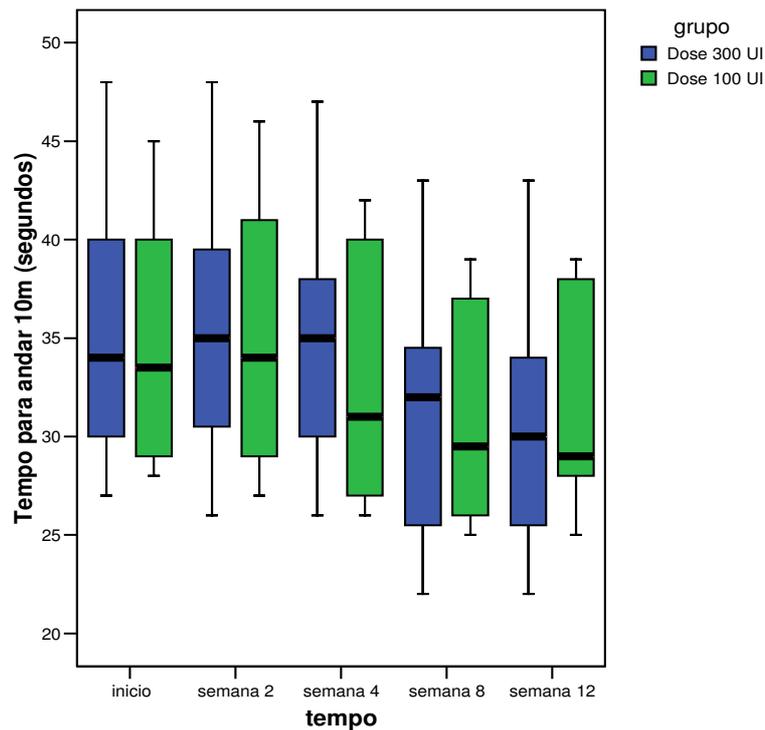


FIGURA 28. Box-plot do tempo para andar 10 metros em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis do tempo para andar 10 metros de cada grupo do estudo no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de *follow-up*. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhuma etapa do seguimento.

As variações das médias de cada grupo estão representadas na barra de erro ilustrada na Figura 29 (erro padrão médio=2,14 no Grupo 1 e 1,86 no Grupo 2).

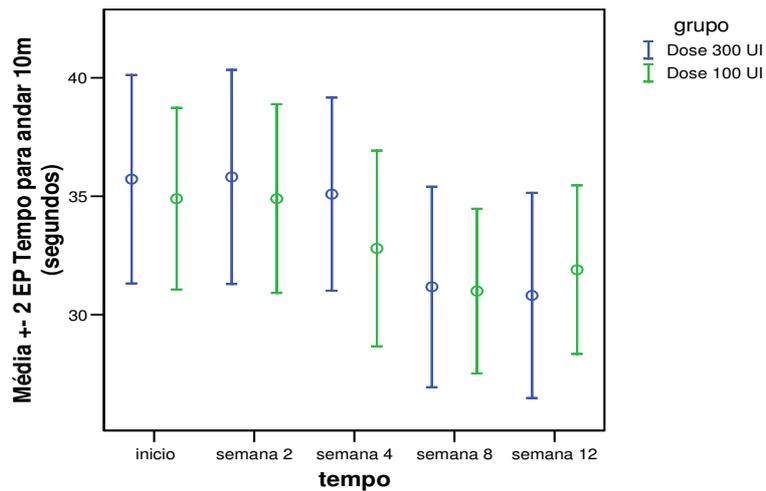


FIGURA 29. Média \pm 2ep do tempo para andar 10 metros em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento. O gráfico compara as médias amostrais do tempo para andar 10 metros no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico de ambos os grupos do estudo \pm 2ep (erro-padrão) com intervalo de confiança de 95%. Não houve diferença significativa entre os grupos no decorrer do acompanhamento.

4.4.4. Escore clônus

Ocorreu distribuição normal em ambos os grupos quanto ao escore clônus (Grupo 1 $p=0,997$; Grupo 2 $p=0,986$).

As curvas ilustradas na Figura 30 mostram as tendências das médias de cada semana em cada grupo. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em nenhum momento do estudo, conforme observa-se no gráfico plotado (Figura 31).

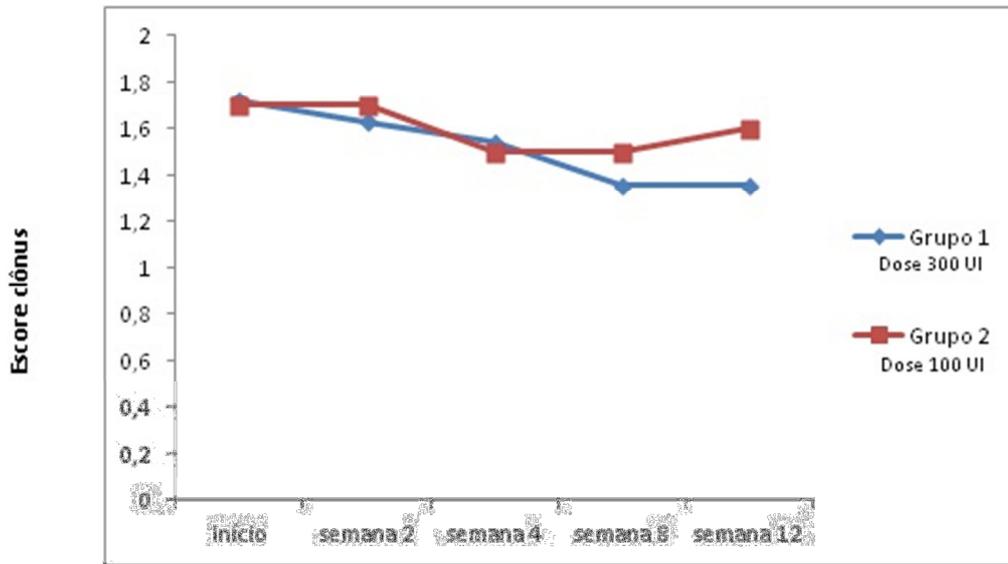


FIGURA 30. Evolução das médias do escore clônus durante o acompanhamento. O gráfico mostra as médias do escore clônus de ambos os grupos no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em nenhum momento do seguimento, embora se observe discreta tendência à melhora na semana 12 no grupo de dose mais alta.

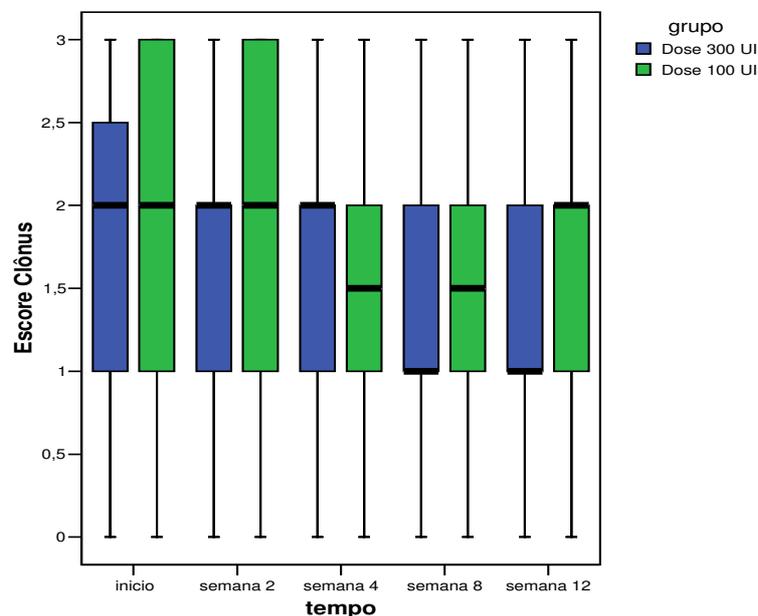


FIGURA 31. Box-plot do escore clônus em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis do escore clônus de cada grupo do estudo no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de *follow-up*. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhuma etapa da evolução.

A barra de erro (Figura 32) mostra as variações das médias de cada grupo (erro padrão médio=0,31 no Grupo 1 e 0,34 no Grupo 2).

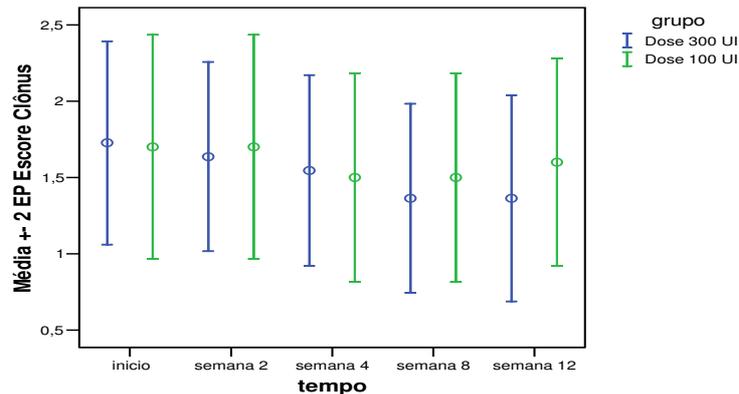


FIGURA 32. Média \pm 2ep do escore clônus em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento. O gráfico compara as médias amostrais do escore clônus no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico de ambos os grupos do estudo \pm 2ep (erro-padrão) com intervalo de confiança de 95%. Não houve diferença significativa entre os grupos no decorrer do seguimento.

4.4.5. MIFm

Após aplicação do teste KS, houve distribuição normal da MIFm nos dois grupos ao longo do estudo (Grupo 1 $p=0,701$; Grupo 2 $p=0,981$).

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em nenhuma etapa do acompanhamento clínico, conforme ilustrado nas curvas de tendência das médias de cada grupo em cada fase do estudo (Figura 33) e no gráfico plotado (Figura 34).

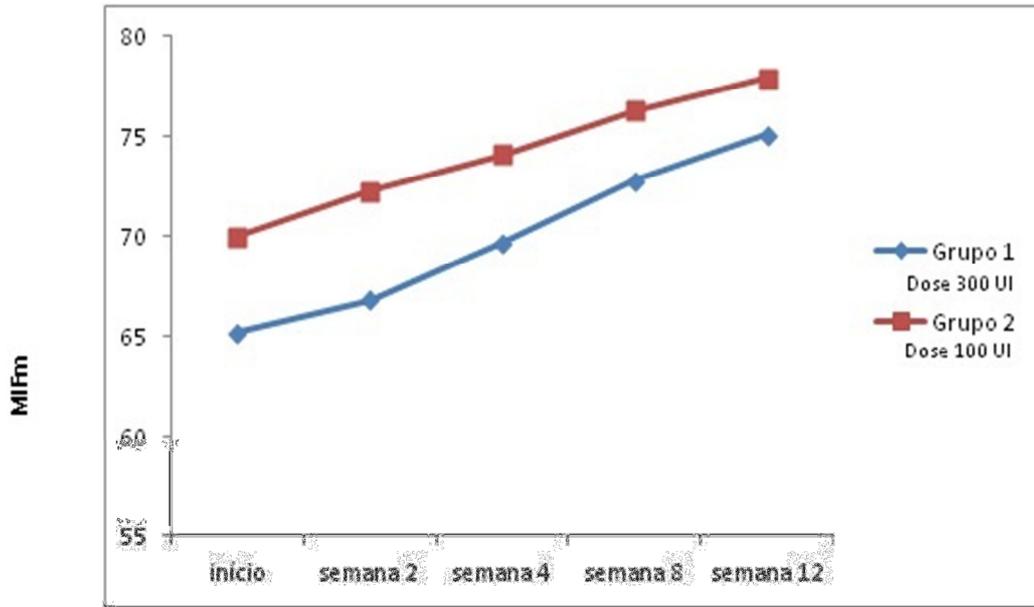


FIGURA 33. Evolução das médias da MIFm durante o acompanhamento. O gráfico mostra as médias da Medida de Independência Funcional motora (MIFm) de ambos os grupos no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em nenhum momento do seguimento.

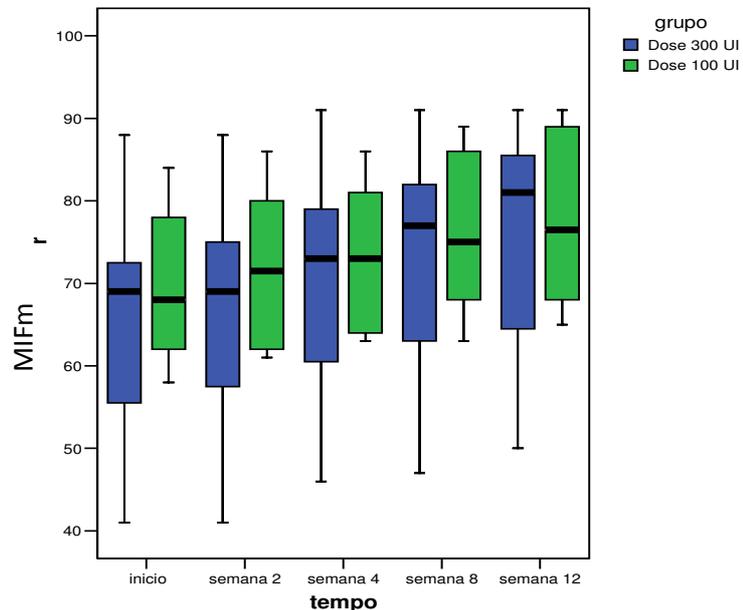


FIGURA 34. Box-plot da MIFm em função da dose de toxina botulínica e 12 semanas de observação. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis da Medida de Independência Funcional motora (MIFm) de cada grupo do estudo no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de *follow-up*. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhuma etapa da evolução.

A barra de erro (Figura 35) ilustra as variações das médias de cada grupo (erro padrão médio=4,59 no Grupo 1 e 3,14 no Grupo 2).

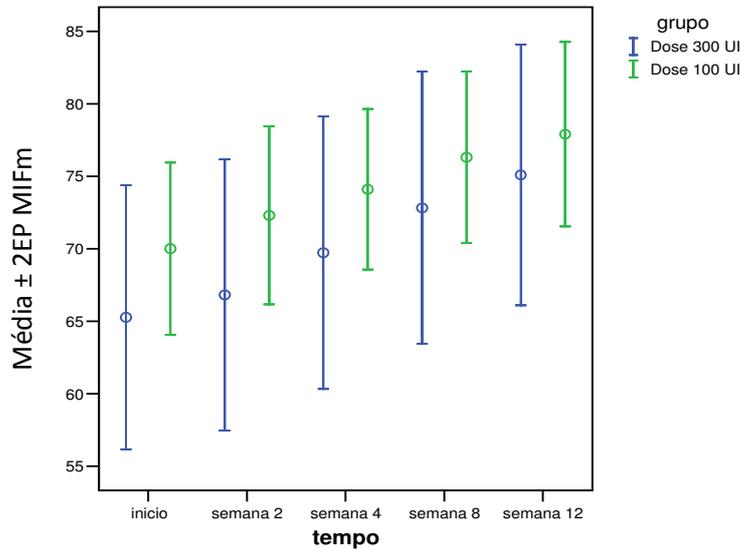


FIGURA 35. Média \pm 2ep da MIFm em função da dose de toxina botulínica e tempo de seguimento. O gráfico compara as médias amostrais da Medida de Independência Funcional motora (MIFm) no tempo zero e nas semanas 2, 4, 8 e 12 de seguimento clínico de ambos os grupos do estudo \pm 2ep (erro-padrão) com intervalo de confiança de 95%. Não houve diferença significativa entre os grupos durante o seguimento clínico.

4.5. Diferenças entre os grupos em cada semana do acompanhamento

Foi encontrada diferença significativa entre os grupos na amplitude de movimento apenas na 12^a semana e no escore Ashworth apenas na 8^a e na 12^a semanas. As demais variáveis (tempo para andar 10 metros, escore clônus e MIFm) não apresentaram diferença significativa em nenhum momento (Tabela 6).

Em relação às médias do valor inicial (tempo zero) e valor final (semana 12) de cada variável clínica para cada grupo, foi observado que no Grupo 1 houve melhora significativa da amplitude de movimento do tornozelo, do escore Ashworth, do tempo para andar 10 metros e da MIFm comparando os valores do final do estudo com o valor basal no início do estudo para estes parâmetros. Já no Grupo 2 houve melhora significativa do tempo para andar 10 metros e da MIFm (Tabela 7).

TABELA 6. Valores de “p” da comparação entre os dois grupos quanto às variáveis clínicas em cada semana de observação segundo teste t-Student.

Valor de “p” (teste bicaudal)	Amplitude de movimento	Escore Ashworth	Tempo para andar 10 metros	Escore clônus	MIFm
Início	0,691	0,560	0,782	0,910	0,406
Semana 2	0,653	0,358	0,766	0,895	0,349
Semana 4	0,706	0,098	0,440	0,923	0,444
Semana 8	0,282	0,012*	0,948	0,770	0,547
Semana 12	0,021*	< 0,0001*	0,707	0,628	0,622

* Diferença significativa ($p < 0,05$)

TABELA 7. Diferença entre o valor inicial (tempo zero) e final (12ª semana) da média de cada parâmetro clínico em cada grupo através do teste t-Student para dados pareados.

Parâmetro clínico	Grupo 1 (300UI)			Grupo 2 (100UI)		
	Média no tempo zero	Média na 12ª semana	Valor de “p” (teste bicaudal)	Média no tempo zero	Média na 12ª semana	Valor de “p” (teste bicaudal)
Amplitude de movimento (graus)	14,1	7,7	< 0,0001*	13,5	13,5	N
Escore Ashworth	3,3	1,6	< 0,0001*	3,4	3,3	N
Tempo para andar 10 metros (segundos)	35,7	30,8	< 0,0001*	34,9	31,9	0,003*
Escore clônus	1,5	1,4	0,053	1,6	1,6	N
MIFm	65,3	75,1	< 0,0001*	70,0	77,9	< 0,0001*

* $p < 0,05$; N: não houve diferença significativa.

4.6. Diferenças entre as médias de cada grupo

Houve diferença significativa entre o valor das médias de cada grupo do escore de Ashworth ($p=0,023$) como representado na Tabela 8 e na Figura 37. Não

ocorreu diferença significativa entre o valor das médias de cada grupo nos demais parâmetros clínicos como ilustrado na Tabela 8 e nas Figuras 36, 38, 39 e 40.

TABELA 8. Comparação entre os dois grupos quanto às médias das variáveis clínicas.

Média (DP)	Grupo 1	Grupo 2	Valor de “p” (teste bicaudal)
Amplitude de movimento (graus)	10,4 (±5,7)	11,8 (±4,2)	0,524
Escore Ashworth	2,3 (±0,7)	3,1 (±0,6)	0,023*
Tempo para andar 10 metros (segundos)	33,7 (±7,1)	33,1 (±5,9)	0,829
Escore clônus	1,5 (±1,0)	1,6 (±1,1)	0,876
MIFm	69,9 (±15,2)	76,6 (±9,9)	0,255

As variáveis clínicas estão representadas sob a forma de média ± desvio-padrão (DP).

*Diferença significativa ($p < 0,05$); teste t-Student.

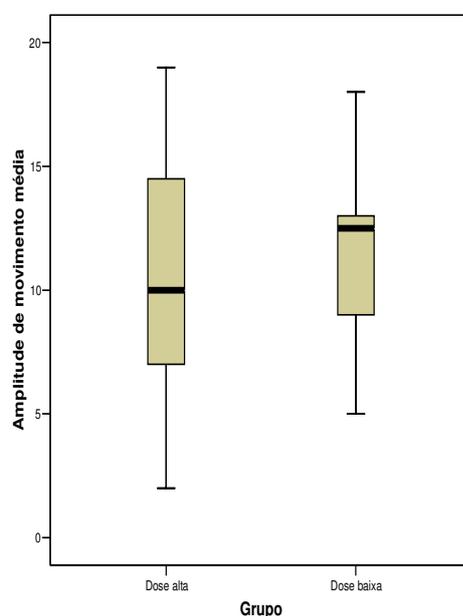


FIGURA 36. Box-plot da amplitude de movimento média em função do grupo. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis da amplitude de movimento média de cada grupo, considerando todas as etapas do estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,524$; teste t-Student).

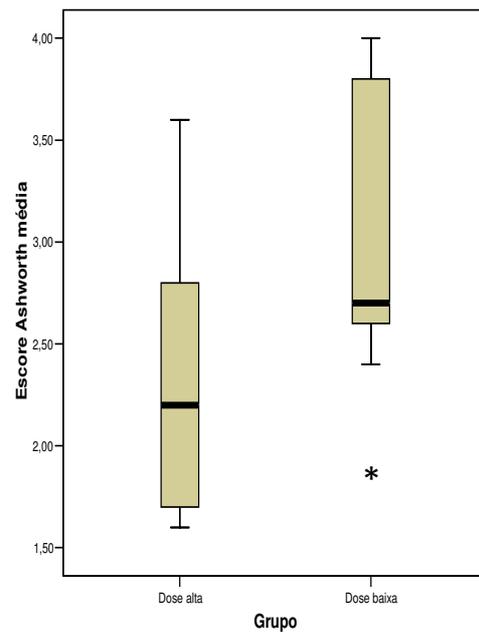


FIGURA 37. Box-plot do escore Ashworth médio em função do grupo. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis do escore Ashworth médio de cada grupo, considerando todas as etapas do estudo. Houve diferença significativa entre as médias dos grupos (* $p=0,023$; teste t-Student).

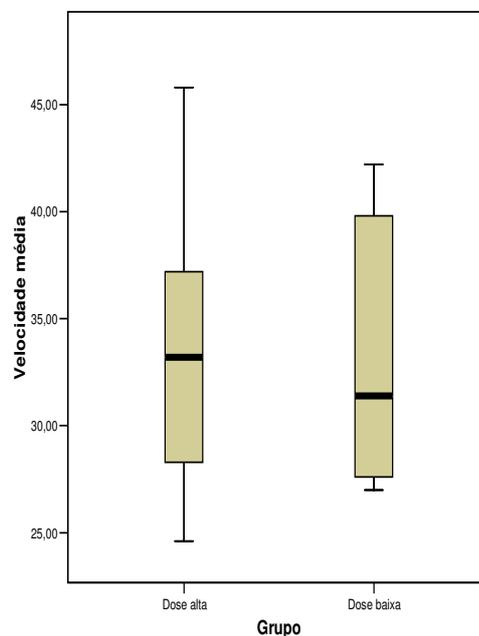


FIGURA 38. Box-plot do tempo para andar 10 metros médio em função do grupo. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis do tempo para andar 10 metros médio de cada grupo, considerando todas as etapas do estudo. Não houve diferença significativa entre as médias de cada grupo ($p=0,829$; teste t-Student).

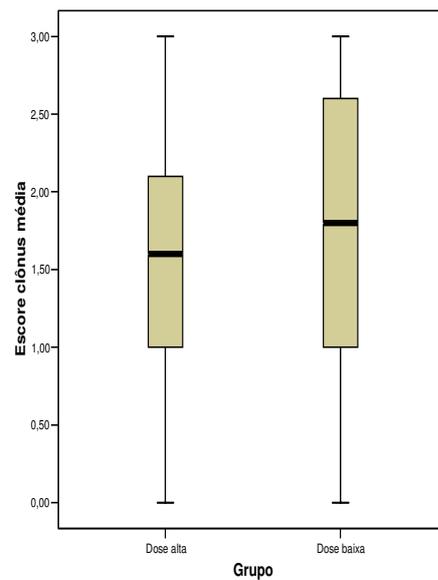


FIGURA 39. Box-plot do escore clônus médio em função do grupo. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis do escore clônus médio de cada grupo, considerando todas as etapas do estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,876$; teste t-Student).

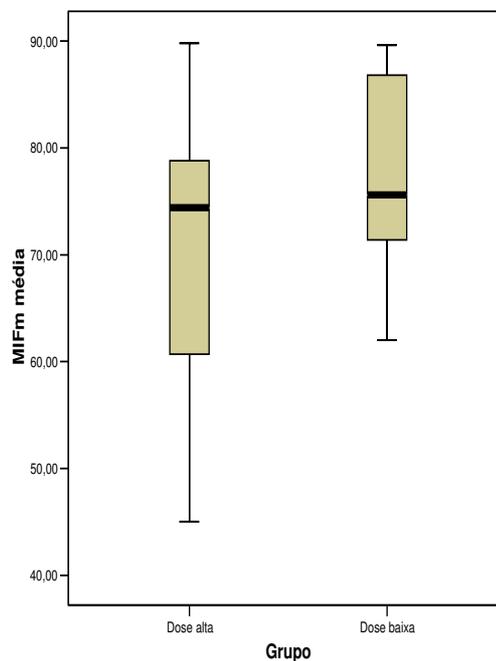


FIGURA 40. Box-plot da MIFm média em função do grupo. O gráfico mostra as medianas, os valores máximo e mínimo e a distribuição em quartis da Medida de Independência Funcional motora (MIFm) média de cada grupo, considerando todas as etapas do estudo. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,255$; teste t-Student).

5. DISCUSSÃO

5.1. Sobre o desenho do estudo

Ensaio clínico são um tipo especial de estudo de coorte em que as condições de estudo são especificadas pelo pesquisador para fazer comparações da forma mais fidedigna possível, isentas de viés. Ensaio randomizados e duplo-cegos são o padrão de excelência para comparação de efeitos de tratamento no tempo, e deveriam receber primazia sobre outras formas de informações a respeito de tratamentos (FLETCHER, 1996; D`ALMEIDA, 2004).

Nos estudos duplo-cegos apenas uma pessoa da equipe de investigação sabe quem faz parte de cada grupo e quem recebe cada dose da medicação investigada. Nem sempre se consegue que o experimento seja duplo-cego por peculiaridades de certos tipos de tratamento, mas todo o esforço deve ser despendido para se fazer de alguma maneira que os demais investigadores estejam cegos (HADDAD, 2004).

No presente estudo, o primeiro investigador fez as divisões dos grupos por sorteio de forma aleatória. O segundo investigador, quem coletou os dados durante todo o estudo estava “cego” para quem fazia parte de cada grupo e para quem recebeu qual dose da TbA. O terceiro investigador, quem fez a aplicação da TbA, não sabia inicialmente quem fazia parte de cada grupo; apenas após receber o paciente para aplicação usava dose alta ou baixa de TbA conforme definição prévia do primeiro investigador. O ideal seria que o terceiro investigador também não soubesse qual dose de TbA estava aplicando em cada paciente, mas isto não foi possível tendo em vista que até mesmo os músculos e pontos para aplicação eram diferentes entre os grupos. Os pacientes do estudo não foram informados de qual grupo faziam parte e não souberam até o final do estudo a dose de TbA que haviam utilizado.

Foram recrutados apenas pacientes com indicação formal do uso de TbA para pé equino pós-AVE com escore Ashworth inicial 3 ou 4. Estudos já existentes mostram que pacientes com este grau de espasticidade em membro inferior se beneficiam do uso de TbA, com variações entre os estudos apenas com relação à

dose e pontos de aplicação (CATY et al., 2008; KAJI et al., 2010; YASAR et al., 2010). Desta forma não seria ético utilizar um grupo controle apenas com placebo ou sem TbA. Foi optado portanto por utilizar apenas dois grupos, com doses diferentes de TbA.

5.2. Sobre a metodologia da pesquisa

Foi escolhido como cenário da pesquisa um centro de reabilitação de referência, que atende grande número de pacientes com sequela de AVE e onde o procedimento de aplicação de TbA para controle de espasticidade é realizado de forma rotineira nestes pacientes. Os critérios de inclusão, não inclusão e exclusão consideraram a capacidade de o paciente colaborar com os testes propostos descartando aqueles com alterações cognitivas ou incapazes de deambular de forma independente.

Vale destacar que não foram incluídos no estudo pacientes que já inicialmente não mostrassem disponibilidade de tempo para participar das terapias de reabilitação e foram excluídos aqueles que durante o estudo efetivamente atingiram o limite pré-estabelecido de faltas. Cinco pacientes se encaixaram nesta última condição. O número excessivo de pacientes faltosos pode ser explicado porque a maior parte da população atendida no centro de reabilitação onde o estudo foi realizado depende exclusivamente do SUS e do sistema de transporte público. Nos últimos anos uma política governamental de Transporte Eficiente (que atende apenas pessoas com deficiência) melhorou a situação, mas ainda não é suficiente para atender toda a demanda. Muitos pacientes ainda moram a longas distâncias do centro de reabilitação, o que também contribui para as faltas.

Quatro pacientes selecionados inicialmente não foram incluídos no estudo por apresentarem alterações em exames laboratoriais antes do tratamento. Um deles apresentava nível de creatinina de 3,8mg/dL e os outros três eram diabéticos e apresentavam glicemia descompensada com nível acima de 300mg/dL. Todos os pacientes foram encaminhados para atendimento especializado externo para compensação de comorbidades e não retornaram em tempo hábil para participar do estudo.

O uso da TbA tem várias aplicações diferentes na neuroreabilitação, incluindo o controle da espasticidade (LIM; SETTER, 2010). Embora seja considerado ainda um tratamento caro, foi demonstrado que o uso da TbA para espasticidade tem uma boa relação custo/benefício (BURBAUD et al., 2011), inclusive especificamente para espasticidade pós-AVE (BORG et al., 2011). Pacientes com sequela de AVE fazem em geral quadro de hemiparesia com hipertonia tanto em membro superior quanto membro inferior. Estudos prévios mostram benefícios e indicação de TbA nos dois casos, mas o uso da TbA para membro superior é melhor documentado (OZCAKIR; SIVRIOGLU, 2007; KAJI et al., 2010; MARCIANIK, 2011).

Um estudo brasileiro mostrou melhora funcional em pacientes com hemiparesia pós-AVE que usaram TbA no membro superior, incluindo melhora da MIFm (CARDOSO et al., 2007). Uma revisão sistemática do uso da TbA pós-AVE em adultos mostrou um efeito global positivo sobre a espasticidade de membro superior com melhora significativa no período entre 3-6 semanas a 9-12 semanas do início do tratamento; este mesmo estudo não pode estabelecer a eficácia da TbA na espasticidade de membro inferior (ELIA et al., 2009).

Desta forma, optou-se por avaliar a espasticidade em membro inferior pós-AVE. Considerando apenas o membro inferior, optou-se por avaliar a espasticidade distal, o pé equino, que afeta diretamente a marcha e conseqüentemente a independência do indivíduo, e a melhora destes dois parâmetros (marcha e independência) é objetivo primordial da neuroreabilitação (SÁNCHEZ-BLANCO et al., 1999).

As doses e protocolos de aplicação são muito variáveis entre diferentes estudos e centros. A maior parte dos estudos sobre espasticidade em membro inferior é feito com pacientes com paralisia cerebral, que tem um mecanismo similar de formação do pé equino (SÄTILÄ et al., 2008; BALBALOGLU et al., 2011; COUTINHO DOS SANTOS et al., 2011; MAANUM et al., 2011). Existem menos estudos sobre espasticidade de membro inferior pós-AVE mas as evidências também apontam benefício nestes casos (BAYRAM et al., 2006; KAJI et al., 2010). As doses de aplicação de TbA no membro inferior variam entre 100UI e 400UI nestes estudos, distribuídas de dois a seis pontos de aplicação. A dose mais

comumente utilizada foi a de 300UI dividida em seis pontos de aplicação. Optou-se por comparar esta dose mais comumente utilizada com a menor dose relatada para uso clínico (100UI divididas em dois pontos de aplicação).

O efeito da aplicação de TbA não é imediato, demora algumas semanas para ser percebido clinicamente (LIM et al., 2010). Assim, os pacientes precisam ser acompanhados por várias semanas para se determinar o real efeito clínico da toxina. O tempo total de seguimento dos pacientes neste estudo, bem como o intervalo entre as avaliações foi definido com base em estudos prévios (BURBAUD et al., 1996; BAYRAM et al., 2006; CATY et al., 2008).

5.3. Sobre os resultados

Os principais resultados deste estudo mostram que, na amostra analisada, a melhora progressiva da MIFm em pacientes com pé equino pós-AVE em programa de reabilitação não está associada com a dose utilizada de TbA, embora uma dose mais alta esteja associada com controle mais duradouro da espasticidade. A dose de 300UI de TbA esteve relacionada a uma melhora ou tendência à melhora de parâmetros de avaliação de espasticidade se comparada com a dose de 100UI, mas parâmetros de avaliação de funcionalidade não tiveram relação com a dose utilizada de TbA.

Dessa forma, como o objetivo primordial da reabilitação é devolver função ao cotidiano do paciente com sequela de AVE, caso não haja outra indicação do uso da TbA (por exemplo controle de dor ou ajuste de órteses), os resultados sugerem que uma dose mais baixa (100UI) pode ser considerada para tratamento de pé equino espástico em pacientes em reabilitação.

O uso de dose baixa de TbA tem vantagens já conhecidas como a redução do custo total do tratamento, que embora tenha boa relação custo/benefício ainda é considerado caro, e a diminuição da formação de anticorpos neutralizantes à ação da toxina, tendo em vista que a resposta imune também está relacionada com a dose de TbA utilizada (BAKHEIT et al., 2004). Com o uso de dose mais baixa por aplicação, a TbA pode ser usada por mais aplicações beneficiando o paciente durante mais tempo.

Por outro lado, comparando cada grupo no tempo zero e no fim do estudo (12^a semana) observou-se que o grupo que usou dose mais alta teve melhora significativa de todos os parâmetros clínicos avaliados, exceto do escore clônus, embora mesmo para este último parâmetro tenha havido melhora (não significativa) em relação ao outro grupo mas com valor de “p” bem próximo do corte ($p=0,053$). Já o grupo que usou dose mais baixa, neste mesmo intervalo de tempo, teve melhora significativa do tempo para andar 10 metros e da MIFm, mas sem melhora dos outros parâmetros que inclusive voltaram para o valor basal ou próximo ao valor basal.

Assim, ambos os grupos tiveram melhora significativa dos parâmetros associados à funcionalidade. Quanto aos parâmetros associados à espasticidade, o grupo de dose mais alta teve melhora significativa ou tendência à melhora de todos eles, enquanto o grupo de dose mais baixa não teve alterações significativas no final do estudo em relação ao tempo zero. Analisando as curvas da médias dos parâmetros clínicos de espasticidade no *follow-up*, observa-se que por volta da semana 4 mesmo o grupo que usou dose mais baixa tem tendência à melhora desses parâmetros, mas neste grupo esta melhora não é sustentada, e volta a piorar nas últimas etapas de seguimento clínico.

A melhora dos parâmetros de espasticidade no grupo que usou dose mais alta é mais duradoura. Dessa forma, em pacientes que necessitem efetivamente de controle de espasticidade na terapia de reabilitação por quadro de dor local ou dificuldade de posicionamento de órtese, por exemplo, deve ser considerado o uso de dose mais alta. Para pacientes com espasticidade moderada, sem dor e com bom ajuste de órtese, pode ser considerado o uso de dose mais baixa uma vez que os parâmetros clínicos de funcionalidade tiveram melhora nos dois grupos do estudo, e a independência funcional é o principal objetivo da reabilitação.

Como a tendência atual é usar dose mais alta em todos os casos de pé equino pós-AVE com espasticidade moderada a acentuada, vale destacar que o estudo sugere que o uso de dose alta nem sempre é necessário. Deve-se realizar avaliação individualizada de cada paciente, com definição de metas na reabilitação, grau de espasticidade, presença de dor, necessidade de órteses e dificuldade de

posicionamento do membro inferior para optar pela melhor dose da toxina em cada caso.

5.3.1. Dados demográficos e caracterização dos grupos

O AVE é a causa mais comum de deficiência adquirida após a idade adulta. Aproximadamente 30% dos pacientes com sequela de AVE necessitam de assistência para AVDs, 20% necessitam de ajuda para deambulação e 15% requerem cuidados hospitalares contínuos. Os custos humanos e financeiros são imensos com grande impacto na sociedade. A incidência de AVE aumenta de forma dramática com a idade, e dobra a cada década após os 55 anos de idade. Os AVEs isquêmicos são mais comuns correspondendo de 60 a 80% dos casos conforme a série. Homens tem mais AVE isquêmico que mulheres até por volta dos 60 anos de idade, quando as incidências se equivalem entre os gêneros. Não há variações significativas nos estudos quanto ao lado mais acometido pela hemiparesia (BILLER; LOVE, 2004). Os resultados mostram dados encontrados quanto à idade média, distribuição entre gêneros, lado da hemiparesia e tipo de AVE nos dois grupos compatíveis com os mais comumente descritos (SACCO, 2007).

Quanto ao tempo médio pós-AVE (duração da lesão) os dois grupos apresentaram um tempo relativamente longo. É recomendado o início das terapias de reabilitação o mais precoce possível após o AVE. O achado deste tempo longo de espera é alarmante, mas de certo modo esperado tendo em vista a desinformação sobre a doença e cuidados necessários a longo prazo, que em geral não são repassados em serviços públicos de urgência onde os pacientes recebem o atendimento inicial no AVE, atendimento este que para a maioria dos pacientes foi o único feito por profissionais de saúde desde o ictus encefalovascular. Além disso e não menos importante, o fato de a maior parte dos pacientes depender do sistema de transporte público, morar a longa distância do centro de reabilitação e ter contexto sócio-familiar desorganizado contribui para a demora na procura inicial pelo atendimento de reabilitação. No caso do estudo foi exigido um tempo mínimo de seis meses de lesão para a inclusão, mas este não foi o caso do atraso do início das terapias para nenhum paciente.

As variáveis clínicas escolhidas constituem aquelas mais comumente usadas para avaliação e acompanhamento de pacientes com espasticidade com base em estudos prévios, tanto de membro superior quanto inferior, no caso a amplitude de movimento articular e a escala de Ashworth modificada (KARADAG-SAYGI et al, 2010; SHAW et al, 2011). Como o estudo se direcionou para avaliação de membro inferior foram utilizados também o escore de clônus já que o clônus de aquileu também é sinal indireto de espasticidade e sua presença pode prejudicar a marcha, bem como a velocidade de marcha, estimada através do tempo para deambular 10 metros (BAYRAM et al, 2006), pois a melhora da marcha está entre as expectativas mais comuns do paciente com hemiparesia pós-AVE (GOMES et al., 2001). Os dois grupos foram homogêneos quanto às variáveis clínicas no início do estudo.

5.3.2. Efeitos adversos

A TbA em doses terapêuticas é uma droga segura com relativamente poucos efeitos adversos. Os mais comuns são fraqueza muscular, fadiga, sintomas gripais, boca seca, tontura e *rash* cutâneo. Apesar disso, efeitos adversos mais sérios, embora raros, também são descritos e variam desde quadros de intoxicação até colapso cardiovascular (BAKHEIT, 2006). Os pacientes do estudo não tiveram reações adversas significativas, apenas dois pacientes do grupo que usou dose mais alta queixaram-se de dor leve na panturrilha mas que em poucos dias melhoraram com o uso de paracetamol.

5.3.3. Seguimento clínico

Em geral quanto maior a espasticidade, ou seja, quanto maior a escala de Ashworth modificada para o pé equino, maior o ângulo de dorsiflexão passiva (amplitude de movimento) e com mais frequência há clônus de aquileu mais duradouro (LUNDY-EKMAN, 2000). A maior espasticidade pode afetar a marcha com aumento do tempo para andar 10 metros. A marcha mais veloz por sua vez está em geral associada com maior independência funcional (GOMES et al., 2001). No estudo a MIFm teve correlação negativa com o tempo para andar 10 metros em

todas as etapas de *follow-up* e o tempo para andar 10 metros teve correlação positiva com a limitação de amplitude de movimento e com o escore Ashworth também em todas as fases do seguimento clínico. Isto foi observado nos dois grupos. Estas correlações seguiram a tendência esperada.

Estudo prévio com seguimento de 47 pacientes com AVE e uso de TbA em membro inferior com dose total de 300UI e seguimento por cinco meses mostrou que a melhora do desempenho em testes funcionais de marcha esteve relacionada à amplitude de movimento articular (correlação negativa) e ao tempo para andar 10 metros (correlação negativa). Os autores sugerem portanto que a melhora funcional pode ser predita por alguns fatores específicos, conhecimento este importante para seleção de pacientes candidatos à aplicação de TbA (ROUSSEAU et al., 2005).

5.3.4. Parâmetros clínicos de avaliação de espasticidade

5.3.4.1. Amplitude de movimento

O pé equino é uma das deformidades articulares mais comuns associadas à espasticidade de membro inferior. É resultado do desequilíbrio da ação da musculatura flexora plantar (complexo gastrossóleo) que está com hipertonía pela espasticidade com a musculatura dorsiflexora normal ou fraca. Contraturas do complexo gastrossóleo são comumente associadas à hemiparesia e a espasticidade em flexão plantar é encontrada com frequência no exame físico. O pé equino em geral é dinâmico e associado com a hiperextensão de membro inferior após lesão do neurônio motor superior sem contratura muscular fixa (HARRIS & SMITH, 2007).

Uma das formas mais difundidas de medir a amplitude de movimento articular até pela sua praticidade é a goniometria, que pode ser ativa ou passiva. Durante este exame utiliza-se um aparelho chamado goniômetro. Na movimentação passiva o examinador realiza o movimento desejado e observa se há amplitude total do movimento ou se há limitação do mesmo. Na goniometria ativa, realizada principalmente quando há quadro algico associado, observa-se até onde há limitação do movimento (LIANZA; KODA, 2001). Dessa forma no estudo foi realizada a goniometria passiva, medindo o ângulo da articulação do tornozelo.

As causas mais comuns de sub e hiperestimulação do pé equino são situações nas quais o pé está excessivamente abduzido e pronado e existe dorsiflexão da parte média do pé, quando a dorsiflexão do tornozelo é superestimada. Da mesma forma o equinismo do tornozelo também é superestimado quando o antepé é equino e cavo (HARRIS; SMITH, 2007). Uma forma de minimizar a interferência das posições viciosas posturais do pé em pacientes com membro espástico é medir o ângulo articular de repouso com o paciente em decúbito dorsal, sem ação da gravidade e sem estimulação proprioceptiva, como foi realizado no estudo.

No estudo, houve diferença significativa na amplitude de movimento articular entre os dois grupos apenas na última semana de seguimento clínico, mas não houve diferença significativa entre as médias de cada grupo. Uma investigação prévia que avaliou 10 pacientes com lesão encefálica e hemiparesia sequelar submetidos ao uso de TbA em membro inferior e programa de bandagem seriada neste membro mostrou melhora significativa da amplitude de movimento de tornozelo determinada através de escores goniométricos (YASAR et al., 2010).

Em outro estudo 69 pacientes com hemiparesia crônica pós-AVE e pé equino espástico foram submetidos à aplicação de TbA nos flexores plantares e em seguida randomizados em três grupos que realizaram cada, *taping*, bandagem ou alongamento por uma semana, e depois alongamento e treino de marcha por mais uma semana nos três grupos. Nos dois primeiros grupos foi observada melhora significativa da amplitude de movimento articular no período (CARDA et al., 2011). Childers et al. (1996) avaliaram 17 indivíduos com seqüela de lesão encefálica e pé equino quanto a técnicas diferentes de aplicação de TbA para controle de espasticidade: (1) proximalmente em um sítio perto da origem do músculo gastrocnêmio e, (2) distalmente em três sítios ao longo da protuberância do gastrocnêmio. Os pacientes foram avaliados quanto a modificações na amplitude de movimento de tornozelo, mas não houve conclusão quanto a diferenças entre os grupos.

Alguns estudos pioneiros descrevem melhora pelo menos parcial da amplitude de movimento ativa e/ou passiva de tornozelo após uso de TbA. Avaliação inicial de 10 pacientes com pé espástico demonstrou melhora do ângulo de

movimento de tornozelo ativo e passivo na maior parte dos pacientes após quatro semanas da aplicação de TbA (DENGLER et al., 1992). Investigação com 18 pacientes com pé equinovaro e espasticidade grave pós-AVE divididos em dois grupos: (1) injeção de 190 a 320UI de TbA em gastrocnêmio (ambos os ventres), sóleo e tibial posterior e, (2) injeção de 100UI de TbA no tibial posterior associado a *taping* tornozelo-pé mostrou que mudanças no ângulo de amplitude articular do tornozelo em repouso e passivo foram observadas em todos os pacientes sem diferença significativa entre os grupos, exceto pelo ganho de dorsiflexão passiva que foi maior no primeiro grupo (REITER et al., 1998). Outra pesquisa com 23 pacientes hemiparéticos com espasticidade de flexores plantares do tornozelo, randomizada, duplo-cega, controlada, dividiu os indivíduos em dois grupos, o primeiro recebeu injeção de TbA e o segundo recebeu apenas placebo. Os grupos foram acompanhados nos dias 0, 30, 90 e 120 após injeção e foi observada melhora significativa da dorsiflexão ativa do tornozelo no primeiro grupo (BURBAUD et al., 1996).

Estudo brasileiro para espasticidade de membro superior pós-AVE mostrou melhora significativa da amplitude de movimento articular de punho em pacientes em terapia de reabilitação submetidos também à aplicação de TbA e seguidos por 32 semanas (TbA foi aplicada no início e com 16 semanas de seguimento) (CARDOSO et al., 2007).

A melhora significativa da amplitude de movimento articular após pelo menos 15 dias da aplicação de TbA foi observada na maior parte dos estudos mencionados em protocolos com doses e pontos de aplicação variáveis. No presente estudo houve uma melhora tardia da amplitude de movimento (apenas na 12^a semana) no grupo que aplicou dose mais alta de TbA, mas não houve melhora da amplitude de movimento média.

5.3.4.2. Escore Ashworth

Provavelmente em decorrência da complexidade neurofisiopatológica e da falta de definições rígidas existe uma variedade de abordagens para medida de espasticidade. Enquanto a maior parte dos clínicos utiliza escalas descritivas

existem muitas tentativas do uso de abordagens físicas e/ou biomecânicas. O elemento comum a todos os métodos é que eles se preocupam com a quantificação da resistência à mobilização passiva e deve ser considerado que a espasticidade resulta da combinação de efeitos neurofisiológicos junto com alterações biomecânicas do músculo, tendão e cápsula articular (JOHNSON; PANDYAN, 2008). Escalas comumente usadas para avaliar hipertonia são: a) Ashworth modificada; b) Tardieu modificada; c) frequência de espasmos; d) avaliação de incapacidade e; e) Fulg-Meyer (esta última para membro superior) (MARCIAK, 2007).

No meio clínico a escala mais comumente utilizada para avaliar espasticidade é a escala de Ashworth, desenvolvida originalmente para avaliação de pacientes com esclerose múltipla (ASHWORTH, 1964), mas depois largamente empregada para medida de espasticidade de forma geral. A escala é baseada na avaliação da resistência ao alongamento passivo pelo clínico que aplica o movimento. Ela foi modificada em 1987 com acréscimo de mais um nível de medida e revisão das definições dos níveis mais inferiores da escala original (BOHANNON; SMITH, 1987). Nas últimas duas décadas a escala de Ashworth modificada está presente na maior parte das séries clínicas para avaliação de espasticidade publicadas e seu uso é disseminado mundialmente (REKAND, 2010).

O presente estudo mostrou melhora significativa da escala modificada de Ashworth no grupo de pacientes que aplicou 300UI de TbA nas duas últimas avaliações de seguimento clínico em comparação com o grupo que aplicou dose mais baixa. Houve melhora significativa também da escala modificada de Ashworth média do primeiro grupo em relação ao segundo grupo.

Estudo prévio randomizado, duplo-cego, que avaliou 20 pacientes com pé equino e hemiparesia divididos em dois grupos: (1) injeção de TbA associada a *taping* e, (2) apenas TbA, e seguidos nas semanas 0, 4, 12 e 24 mostrou melhora na escala de Ashworth modificada nos dois grupos sem diferença significativa entre eles (KARADAG-SAYGI et al., 2010).

Estudo para avaliação de espasticidade de membro superior mostrou que o uso de dose alta de TbA (200-240UI) comparado com dose baixa (100-150UI) promove melhora significativa da escala modificada de Ashworth do punho e dos dedos da mão (KAJI et al., 2010).

A avaliação de 13 pacientes com pé equinovaro pós-AVE randomizados em dois grupos: (1) injeção de TbA e bandagem tornozelo-pé e, (2) apenas injeção de TbA, com seguimento no tempo zero, dois meses e quatro meses após TbA, mostrou que aos dois meses houve melhora na escala modificada de Ashworth em ambos os grupos, mas aos quatro meses o grupo 1 seguiu com ganho enquanto o grupo 2 voltou à linha de base (FARINA et al., 2008).

A escala modificada de Ashworth é utilizada inclusive para avaliação de tratamento cirúrgico da espasticidade. Estudo com 34 pacientes hemiparéticos pós-AVE com deformidade estruturada de membro inferior (escore Ashworth 5) submetidos ou à injeção de TbA ou à neurotomia do nervo tibial mostrou melhora do escore Ashworth no grupo de pacientes da neurotomia, de forma significativa (ROSSEAU et al., 2008).

Avaliações do uso de TbA para membro inferior espástico mostram melhora mais duradoura para pacientes que utilizaram dose mais alta de TbA (BURBAUD et al., 1996; REITER et al., 1998). No presente estudo foi observada tendência à queda das curvas de ambos os grupos até a semana 4, mas após a semana 8 o grupo que usou dose mais baixa voltou à linha de base, enquanto o grupo que usou dose mais alta seguiu com melhora. O efeito da TBA é tardio; a queda inicial das curvas pode ser justificada pela terapia intensiva de reabilitação e estímulo inicial para pacientes que até então eram pouco ou não eram estimulados do ponto de vista mecânico. A melhora sustentada após a oitava semana no grupo que usou dose mais alta é esperada pelo efeito da TbA.

5.3.4.3. Escore clônus

Mesmo quando isolada do encéfalo, a medula espinhal é capaz de mediar um certo número de reflexos somáticos e autonômicos. Um desses reflexos é o reflexo de estiramento que é a contração de um único músculo em resposta a seu alongamento, que forma a base de muitos dos reflexos posturais cujo objetivo é manter a correta postura do corpo, ajustando-o às várias exigências, sejam estas devido a forças externas ou resultantes de movimentos executados pelo organismo (BRODAL, 1979).

A espasticidade está associada a reflexos de estiramento exarcebados (clônus patelar e clônus de tornozelo ou aquileu são os mais comuns), o que provavelmente está relacionado com o aumento da atividade dos neurônios gama nessa condição. A excitabilidade aumentada do reflexo explica que movimentos mais lentos deflagram-no, quando comparado com pessoas normais, assim a velocidade do movimento é importante (BRODAL, 1979).

Como o clônus de aquileu interfere com reflexos posturais, sua presença pode afetar a marcha e em geral está associada a um grau aumentado de espasticidade, por isso optou-se por também avaliar este parâmetro no estudo.

Em nossos pacientes foi observada uma tendência à redução do clônus de aquileu a partir da oitava semana de seguimento do grupo que utilizou dose mais alta de TbA em relação ao grupo de dose mais baixa, mas sem diferença significativa entre os grupos em nenhum momento do estudo.

Estudo prévio (BAYRAM et al., 2006) sugeriu a utilização do escore clônus para avaliação clínica após aplicação de TbA em pacientes com hemiparesia pós-AVE. 12 pacientes foram divididos em dois grupos: (1) TbA 100UI associada à estimulação elétrica do membro e, (2) TbA 400UI e foram seguidos nas semanas 0, 2, 4, 8 e 12. Não houve diferença significativa quanto ao escore clônus em nenhuma etapa do seguimento mas dois pacientes do grupo 2 tiveram melhora do escore clônus a partir da semana 4 em 2-3 graus e sustentaram a melhora até o final do estudo.

No presente estudo não houve diferença significativa também em relação à média total do escore clônus nos dois grupos. O escore clônus mostrou tendência à melhora (embora não significativa) no grupo que usou dose mais alta nas duas últimas avaliações de seguimento coincidindo com melhora significativa da espasticidade (medida pelo escore Ashworth) encontrada nesse mesmo grupo e nas mesmas fases do estudo.

5.3.5. Parâmetros clínicos de avaliação de funcionalidade

5.3.5.1. Tempo para andar 10 metros

Não há um método absoluto para avaliação de marcha de pacientes hemiparéticos, mas o grau de recuperação motora corresponde a uma melhora da locomoção. A velocidade, a cadência e o tamanho da passada são importantes parâmetros para mensuração da habilidade de marcha nesses pacientes (MORITA et al., 1995). A velocidade é o parâmetro mais objetivo para avaliação da marcha. Como $\text{velocidade} = \text{distância} / \text{tempo}$, a medida do tempo para andar 10 metros confere uma boa estimativa da velocidade da marcha.

No estudo houve melhora do tempo para andar 10 metros nos dois grupos, sem diferença significativa entre eles, tanto comparando os grupos em cada semana de seguimento como comparando a média total de cada grupo. Efeitos da TbA sobre a marcha são considerados em vários estudos prévios.

É comum a avaliação da marcha em pacientes com paralisia cerebral tendo em vista a diparesia espástica e padrão de marcha típico desses pacientes. Maanum et al. (2011) não encontraram benefícios do uso da TbA para espasticidade de membros inferiores em indivíduos com paralisia cerebral sobre a velocidade de marcha avaliada através do “teste da caminhada de seis minutos”.

Há mais de uma década estudos sugerem benefícios do uso de TbA para espasticidade sobre o padrão de marcha. Hesse et al. (1996) avaliaram em 12 pacientes com hemiparesia crônica o uso de 400UI de TbA para membro inferior espástico com achados de redução do tônus muscular, dos parâmetros funcionais da marcha e tendência à normalização do padrão da EMG. Outro estudo comparando o uso de TbA (800UI, Dysport®) no tríceps sural de pacientes pós-AVE subagudo associada à FES com fisioterapia isolada mostrou efeito benéfico adicional no grupo TbA + FES (JOHNSON et al., 2002).

Uma meta-análise revisou estudos que recrutaram ao todo 228 pacientes com pé equinovaro pós-AVE que utilizaram TbA para espasticidade de membro inferior e foram avaliados quanto à marcha. O tratamento com TbA foi associado com uma melhora discreta mas significativa na velocidade de marcha representando um aumento de 0,044m/s (FOLEY et al., 2010).

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, que avaliou 120 pacientes com membro inferior espástico por lesão encefálica mostrou que o uso de TbA

nesses casos leva à tendência para melhora da marcha (medida através da Escala de Avaliação Clínica e da velocidade da marcha), embora de forma não significativa (KAJI et al., 2010).

Avaliação de um paciente hemiparético pós-AVE em laboratório de marcha foi realizada após o mesmo ter sido submetido a três tipos de tratamento para controle de espasticidade: a) TbA; b) neurotomia do nervo tibial e, c) cirurgia ortopédica (artrodese tripla). Foi observada melhora da marcha após os três procedimentos, porém a melhora foi de curta duração após a TbA e a neurotomia, mas foi sustentada após a artrodese. O paciente conseguiu voltar a subir e descer degraus e a andar em terrenos irregulares sem auxílio (BENSOUSSAN et al., 2010).

Avaliação de 20 pacientes pós-AVE com hemiparesia em laboratório de marcha e espasticidade tanto proximal quanto distal em membro inferior e uso de TbA para tratar a espasticidade em todo o membro mostrou melhora significativa da Coordenação Segmentar Cinemática em ambos os membros inferiores com melhora do padrão de marcha. Os autores propõem que este achado pode ser explicado por um efeito mecânico pelo reposicionamento do membro ou por um efeito central da TbA via padrões geradores na medula espinhal (BLEYENHEUFT et al., 2009).

Outra avaliação em laboratório de marcha e pacientes hemiparéticos pós-AVE, esta com $n=9$, mostrou que o balanço tardio na flexão plantar durante a marcha foi reduzido de forma significativa enquanto que a dorsiflexão máxima no meio-balanço aumentou após 10 semanas da aplicação de TbA. Os pacientes tenderam a realizar menos hiperextensão após o tratamento. Não houve mudanças significativas nas medidas cinemáticas, mas a observação caso-a-caso sugeriu melhora na produção de trabalho positivo, indicando melhor performance na marcha (NOVAK et al., 2009).

Órteses são dispositivos terapêuticos de auxílio funcional, cujo objetivo principal quando prescritas para membro inferior é estabilizar a articulação que não tem condições musculares de sustentação, levando dessa forma ao melhor apoio do pé com intuito de obter marcha (LIANZA; DEZEN, 2001). Há sugestão de que o uso de órtese tornozelo-pé associada à injeção de TbA no tríceps sural é mais efetiva que o uso de TbA isolada para pacientes com hemiparesia espástica, uma vez que a órtese melhora a dorsiflexão do tornozelo durante a fase de balanço e não reduz os

benefícios ganhos com uso de TbA durante a fase de apoio (PRANDON et al., 2011). O tempo para andar 10 metros foi analisado nas mesmas condições em todas as fases do estudo em nossos pacientes (ou com uso de órtese ou sem uso de órtese; ou com uso de auxílio-locomção ou sem uso de auxílio-locomção).

A melhora do tempo para andar 10 metros foi observada nos dois grupos do estudo, especialmente a partir da quarta semana de seguimento clínico e essa melhora se manteve sustentada durante todas as fases do estudo nos dois grupos, exceto na 12^a semana no grupo que usou dose mais baixa, quando ocorreu uma leve piora embora não significativa do ponto de vista estatístico. Não houve diferença significativa entre doses diferentes de TbA em nenhum momento do acompanhamento. Como a dose mais baixa não interferiu de maneira significativa sobre a espasticidade através da avaliação prévia do escore Ashworth, sugere-se que a manutenção do paciente em tratamento de reabilitação regular tem papel importante na melhora do padrão de marcha.

5.3.5.2. MIFm

A MIF é uma escala de sete níveis e 18 itens desenvolvida para avaliar uniformemente o grau de incapacidade e a melhora funcional de pacientes em reabilitação (HAMILTON et al., 1994). A MIF é uma escala multidimensional e para cada item é pressuposto que se o indivíduo consegue realizar o grau de maior dificuldade de determinada tarefa, ele consegue realizar também o grau mais fácil (DICKSON; KÖHLER, 1996; LUNDGREN NILSSON; TENNANT, 2011). A escala é subdividida em parte motora ou MIFm (13 itens) e parte cognitiva (cinco itens) (LINACRE et al., 1994).

Uma meta-análise definiu a confiabilidade da MIF em vários cenários, diferentes avaliadores e diferentes patologias (OTTENBACHER et al., 1996). O índice de Barthel é utilizado há mais tempo para avaliação do grau de dependência do pacientes após lesão encefálica e tem boa correlação clínica com a MIF (HACHISUKA et al., 1997), mas a MIF fornece uma avaliação também fidedigna do grau de dependência funcional porém mais completa que o índice de Barthel (WALLACE et al., 2002).

Ensaio clínico controlado mostram que a MIF é um dos poucos construtos disponíveis para avaliação sistemática de desempenho em AVDs em pacientes com condições clínicas diversas (HSIEH et al., 2012). A MIF é largamente empregada para avaliação de funcionalidade de pacientes com espasticidade por lesão medular em terapia de reabilitação (COHEN et al., 2012).

A MIF é também utilizada para avaliação funcional de pacientes com seqüela de AVE e tem boa correlação clínica com outras escalas usadas especificamente para avaliação de evolução na reabilitação de indivíduos com essa patologia (WARD et al., 2011). Também é utilizada de forma confiável em pacientes que iniciam a reabilitação quando ainda internados, nas fases aguda e subaguda do AVE (WANG et al., 2011). Apesar disso, poucos estudos investigam a influência do desempenho dos pacientes nas AVDs como possível preditor de melhora funcional após a reabilitação (GIALANELLA et al., 2012).

Foi optado por utilizar a MIFm porque é uma escala mundialmente utilizada, de fácil aplicação, completa e que abrange expectativas básicas do paciente pós-AVE submetido a tratamento de reabilitação através da avaliação de seu desempenho em atividades cotidianas. Foi utilizada apenas a parte motora da escala e descartada a parte cognitiva, tendo em vista que pacientes com alterações cognitivas não foram incluídos no estudo.

Não houve diferença significativa da MIFm entre os dois grupos do estudo, e ambos apresentaram melhora progressiva da MIFm a cada semana de seguimento clínico. Também não foi encontrada diferença significativa entre as médias da MIFm de cada grupo.

Poucos estudos com pacientes pós-AVE hemiparéticos associam o uso de TbA para espasticidade de membro inferior à MIFm, mas a maior parte deles sugere melhora funcional nos pacientes que fizeram uso da TbA (HESSE et al., 1996; BAYRAM et al., 2006; CATY et al., 2008; YASAR et al., 2010; CARDA et al., 2011).

A MIFm foi utilizada no estudo de Bensmail et al. (2010) para avaliação de pacientes com espasticidade de membro superior submetidos à aplicação de TbA com achados de tendência à melhora funcional embora de forma não significativa.

Outros estudos também para espasticidade de membro superior pós-TbA em pacientes com sequela de AVE apontaram melhora significativa da MIF sustentada até o final do seguimento clínico (CARDOSO et al., 2007; KAJI et al., 2010).

Um dos principais objetivos da terapia de reabilitação é melhorar o desempenho funcional do pacientes nas atividades do dia-a-dia. Os dois grupos de nosso estudo apresentaram melhora progressiva na MIFm independente do uso de dose alta ou baixa de TbA. A maior parte dos estudos revisados mostra ganho significativo ou tendência a ganho de MIFm após aplicação de TbA para espasticidade. Vale destacar que a fisioterapia (em solo e aquática) e a terapia ocupacional quando realizadas de forma regular contribuem de modo significativo para aumento da independência funcional (GOMES et al., 2001).

5.3.6. Diferenças entre as médias dos parâmetros clínicos

A escala MIF é empregada mundialmente para determinar a melhora funcional de pacientes com vários tipos de limitações físicas, incluindo aqueles com sequela de AVE. O índice de confiabilidade da parte motora da escala MIF em geral é maior que o da subescala cognitiva (OTTENBACHER et al., 1996). A MIFm e a performance dos pacientes nas AVDs são preditores do prognóstico do paciente pós-AVE (GIALANELLA et al., 2012).

A espasticidade resulta em capacidade funcional limitada e em inatividade aumentada após o AVE. A escala de Ashworth modificada avalia o somatório da interferência de componentes biomecânicos e neurais no alongamento passivo e é a ferramenta clínica mais utilizada para graduar espasticidade pós-AVE. É sugerido que o tratamento da espasticidade com TbA e fisioterapia melhora a funcionalidade em pacientes com espasticidade acentuada após AVE (SOMMERFELD et al., 2012).

A restauração da marcha é objetivo central da neuroreabilitação. O treino intensivo de marcha em pacientes com mais de seis meses de lesão encefálica resulta em ganhos significativos na escala MIF e na participação nas atividades cotidianas (PUNDIK et al., 2012). Antes de começar as terapias uma avaliação global é necessária para determinar os déficits e as funções remanescentes e uma grande variedade de procedimentos terapêuticos deve ser adaptada para a situação

de cada caso (MAURITZ, 2002). A melhora do padrão da marcha tende a acompanhar a melhora da independência nas AVDs. Na amostra analisada, o tempo para andar 10 metros foi associado com a MIF em todas as fases do seguimento clínico.

TbA tem sido descrita para tratamento do pé equino pós-AVE nas últimas décadas (DENGLER et al., 1992; BURBAUD et al., 1996). Foi reportado melhora significativa do escore Ashworth com uso de TbA, e melhora também da velocidade de marcha, embora esta última de forma não significativa (BURBAUD et al., 1996). Outro estudo mostrou que ocorre melhora discreta mas significativa da performance na marcha de pacientes com espasticidade de membro inferior pós-AVE submetidos à aplicação de TbA (FOLEY et al., 2010), e redução significativa do consumo energético durante a marcha após aplicação de TbA (NOVAK et al., 2009).

TbA reduz o grau de espasticidade, mas seus efeitos sobre parâmetros de marcha e AVDs permanecem controversos. Estudo com dose total de 300UI de TbA na perna espástica de 47 pacientes pós-AVE mostrou moderada, mas significativa redução da espasticidade e leve aumento da velocidade de marcha e comprimento da passada com grande variabilidade entre os pacientes (ROUSSEAU et al., 2005). Um ensaio japonês encontrou redução da espasticidade de membro inferior pós-AVE com uso de 300UI de TbA nas semanas 4, 6 e 8 após a aplicação, mas não mostrou mudança significativa da velocidade de marcha, embora tenha havido tendência à melhora para este parâmetro (KAJI et al., 2010).

Os efeitos do tratamento com TbA para espasticidade de membro superior são melhor conhecidos. Já foi demonstrada melhora funcional da espasticidade de membro superior pós-AVE em pacientes que receberam injeção de TbA incluindo melhora da MIFm (CARDOSO et al., 2007). Revisão sistemática do uso da TbA para espasticidade pós-AVE em adultos mostrou que o efeito global sobre a espasticidade de membro superior foi positivo com melhoras significativas observadas no período de 3-6 semanas a 9-12 semanas após o início do tratamento (ELIA et al., 2009).

Na amostra analisada houve melhora da espasticidade medida pelo escore Ashworth no grupo que usou dose mais alta de TbA nas semanas 8 e 12 de seguimento. O escore Ashworth foi também o único parâmetro clínico cuja média

total mostrou diferença significativa no grupo de dose mais alta em relação ao grupo de dose mais baixa. A melhora da espasticidade nas últimas fases de avaliação é esperada com base em resultados de estudos prévios em pacientes com AVE (BAYRAM et al., 2006) e pacientes com paralisia cerebral (SÄTILÄ et al., 2008; KWON et al., 2010). O uso da TbA reduz a espasticidade em diversas condições clínicas com lesão da via piramidal, incluindo AVE (OZCAKIR; SIVRIOGLU, 2007).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto às médias totais dos demais parâmetros do estudo. Quanto à amplitude de movimento e ao escore clônus embora não tenha havido diferença significativa houve tendência à melhora nas duas últimas fases de seguimento clínico no grupo que usou dose mais alta (e melhora significativa na 12ª semana neste grupo quanto à amplitude), mas isso não se refletiu na melhora das médias do grupo que aplicou 300UI de TbA.

Pundik et al. (2012) após avaliar 44 pacientes com hemiparesia por seqüela de AVE com mais de seis meses de lesão encontraram que a terapia de reabilitação intensiva da marcha resultou em ganho significativo na MIF e na participação nas atividades do dia-a-dia nessa amostra. A melhora da marcha tende a acompanhar a melhora da independência funcional.

Quanto ao tempo para andar 10 metros e à MIFm não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento do acompanhamento, não havendo também diferença entre as médias. Em ambos os grupos houve melhora progressiva nos dois parâmetros ao longo do seguimento. Dose mais alta de TbA promove melhora da espasticidade medida pelo escore Ashworth, com tendência à melhora em outros parâmetros associados à espasticidade (amplitude de movimento e clônus), mas não esteve associada com melhora no padrão motor funcional e nem na velocidade de marcha na amostra analisada.

5.4. Sobre a reabilitação

A espasticidade é um achado extremamente comum em condições neurológicas crônicas, e se manejada de modo inadequado pode causar dor, contraturas e úlceras de pressão com impacto na função. É portanto essencial que uma estratégia de manejo multidisciplinar seja oferecida a estes indivíduos, avaliando cada situação em particular, informando sobre a patologia e definindo

intervenções em tempo hábil, entre as quais o início do tratamento medicamentoso para espasticidade com destaque para o uso de TbA (STEVENSON, 2010).

A frequência e assiduidade nas terapias é importante para o sucesso da reabilitação. Em estudo realizado em um centro de reabilitação canadense de referência em pacientes submetidos em média a 37 minutos/dia de terapias (fisioterapia e terapia ocupacional) o ganho MIF foi associado com a duração total do tratamento e com a quantidade de tempo dispendida na terapia ocupacional (FOLEY et al., 2012). Pacientes de 55 anos de idade ou mais, que tiveram AVE, independente de raça ou etnia, parecem se beneficiar do início da reabilitação ainda durante a internação na fase aguda; a maior parte dos ganhos funcionais ocorre durante as terapias e no primeiro mês após a alta (BERGES et al., 2012).

Estudo com 21 pacientes com AVE há pelo menos seis meses e hemiparesia sequelar mostrou que pacientes que submetidos a programa de reabilitação associado à TbA tiveram melhora significativa da espasticidade e dos parâmetros de independência funcional já após seis semanas de seguimento, em relação a pacientes que foram submetidos apenas à programa de reabilitação. Mas este último grupo também tem melhora significativa da espasticidade, porém mais tardiamente (após 12 semanas de seguimento), bem como melhora significativa da independência funcional (MEYTHALER et al., 2009).

O tempo de permanência dos pacientes em terapia de reabilitação deve ser individualizado mas pode estar associado a variáveis diversas, tais como escore inicial alto nas subescalas motora e cognitiva da MIF, escore inicial do MEEM, orientação no tempo e espaço, fluência verbal e escrita e comunicação auditiva (MCCLURE et al., 2011). As alterações cognitivas podem atrapalhar o desempenho de pacientes em programa de reabilitação e retardar sua alta (DOBKIN, 2005). Apenas pacientes capazes de compreender comandos e participar das terapias foram incluídos em nosso estudo.

A percepção de melhora da qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36 em pacientes pós AVE que fizeram uso de TbA em membro superior e foram submetidos a programa de reabilitação é significativa (CATY et al., 2009). Pacientes com doença do neurônio motor superior por causas diversas com espasticidade

acentuada também referem melhora da qualidade de vida determinada pelo SF-36 quando submetidos à terapia de reabilitação (BERGFELDT et al., 2009).

A TbA pode ter efeito central associado ao treino físico em pacientes em terapia de reabilitação. Estudo em oito pacientes com síndrome sensitivo-motora dimidiada e espasticidade submetidos à aplicação de TbA por duas vezes com seis meses de intervalo entre as aplicações e submetidos ao estudo cortical por RNM funcional mostrou durante exercícios passivos dos braços afetado e não-afetado aumento bilateral da ativação do córtex sensoriomotor, de áreas somatossensoriais secundárias e da área motora suplementar de forma predominante no hemisfério contralateral à lesão. Após exercícios repetitivos houve aumento primeiro no córtex sensoriomotor do hemisfério lesionado e depois nas áreas somatossensoriais secundárias do hemisfério contralateral (DISERENS et al., 2010).

Técnicas de reabilitação vem apresentando novidades nos últimos anos. Avanço recente ocorreu com a instalação de ambientes de estimulação virtual em alguns centros de reabilitação. Estudo de 47 pacientes com sequela de AVE para avaliação de função de membro superior mostrou melhora significativa quanto aos parâmetros cinemáticos nos pacientes submetidos à fisioterapia convencional associada à estimulação na realidade virtual em relação aos pacientes que receberam apenas fisioterapia convencional, mas não houve diferença de ganho MIF entre os dois grupos (PIRON et al., 2010). Apesar de o ambiente de estimulação virtual estar disponível no centro de reabilitação onde nosso estudo foi realizado, não foi utilizado por nenhum paciente durante o estudo pela falta de protocolos específicos para este fim e pela impossibilidade da realização de avaliação cinemática do movimento.

Programas de reabilitação direcionados de modo específico para pacientes com lesão encefálica estão associados à melhora funcional dos mesmos quando realizados de forma regular. A estimulação repetitiva com exercícios ativos e passivos de alongamento e fortalecimento para membro superior e inferior, treino supervisionado de marcha e treino de AVDs pode interferir de forma positiva sobre a espasticidade e melhora a participação dos pacientes nas atividades cotidianas. Dessa forma, atividades de fisioterapia motora e/ou aquática e terapia ocupacional são essenciais para pacientes com sequela de AVE e hemiparesia com

espasticidade moderada a acentuada, por isso esse protocolo de terapias foi escolhido para ser utilizado em nosso estudo.

5.5. Considerações finais

Pacientes com sequela de AVE apresentam grande morbidade, muitas vezes com limitações acentuadas para desempenho adequado nas vidas social, profissional e até mesmo em atividades básicas do dia-a-dia. A inserção desses pacientes em programas de reabilitação ajuda muitos deles a readquirir funcionalidade e independência, ainda que parcial, de forma mais rápida. A participação regular nas atividades terapêuticas é requisito necessário para o sucesso da reabilitação.

O uso da TbA é adjuvante importante nas reabilitação e seu papel no controle da espasticidade vem crescendo nos últimos anos. A espasticidade de membro inferior é uma complicação considerável nos pacientes pós-AVE uma vez que atrapalha o posicionamento adequado do membro e a própria atividade de deambulação e conseqüentemente a independência funcional.

Não existe consenso quanto à melhor dose de TbA para ser utilizada em pacientes com pé equino pós-AVE. Estudos prévios sugerem que uso de doses baixas de TbA já são efetivas para alívio da espasticidade e melhora funcional do paciente.

Através da análise dos resultados do presente estudo pode-se inferir que:

- I. O uso de TbA na dose de 300UI promoveu melhora significativa do escore Ashworth nas semanas 8 e 12 de *follow-up* em pacientes com pé equino espástico pós-AVE comparado com o uso da dose de 100UI.
- II. Houve tendência à melhora, embora não significativa, quanto à amplitude de movimento da articulação do tornozelo e quanto ao escore clônus a partir da 8ª semana de *follow-up* nos pacientes que usaram dose de 300UI em relação aos que usaram a dose de 100UI (exceto na 12ª semana quanto à amplitude de movimento quando a diferença foi significativa).

- III. Não houve diferença significativa quanto ao tempo para andar 10 metros nem quanto à MIFm entre os pacientes que usaram 300UI de TbA e os que usaram 100UI de TbA em nenhum momento do *follow-up*.
- IV. Em relação às médias totais de cada grupo de cada parâmetro clínico avaliado, apenas o escore Ashworth mostrou diferença significativa entre os grupos do estudo, com melhora no grupo que usou dose mais alta.
- V. Houve melhora progressiva do tempo para andar 10 metros e da MIFm durante todas as fases do *follow-up* em ambos os grupos (exceto da 12^a semana no grupo de dose 100UI de TbA).
- VI. Houve correlação negativa do tempo para andar 10 metros com a MIFm, bem como correlação positiva do tempo para andar 10 metros com a amplitude de movimento e com o escore Ashworth nos dois grupos em todas as fases do estudo.
- VII. Durante o estudo, não houve efeitos adversos significativos com o uso da TbA.

Dessa forma, na amostra analisada observou-se melhor controle da espasticidade de pacientes em reabilitação com uso de dose mais alta de TbA comparado com uso de dose baixa, mas com melhora de parâmetros funcionais (velocidade de marcha e MIFm) com ambas as doses. A participação assídua do paciente pós-AVE em um programa pré-estabelecido e definido de reabilitação é também uma ferramenta essencial para ganhos funcionais.

O uso de dose baixa (100UI) de TbA pode ser considerado em casos específicos para tratamento de pé equino espástico por sequela de AVE em pacientes em programa de reabilitação. O uso de dose mais baixa está associado à diminuição do custo total do tratamento e à redução da formação de anticorpos neutralizantes, vantagens importantes considerando que a maior parte dos pacientes necessita de reaplicações sucessivas de TbA a longo prazo.

O presente estudo tem algumas limitações, destacando-se o número baixo de pacientes na amostra (em parte devido à grande perda de pacientes que preencheram critérios de não inclusão ou exclusão) e o fato de não ter sido considerado o volume da lesão do AVE para a inclusão dos pacientes no estudo. O acompanhamento por um tempo mais prolongado (maior que 12 semanas) também

seria importante para confirmação dos achados, inclusive em avaliação de resposta a reaplicações de TbA.

No entanto, vale ressaltar que este trabalho mostra que do ponto de vista funcional, os pacientes com pé equino espástico por sequela de AVE podem ser beneficiar mesmo com o uso de doses baixas de TbA desde que inseridos em programa de reabilitação. Este trabalho indica a necessidade de novos estudos sobre o tema, com maior número de pacientes, seguimento clínico por tempo mais prolongado e com avaliação da resposta a reaplicações de TbA.

6. CONCLUSÕES

O uso de dose de 300UI de TbA em pacientes com hipertonia de membro inferior e pé equino pós-AVE ocorrido há pelo menos seis meses e inseridos em programa de reabilitação está associado com melhora ou tendência à melhora de parâmetros associados à espasticidade em comparação com o uso de dose de 100UI de TbA. No entanto, parâmetros funcionais como velocidade de marcha e independência funcional não tiveram relação com a dose utilizada de TbA (300UI ou 100UI) na amostra analisada.

Estudos futuros com maior número de pacientes e avaliação da resposta a reaplicações de TbA são necessários para confirmação desses achados.

7. REFERÊNCIAS

- ALBANY K. **The role of physical & occupational therapy in patients undergoing botulinum toxin management of spasticity.** New York: Botulinum Toxin Injection Workshop, 1996.
- APPELROS P., NYDEVIK I., SEIGER A., et al. High incidence rates of stroke in Orebro, Sweden: further support for regional incidence differences within Scandinavia. **Cerebrovasc Dis**, vol 14, p. 161-168, 2002.
- ARNON S.S., SCHECHTER R., INGLESBY T.V., et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. **JAMA**, v. 285, n. 8, p. 1059-1070, 2001.
- ASHWORTH B. Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis. **Practitioner**. v. 192, p. 540-542, 1964.
- BAKHEIT A.M. The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. **Curr Drug Saf**. v. 1, n. 3, p. 271-279, 2006.
- BAKHEIT A.M. **Botulinum toxin treatment of muscle spasticity.** 2^aed. Bloomington: Authorhouse, 2007.
- BAKHEIT A.M., FEDOROVA N.V., SKOROMETS A.A., et al. The beneficial antispasticity affect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. **J Neurol Neurosurg Psychiat**, v. 75, p. 1558-1561, 2004.
- BAKHEIT A.M., SEVERA S., COSGROVE A., et al. The safety profile and efficacy of botulinum toxin type A (Dysport) in children with muscle spasticity. **Dev Med Child Neurol**, v. 43, p. 234-238, 2001.
- BALBALOGLU O., BASARAN A., AYOGLU H. Functional outcomes of multilevel botulinum toxin and comprehensive rehabilitation in cerebral palsy. **J Child Neurol**. v. 26, n. 4, p. 482-487, 2011.
- BANKS J.L., MAROTTA C.A. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. **Stroke**, v. 38, n. 3, p. 1091-1096, 2007.
- BARNES M., BHAKTA B., MOORE P., et al. **The management of adults with spasticity using botulinum toxin: a guide to clinical practice.** Consensus document from a panel discussion. Byfleet, Surrey: Radius Healthcare, 2001.
- BAYRAM S., SIVRIOGLU K., KARLI N., OZCAN O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. **Am J Phys Med Rehabil**. v. 85, n. 1, p. 75-81, 2006.
- BEJOT Y., BENATRU I., ROUNAUD O., et al. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. **J Neurol Sci**, v. 262, p. 85-88, 2007.
- BENECKE B., JOST W.H., KANOVSKY P., et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. **Neurology**, v. 64, p. 1949-1951, 2004.

BENSMAIL D., ROBERTSON J.V., FERMANIAN C., ROBY-BRAMI A. Botulinum toxin to treat upper-limb spasticity in hemiparetic patients: analysis of function and kinematics of reaching movements. **Neurorehabil Neural Repair**. v. 24, n. 3, p. 273-281, 2010.

BENSOUSSAN L., MATHELIN A., VITON J.M., COLLADO H., DELARQUE A. Improvement of gait in a stroke patient. A 7-year longitudinal study. **Disabil Rehabil**. v. 32, n. 20, p. 1705-1711, 2010.

BERGES I.M., KUO Y.F., OTTENBACHER K.J., SEALE G.S., OSTIR G.V. Recovery of functional status after stroke in a tri-ethnic population. **PM R**. v. 4, n. 4, p. 290-295, 2012.

BERGFELDT U., SKÖLD C., JULIN P. Short Form 36 assessed health-related quality of life after focal spasticity therapy. **J Rehabil Med**. v. 41, n. 4, p. 279-281, 2009.

BIGALKE H., WOHLFARTH K., IRMER A., et al. Botulinum A toxin. Dysport improvement of biological availability. **Experimental Neurology**, v. 168, p. 162-170, 2001.

BILLER J., LOVE B.B. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley W.G. et al. **Neurology in clinical practice**. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004. p. 1197-1249.

BLACK J.D., DOLLY J.O. Interaction of ¹²⁵I-labelled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. **J Cell Biol**, v. 103, p. 535-544, 1986.

BLASI J., CHAPMAN E.R. LINK E., et al. Botulinum neurotoxin selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. **Nature**, v. 365, p. 160-163, 1993.

BLEYENHEUFT C., COCKX S., CATY G., STOQUART G., LEJEUNE T., DETREMBLEUR C. The effect of botulinum toxin injections on gait control in spastic stroke patients presenting with a stiff-knee gait. **Gait Posture**. v. 30, n. 2, p. 168-172, 2009.

BOCK J.B., SCHELLER R.H. SNARE proteins mediate lipid bilayer fusion. **Proc natl Acad Sci USA**, v. 96, n. 12, p. 227-229, 1999.

BOHANNON R.W., SMITH M.B. Inter rater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. **Phys Ther**. v. 67, p. 206-207, 1987.

BONEVA N., BRENNER T., ARGOV Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. **Muscle Nerve**, v. 23, n. 8, p. 1204-1208, 2000.

BORG J., WARD A.B., WISSEL J., et al. (BEST Study Group). Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. **J Rehabil Med**. v. 43, n. 1, p. 15-22, 2011.

BORODIC G.E., FERRANTE R.J., PERACE L.B., et al. Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In: JANKOVIC J., HALLET M., eds. **Therapy with botulinum toxin**. Nova York: Marcel Dekker, p. 119-157, 1994.

BRASH J.C. **Neurovascular hila of limb muscles**. Edinburgh & London: E & S Livingstone, 1955.

BRIN M.F. Interventional neurology: treatment of neurological conditions with local injection of botulinum toxin. **Arch Neurobiol**; v. 54, p. 7-23, 1991.

BRIN M.F. **Treatment of spasticity using local injections of botulinum toxin.** Skills Workshop Series Seattle: American Academy of Neurology, 1995.

BRIN M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. **Muscle Nerve**, v. 20, p. 146-168, 1997.

BRODAL A. **Anatomia neurológica com correlações clínicas.** 3ª edição. São Paulo: Ed Roca, 1979.

BROWN P. Pathophysiology of spasticity. **J Neurol, Neurosurg Psychiatry**, v. 57, p. 773-777, 1994.

BRUCKI S.M., NITRINI R., CARAMELLI P., BERTOLUCCI P.H., IVAN H., OKAMOTO I.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatria**, v. 61, p. 777-781, 2003.

BUCHMAN A.S., COMELLA C.L., STEBBINS G.T., et al. Quantitative electromyographic analysis of changes in muscle activity following botulinum toxin therapy for cervical dystonia. **Clin Neuropharmacol**, v. 16, p. 205-210, 1993.

BURBAUD P., DUCERF C., CUGY E., DUBOS J.L., MULLER F., GUEHL D., et al. Botulinum toxin treatment in neurological practice: how much does it really cost? A prospective cost-effectiveness study. **J Neurol**. v. 258, n. 9, p. 1670-1675, 2011.

BURBAUD P., WIART L., DUBOS J.L., GAUJARD E., DEBELLEIX X., JOSEPH P.A., MAZAUX J.M., BIOULAC B., BARAT M., LAGUENY A. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 61, n. 3, p. 265-269, 1996.

CARDA S., INVERNIZZI M., BARICICH A., CISARI C. Casting, taping or stretching after botulinum toxin type A for spastic equinus foot: a single-blind randomised trial on adult stroke patients. **Clin Rehabil**. v. 25, n. 12, p. 1119-1127, 2011.

CARDOSO E., PEDREIRA G., PRAZERES A., RIBEIRO N., MELO A. Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke? **Arq Neuropsiquiatr**. v. 65, n. 3A, p. 592-595, 2007.

CARPENTER E.B. Role of nerve blocks in the foot and ankle in cerebral palsy: therapeutic and diagnostic. **Foot & Ankle**, v. 4, p. 164-166, 1983.

CATY G.D., DETREMBLEUR C., BLEYENHEUFT C., et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. **Stroke**. v. 39, n. 10, p. 2803-2808, 2008.

CATY G.D., DETREMBLEUR C., BLEYENHEUFT C., et al. Effect of upper limb botulinum toxin injections on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients. **Stroke**. v. 40, n. 7, p. 2589-2591, 2009.

CHEN Y.A., SCALES S.J., PATEL S.M., et al. SNARE complex formation triggered by Ca²⁺ and drives membrane fusion. **Cell**, v. 97, p. 165-174, 1999.

CHILDERS M.K., STACY M., COOKE D.L., STONNINGTON H.H. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. **Am J Phys Med Rehabil.** v. 75, n. 6, p. 462-469, 1996.

COHEN J.T., MARINO R.J., SACCO P., TERRIN N. Association between the Functional Independence Measure following spinal cord injury and long-term outcomes. **Spinal Cord.** v. 50, n. 10, p. 728-733, 2012.

COMELLA C.L., BUCHMAN A.S., TANNER C.M., et al. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis. Increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. **Neurology**, v. 42, p. 878-882, 1992.

COOPER G.M., HAUSMAN R.E. O citoesqueleto e o movimento celular. IN: COOPER G.M., HAUSMAN R.E. **A Célula – uma abordagem molecular.** 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

COUTINHO DOS SANTOS L.H., BUFARA RODRIGUES D.C., SIMÕES DE ASSIS T.R., BRUCK I. Effective results with botulinum toxin in cerebral palsy. **Pediatr Neurol.** v. 44, n. 5, p. 357-363, 2011.

CREMONA O., DE CAMILLI P. Synaptic vesicle endocytosis. **Curr Opin Neurobiol**, v. 7, p. 323-330, 1997.

D'ALMEIDA J.A. **Estudo da ação da toxina botulínica do tipo A na profilaxia da migrânea sem aura.** 2004. Tese (Doutorado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2004.

DAS T.K., PARK D.M. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. **Postgrad Med J**, v. 65, p. 208-210, 1989.

DAS GUPTA B.R. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains and perspectives on the crystalline type A toxin. In: JANKOVIC J., HALLET M., eds. **Therapy with botulinum toxin.** Nova York: Marcel Dekker, p. 15-39, 1994.

DE PAIVA A., DOLLY J.O. Light-chain of botulinum neurotoxin is active in mammalian nerve terminals when delivered by liposomes. **FEBS Lett**, v. 277, p. 171-174, 1990.

DE PAIVA A., MEUNIER F.A., MOLGO J., et al. Functional repair of motor end plates after botulinum neurotoxina type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parente terminals. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 96, p. 3200-3205, 1999.

DEL CASTILLO J., KATZ B. The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. **J Physiol**, v. 124, p. 553-559, 1954.

DENGLER R., NEYER U., WOHLFARTH K., BETTIG U., JANZIK H.H. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. **J Neurol.** v. 239, n. 7, p. 375-378, 1992.

DICKSON H.G., KÖHLER F. The multi-dimensionality of the FIM motor items precludes an interval scaling using Rasch analysis. **Scand J Rehabil Med.** v. 28, n. 3, p. 159-162, 1996.

DISERENS K., RUEGG D., KLEISER R., et al. Effect of repetitive arm cycling following botulinum toxin injection for poststroke spasticity: evidence from FMRI. **Neurorehabil Neural Repair.** v. 24, n. 8, p. 753-762, 2010.

DOBKIN B.H. **The clinical science of neurological rehabilitation.** Nova York: Oxford Press, 2003.

DOBKIN B.H. Principles and practices of neurological rehabilitation. IN: BRADLEY W.G., DAROFF R.B., FENICHEL G.M., et al. **Neurology in clinical practice**. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 4^a ed, v. 1, p. 1027-1070, 2004.

DOBKIN B.H. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. **N Engl J Med**. v. 352, n. 16, p. 1677-1684, 2005.

DOLLY J.O., MENG J., WANG J., et al. Multiple steps in the blockade of exocytosis by botulinum neurotoxins. IN: JANKOVIC J., ALBANESE A., ATASSI M.Z., et al. Botulinum toxin: therapeutic clinical practice & science. Philadelphia: Saunders Elsevier, p. 1-14, 2009.

DURIF F. Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of botulinum toxin. **Eur J Neurol**, v. 2, p. 17-18, 1995.

EILERTSEN T.B., KRAMER A.M., SCHLENKER R.E., HRINCEVICH C.A. Application of functional independence measure-function related groups and resource utilization groups-version III systems across post acute settings. **Med Care**. v. 36, n. 5, p. 695-705, 1998.

ELEOPRA R., TUGNOLI V., QUATRALE R., et al. Different types of botulinum toxin in humans. **Mov Disord**, v. 19, n. 8, p. 53-59, 2004.

ELIA A.E., FILIPPINI G., CALANDRELLA D., ALBANESE A. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review. **Mov Disord**. v. 24, n. 6, p. 801-812, 2009.

ENGEL A.G., FRANZINI-ARMSTRONG C. **Myology**. New York: McGraw-Hill, 1994.

ERBGUTH F, NAUMANN M. Historical aspect of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the "sausage poison". **Neurology**, v. 53, p.1850-1853, 1999.

ERBGUTH F, NAUMANN M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786-1862) (letter). **J history Neurosci**, v. 9, p. 218-220, 2000.

ESQUENAZI A. Botulinum toxin in the treatment of lower limb spasticity. In: BRASHEAR A., ELOVIC E. **Spasticity: diagnosis and management**. New York: Demos Medical, p. 119-129, 2011.

ESQUENAZI A., MAYER N. Instrumented assessment of muscle overactivity and spasticity with dynamic polyelectromyographic and motion analysis for treatment planning. **Am J Phys Med Rehabil**, v. 83, n. 10 (Supl), 2004.

ESQUENAZI A., MAYER N., ALBANESE A. **Botulinum toxin for the management of adult spasticity**. Special Issues Toxins. Highlights Elsevier, 2009.

ESQUENAZI A., MAYER N., GARRETA R. Influence of botulinum toxin type A treatment of elbow flexor spasticity on hemiparetic gait. **Am J Phys Med Rehabil**, n. 87, p. 305-311, 2008.

ESQUENAZI A., MAYER N., KEENAN M. Dynamic polyelectromyography, neurolysis, and chemodenervation with botulinum toxin A for assessment and treatment of gait dysfunction. **Adv Neurol**, v. 87, p. 321-331, 2001.

ESQUENAZI A., MAYER N., KIM S. Patient registry of spasticity care. **Archives of PMR**, 2008.

FARINA S., MIGLIORINI C., GANDOLFI M., BERTOLASI L., CASAROTTO M., MANGANOTTI P., FIASCH A., SMANIA N. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. **Funct Neurol.** v. 23, n. 2, p. 87-91, 2008.

FLETCHER R.H. **Epidemiologia clínica.** 3ª edição. Porto Alegre: Ed Artes Médicas, 1996.

FOLEY N., MCCLURE J.A., MEYER M., SALTER K., BUREAU Y., TEASELL R. Inpatient rehabilitation following stroke: amount of therapy received and associations with functional recovery. **Disabil Rehabil.** v. 34, n. 25, p. 2132-2138, 2012.

FOLEY N., MURIE-FERNANDEZ M., SPEECHLEY M., SALTER K., SEQUEIRA K., TEASELL R. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity? A systematic review and meta-analysis. **Eur J Neurol.** v. 17, n. 12, p. 1419-1427, 2010.

FRANCIS H.P., WADE D.T., TURNER-STOKES L., et al: Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory metaanalysis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry;** v. 75, p. 1547–1551, 2004.

GARDINER P.F., MICHEL R., IADELUCA G. Previous exercise training influences functional sprouting of rat hindlimb motoneurons in response to partial denervation. **Neurosci Lett,** v. 45, p. 123-127, 1984.

GARTLAN M.G., HOFFMANN H.T. Crystalline preparation of botulinum toxin type A (Botox): degradation in potency with storage. **Otolaryngol Head Neck Surg,** v. 108, p. 135-140, 1993.

GASSNER H.G., SHERRIS D.A. addition of an anesthetic agent to enhance the predictability of the effects of botulinum toxin type A injections: a randomized controlled study. **Mayo Clin Proc,** v. 75, p. 701-704, 2000.

GEPPERT M., SUDHOF T.C. Rab3 and synaptotagmin: the yin and yang of synaptic membrane fusion. **Ann Rev Neurosci,** v. 21, p. 75-95, 1998.

GIALANELLA B., SANTORO R., FERLUCCI C. Predicting outcome after stroke: the role of basic activities of daily living. **Eur J Phys Rehabil Med.** Eur J Phys Rehabil Med. v. 48, p. 1-2, 2012.

GOMES C., CARVALHO A.A., CAMPOS R.C., GAGLIARDI R.J., LIANZA S. Reabilitação em hemiplegia. In: Lianza S. **Medicina de Reabilitação.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 265-280, 2001.

GORDON M.F., BRASHEAR A., ELOVIC E., et al. Effective use of chemodenervation and chemical neurolysis in the management of poststroke spasticity. **Top Stroke Rehabil,** v. 8, p. 47-55, 2001.

GRACIES J.M. Pathophysiology of impairment in spasticity : stretch as a treatment of spastic hypertonia. **Phys Med Rehabil Clin N Am,** v. 12, p. 747-768, 2001.

GRACIES J.M., ELOVIC E., MCGUIRE J., et al. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part I. Local treatments. **Muscle & Nerve;** v. 6, S61-S91, 1997.

GREENE P., FAHN S., DIAMOND B. Development of resistance to botulinum toxin type A in torticollis. **Mov Disord,** v. 9, p. 213-217, 1994.

GREENE W.B., HECKMAN J.D. **The clinical measurement of joint motion**. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1994.

HACHISUKA K., OKAZAKI T., OGATA H. Self-rating Barthel index compatible with the original Barthel index and the Functional Independence Measure motor score. **J UOEH**. v. 19, n. 2, p. 107-121, 1997.

HADDAD N. **Metodologia de estudos em ciências da saúde**. São Paulo: Ed Roca, 2004.

HALPERN J.L., LOFTUS A. Characterization of the receptor-binding domain of tetanus toxin. **J Biol Chem**, v. 268, n. 11, p. 188-192, 1993.

HAMBELTON P., COHEN H.E., PALMER B.J. et al. Antitoxins and botulinum toxin treatment. **Br Med J**, v. 304, p. 959-960, 1992.

HAMILTON B.B., LAUGHLIN J.A., FIEDLER R.C., GRANGER C.V. Interrater reliability of the 7-level functional independence measure (FIM). **Scand J Rehabil Med**. v. 26, n. 3, p. 115-119, 1994.

HARRIS G.F., SMITH P.A. **Foot and ankle motion analysis: clinical treatment and technology**. Boca Raton: CRC Press, 2007.

HATHEWAY C.L. Botulism. The present status of the disease. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 195, p. 55-75, 1995.

HAYASHI T., MCMAHON H., YAMASAKI S., et al. Synaptic vesicle membrane fusion complex: action of clostridial neurotoxins on assembly. **EMBO J**, v. 13, p. 5051-5061, 1994.

HESSE S., KRAJNIK J., LUECKE D., ET al. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. **Stroke**. v. 27, n. 3, p. 455-460, 1996.

HIRTZ D., THURMAN D.J., GWINN-HARDY K., et al. How common are the common neurologic disorders? **Neurology**, v. 68, p. 326-337, 2007.

HSIEH C.L., HOFFMANN T., GUSTAFSSON L., LEE Y.C. The diverse constructs use of activities of daily living measures in stroke randomized controlled trials in the years 2005-2009. **J Rehabil Med**. v. 44, n. 9, 720-726, 2012.

HOCH D.H., ROMERO MIRA M., EHRLICH B.E., et al. Channels formed by botulinum, tetanus, and diphtheria toxins in planar lipid bilayers: relevance to translocation of proteins across membranes. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 82, p. 1692-1696, 1985.

HUXLEY A.F., SIMMONS R.M. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. **Nature**, v. 233, p. 533-538, 1971.

HUXLEY H.E. The mechanism of muscular contraction. **Science**, v. 164, p. 1356-1366, 1969.

JANKOVIC J., ESQUENAZI A., FEHLINGS D., et al. Evidence-based review of patient-reported outcomes with botulinum toxin type A. **Clin Neuropharmacol**, v. 27, n. 5, p. 234-244, 2004.

JANKOVIC J., HALLETT M. **Therapy with botulinum toxin**. Nova York: Marcel Decker, 1994.

JANKOVIC J., SCHWARTZ K.S. Clinical correlates of response to botulinum toxin. **Arch Neurol**, v. 48, p. 1253-1256, 1991.

JOHNSON C.A., WOOD D.E., SWAIN I.D., et al. A pilot study to investigate the combined use of botulinum neurotoxin type a and functional electrical stimulation, with physiotherapy, in the treatment of spastic dropped foot in subacute stroke. **Artif Organs**. v. 26, n. 3, p. 263-266, 2002.

JOHNSON G.R, PANDYAN A.D. The measurement of spasticity. In: Barnes M.P., Johnson G.R. **Upper motor neurone syndrome and spasticity**. 2^a ed. Cambridge: Cambridge University Press, p. 64-78, 2008.

JORGENSEN H., KAMMERSGAARD L., HOUTH J., et al. Who benefits from treatment and rehabilitation in a stroke unit? A community-based study. **Stroke**, v. 31, p. 434-439, 2000.

JUZANS P., COMELLA J.X., MOLGO J., et al. Nerve terminal sprouting in botulinum type A treated mouse levator auris longus muscle. **Neuromusc Disord**, v. 6, p. 177-185, 1996.

KAJI R., OSAKO Y., SUYAMA K., MAEDA T., UECHI Y., IWASAKI M. et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **J Neurol**. v. 257, n. 8, p. 1330-1337, 2010.

KAJI R., OSAKO Y., SUYAMA K., MAEDA T., UECHI Y., IWASAKI M. (GSK1358820 Spasticity Study Group). Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. **Curr Med Res Opin**. v. 26, n. 8, p. 1983-1992, 2010.

KANDEL E.R. Calcium and the control of synaptic strength by learning. **Nature**, v. 293, p. 697-700, 1981.

KANDEL E.R., SCHWARTZ J.H., JESSELL T.M. **Principles of Neural Science**. New York: McGraw-Hill, 2000.

KARADAG-SAYGI E., CUBUKCU-AYDOSELI K., KABLAN N., OFLUOGLU D. The role of kinesiotaping combined with botulinum toxin to reduce plantar flexors spasticity after stroke. **Top Stroke Rehabil**. v. 17, n. 4, p. 318-322, 2010.

KATZ B., MILEDI R. The study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses. **J Physiol**, v. 192, p. 407-436, 1967a.

KATZ B., MILEDI R. The timing of calcium action during neuromuscular transmission. **J Physiol**, v. 189, p. 535-544, 1967b.

KEITH R.A., GRANGER C.V., HAMILTON B.B., SHERWIN F.S. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. **Adv Clin Rehabil**. v. 1, p. 6-18, 1987.

KELLY R.B. Storage and release of neurotransmitters. **Cell**, v. 72, p. 43-53, 1993.

KESSLER K.R., SKUTTA M., BENECKE R et al. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. **J Neurology**, v. 246, p. 265-274, 1999.

- KO C.K., WARD A.B. Management of spasticity. **Br J Hosp Med**; v. 58, p. 400–405, 1997.
- KOMAN A.L., MOONEY J.F., SMITH B., et al. Management of cerebral palsy with botulinum A toxin: preliminary investigation. **J Pediatr Orthop**, v. 13, p. 489-495, 1993.
- KOZAKI S., OGASAWORA J., SHIMATE Y., et al. Antigenic structure of *Clostridium botulinum* type B neurotoxin and its interaction with gangliosides, cerebroside and free fatty acids. **Infect Immun**, v. 55, p. 3051-3056, 1987.
- KWON J.Y., HWANG J.H., KIM J.S. Botulinum toxin A injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. **Am J Phys Med Rehabil**. v. 89, n. 4, p. 279-286, 2010.
- LACY D.B., STEVENS R.C. Sequence homology and structural analysis of the clostridial neurotoxins. **J Mol Biol**, v. 291, p. 1091-1104, 1999.
- LAI S.M., STUDENSKI S., DUNCAN P.W., PERERA S. Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. **Stroke**. v. 33, n. 7, p. 1840-1844, 2002.
- LALLI G., HERREROS J., OSBORNE S.L., et al. Functional characterization of tetanus and botulinum neurotoxins binding domains. **J Cell Sci**, v. 112, p. 2715-2724, 1999.
- LAZORTHES Y., SOL J.C., SALLERIN B., et al: The surgical management of spasticity. **Eur J Neurol**; v. 9, p. 35–41, 2002.
- LI L., BINZ T., NIEMANN H., et al. Probing the mechanistic role of glutamate residue in the zinc-binding motif of type A botulinum neurotoxin light-chain. **Biochemistry**, v. 39, p. 2399-2405, 2000.
- LIANZA S., DEZEN L.D. Órteses. In: Lianza S. **Medicina de Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 50-67, 2001.
- LIANZA S., KODA L.C. Avaliação clínica da incapacidade. In: Lianza S. **Medicina de Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 11-21, 2001.
- LIM E.C., SEET R.C. Use of botulinum toxin in the neurology clinic. *Nat Rev Neurol*. v. 6, n. 11, p. 624-636, 2010.
- LINACRE J.M., HEINEMANN A.W., WRIGHT B.D., GRANGER C.V., HAMILTON B.B. The structure and stability of the Functional Independence Measure. **Arch Phys Med Rehabil**. v. 75, n. 2, p. 127-132, 1994.
- LLINÁS R.R. Calcium in synaptic transmission. **Sci Am**, v. 247, n. 4, p. 56-65, 1982.
- LLINÁS R.R., HEUSER J.E. Depolarization-release coupling systems in neurons. **Neurosci Res Prog Bull**, vol. 15, p. 555-587, 1977.
- LLINÁS R.R., STEINBERG I.Z., WALTON K. Relationship between presynaptic calcium current and postsynaptic potential in squid giant synapse. **Biophys J**, v. 33, p. 323-351, 1981.

- LLOYD-JONES D., ADAMS R., CARNETHON M., et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, v. 119, p. 71-82, 2009.
- LOWE N.J., YAMAUCHI P.S., LASK G.P. et al. Botulinum toxins types A and B for brow furrows: preliminary experiences with type B toxin dosing. **J Cosmet Laser Ther**, v. 4, p. 15-18, 2002.
- LUNDGREN NILSSON Å., TENNANT A. Past and present issues in Rasch analysis: the functional independence measure (FIM™) revisited. **J Rehabil Med**. v. 43, n. 10, p. 884-891, 2011.
- LUNDSTROM E., TARENT A., BORG J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. **Eur J Neurol**, v. 15, p. 533-539, 2008.
- LUNDY-EKMAN L. **Neurociência – Fundamentos para a reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- MAANUM G., JAHNSEN R., STANGUELLE J.K., et al. Effects of botulinum toxin A in ambulant adults with spastic cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled-trial. **J Rehabil Med**. v. 43, n. 4, p. 338-347, 2011.
- MARCINIAK C. Poststroke hypertonicity: upper limb assessment and treatment. **Top Stroke Rehabil**. v. 18, n. 3, p. 179-194, 2011.
- MARION M.E., SHEEHY M., SANGLA S., et al. Dose standardization of botulinum toxin. **Lancet**, v. 59, p. 102-103, 1995.
- MAURITZ K.H. Gait training in hemiplegia. **Eur J Neurol**. v. 9, p. 53-61, 2002.
- MCCLURE J.A., SALTER K., MEYER M., et al. Predicting length of stay in patients admitted to stroke rehabilitation with high levels of functional independence. **Disabil Rehabil**. v. 33, n. 23-24, p. 2356-2361, 2011.
- MCCOMAS A.J. **Skeletal muscle: form and function**. Champaign, IL: Human Kinetics, 1996.
- MCGUIRE J.R.. Epidemiology of spasticity in the adult and child. In: BRASHEAR A., ELOVIC E. **Spasticity: diagnosis and management**. New York: Demos Medical, p. 5-15, 2011.
- MEZAKI T., SAKAI R. Botulinum toxin and skin rash reaction. **Mov Disord**, v. 20., p. 770, 2005.
- MEYTHALER J.M., VOGTLE L., BRUNNER R.C. A preliminary assessment of the benefits of the addition of botulinum toxin a to a conventional therapy program on the function of people with longstanding stroke. **Arch Phys Med Rehabil**. v. 90, n. 9, p. 1453-1461, 2009.
- MONCK J.R., FERNANDEZ J.M. The exocytotic fusion pore. **J Cell Biol**, v. 119, p. 1395-1404, 1992.
- MONTANE E., VALLANO A., LAPORTE J.R. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. **Neurology**; v. 63, p.1357–1363, 2004.
- MONTECUCCO C., PAPINI E., SCHIAVO G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism. **FEBS Lett**, v. 346, p. 92-98, 1994.

MORITA S., YAMAMOTO H., FURUYA K. Gait analysis of hemiplegic patients by measurement of ground reaction force. **Scand J Rehab Med.** v. 27, p. 37-42, 1995.

NASCIMENTO L.R., CAETANO L.C., FREITAS D.C., et al. Different instructions during the ten-meter walking test determined significant increases in maximum gait speed in individuals with chronic hemiparesis. **Rev Bras Fisioter,** v. 16, n. 2, p. 122-127, 2012.

NATHAN P.W., SMITH M.C. Long descending tracts in man. I. review of present knowledge. **Brain,** v. 78, p. 248-303, 1955.

NEALE E.A., BOWERS L.M., JIA M., et al. Botulinum neurotoxin A blocks synaptic vesicle exocytosis but not endocytosis at the nerve terminal. **J Cell Biol,** v. 147, p. 1249-1260, 1999.

NEYER J.R., GREENLUND K.J., DENNY C.H., et al. Prevalence of stroke – United States. **JAMA,** v. 298, p. 279-281, 2007.

NIEMANN H. Molecular biology of clostridial neurotoxins. In: ALOUF J.E., FREER J.H., eds. **Sourcebook of bacterial protein toxins.** Londres: Academic Press, p. 303-348, 1991.

NOVAK A.C., OLNEY S.J., BAGG S., BROUWER B. Gait changes following botulinum toxin A treatment in stroke. **Top Stroke Rehabil.** v. 16, n. 5, p. 367-376, 2009.

NUBGENS Z., ROGGENKAMPER P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. **Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol,** v. 235, p. 197-199, 1997.

O'BRIEN C.F. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electric stimulation. **Muscle & Nerve;** vol. 6, S176-S180, 1997.

O'BRIEN C.F., GORMLEY M.E., WINKLER P.A., et al. **Fisiologia y tratamiento de la espasticidad.** Deerfield: Discovery International, 1996.

ON A.Y., KIRAZLI Y., KISMALI B., et al. Mechanisms of action of phenol block and botulinum toxin type A in relieving spasticity: electrophysiologic investigation and follow-up. **Am J Phys Med Rehabil,** v. 78, p. 34-349, 1999.

OSEN SAND A., STAPLE J.K., NALDI E., et al. Common and distinct fusion proteins in axonal growth and transmitter release. **J Comp Neurol,** v. 367, p. 222-234, 1996.

OTTENBACHER K.J., HSU Y., GRANGER C.V., FIEDLER R.C. The reliability of the functional independence measure: a quantitative review. **Arch Phys Med Rehabil.** v. 77, n. 12, p. 1226-1232, 1996.

OZCAKIR S., SIVRIOGLU K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. **Clin Med Res.** v. 5, n. 2, p. 132-138, 2007.

PARENT A. "Spinal cord: fiber tracts". IN: **Carpenter`s Human Neuroanatomy.** Ed Williams & Wilkins, Philadelphia. 9^a ed, p. 386-420, 1996.

PARK Y.H., LEE C.H., LEE B.H. Clinical usefulness of the virtual reality-based postural control training on the gait ability in patients with stroke. **J Exerc Rehabil**, v. 9, n. 5, p. 489-494, 2013.

PARRATTE B., TATU L., VUILLIER F., DIOP M., MONNIER G. Intramuscular distribution of nerves in the human triceps surae muscle: anatomical bases for treatment of spastic drop foot with botulinum toxin. **Surg Radiol Anat**. v. 24, n. 2, p. 91-96, 2002.

PATEL A., DUNCAN P., LAI S., et al. The relation between impairments and functional outcomes poststroke. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 81, p. 1357-1363, 2000.

PEARSON K., GORDON J. "Os reflexos espinhais" IN: **Princípios da Neurociência**. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. 2003. Ed Manole, Barueri. 4ª ed, p. 713-736, 2003.

PIRON L., TUROLLA A., AGOSTINI M., et al. Motor learning principles for rehabilitation: a pilot randomized controlled study in poststroke patients. **Neurorehabil Neural Repair**. v. 24, n. 6, p. 501-508, 2010.

POEWE W., DEUSCHL G., NEBE A., et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. **J Neurol Neurosurg Psychiat**, v. 68, p. 13-17, 1998.

POPOFF M.R., MARVAUD J.C. structural and genomic features of clostridial neurotoxins. In: ALOUF J.E., FREER J.H., eds. **The comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins**, 2ª ed. Londres: Academic Press, p. 174-201, 1999.

PRADON D., HUTIN E., KHADIR S., TAIAR R., GENET F., ROCHE N. A pilot study to investigate the combined use of Botulinum toxin type-a and ankle foot orthosis for the treatment of spastic foot in chronic hemiplegic patients. **Clin Biomech (Bristol, Avon)**. v. 26, n. 8, p. 867-872, 2011.

PULLMAN S.L., GREENE P., FAHN S., et al. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin. **Arch Neurol**, v. 53, p. 617-624, 1996.

PUNDIK S., HOLCOMB J., MCCABE J., J DALY J. Enhanced life-role participation in response to comprehensive gait training in chronic-stroke survivors. **Disabil Rehabil**. v. 34, n. 18, p. 1535-1539, 2012.

RANOUX D., GURY C., FONDARAI J., et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomized, crossover study in cervical dystonia. **J Neurol Neurosurg Psychiat**, v. 72, p. 459-462, 2002.

RAVICHANDRAN E., GONG Y., SALEEM F.H., et al. An initial assessment of the systemic pharmacokinetics of botulinum toxin. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 318, p. 1343-1351, 2006.

REDMAN S. Quantal analysis of synaptic potentials in neurons of the central nervous system. **Physiol Rev**, v. 70, p. 165-198, 1990.

REITER F., DANNI M., LAGALLA G., ET al. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. **Arch Phys Med Rehabil**. v. 79, n. 5, p. 532-535, 1998.

REKAND T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. **Acta Neurol Scand Suppl**. n. 190, p. 62-66, 2010.

RIBERTO M., MIYAZAKI M.H., JUCÁ S.S., SAKAMOTO H., PINTO P.P., BATTISTELLA L.R. Validação da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta Fisiatr**, v. 11, n. 2, p. 72-76, 2004.

ROGGENKAMPER P., JOST W.H., BIHARI K., et al. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. **J Neural Transm**, v. 113, p. 303-312, 2006.

ROSSETTO O., MONTECUCCO C. How botulinum toxins work. In: MOORE P., NAUMANN M. eds. **Handbook of botulinum toxin treatment**. 2^aed. Oxford: Blackwell Science, p. 9-27, 2003.

ROSSETTO O., SCHIAVO G., MONTECUCCO C, et al. SNARE motif and neurotoxins. **Nature**, v. 372, p. 415-416, 1994.

ROSSETTO O., SEVESO M., CACCIN P., et al. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. **Toxicon**, v. 39, p. 27-41, 2001.

ROUSSEAU M., BUISSET N., DAVELUY W., et al. Comparison of botulinum toxin injection and neurotomy in patients with distal lower limb spasticity. **Eur J Neurol**. v. 15, n. 5, p. 506-511, 2008.

ROUSSEAU M., COMPÈRE S., LAUNAY M.J., KOZLOWSKI O. Variability and predictability of functional efficacy of botulinum toxin injection in leg spastic muscles. **J Neurol Sci**. v. 232, n. 1-2, p. 51-7, 2005.

SACCO R.L. Patogênese, classificação e epidemiologia das doenças vasculares cerebrais. In: ROWLAND L.P. (Ed). **Merrit - Tratado de neurologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 255-270.

SAMSA G.P., MATCHAR D.B. How strong is the relationship between functional status and quality of life among persons with stroke? **J Rehabil Res Dev**. v. 41, n. 3A, p. 279-282, 2004.

SÁNCHEZ-BLANCO I., OCHOA-SANGRADOR C., LÓPEZ-MUNAÍN L., IZQUIERDO-SÁNCHEZ M., FERMOSO-GARCIA J. Predictive model of functional independence in stroke patients admitted to a rehabilitation programme. **Clin Rehabil**. v. 13, n. 6, p. 464-475, 1999.

SÄTILÄ H., PIETIKÄINEN T., IISALO T., LEHTONEN-RÄTY P., SALO M., HAATAJA R., KOIVIKKO M., AUTTI-RÄMÖ I. Botulinum toxin type A injections into the calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing single and multiple injection sites. **Am J Phys Med Rehabil**. v. 87, n. 5, p. 386-394, 2008.

SCHANTZ E.J. Historical perspective. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Decker Inc., p. xxiii-vi, 1994.

SHELLER R.H. Membrane trafficking in the presynaptic nerve terminal. **Neuron**, v. 14, p. 893-897, 1990.

SCHIAVO G., BENFENATI F., POULIN B., et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. **Nature**, v. 359, p 832-834, 1992.

SCHIAVO G., MATTEOLI M., MONTECUCCO C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. **Physiol Rev**, v. 80, p. 717-766, 2000.

SCHIAVO G., MONTECUCCO C. Tetanus and botulism neurotoxins: isolation and assay. **Meth Enzymol**, v. 248, p. 643-652, 1995.

SCHIAVO G., POULAIN B., ROSSTO O., et al. Tetanus toxin is a zinc protein and its inhibition of neurotransmitter release and protease activity depend on zinc. **EMBO J**, v. 11, p. 3577-3583, 1992.

SCHIAVO G., ROSSETTO O., CATSICAS S., et al. Identification of the nerve terminal targets of botulinum neurotoxin serotypes A, D and E. **J Biol Chem**, v. 268, n. 23, p. 784-787, 1993.

SCOTT A.B., ROSENBAUM A., COLLINS C.C. Pharmacological weakening of extraocular muscles. **Invest Ophthalmol**, v. 12, p. 924-927, 1973.

SCOTT A.B., SUZUKI D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. **Mov Disord**, v. 3, p. 333-335, 1988.

SHAARI C.M., SANDERS I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. **Muscle Nerve**, v. 16, p. 964-969, 1993.

SHAW L.C., PRICE C.I., VAN WIJCK F.M., SHACKLEY P., STEEN N., BARNES M.P., et al .BoTULS Investigators. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. **Stroke**. v. 42, n. 5, p. 1371-1379, 2011.

SHONE C.C., HAMBLETON P., MELLING J. Inactivation of *Clostridium botulinum* type A by trypsin and purification of two tryptic fragments. Proteolytic action near the cross-terminus of the heavy subunit disrupts toxin-binding activity. **Eur J Biochem**, v. 151, p. 75-82, 1985.

SIATKOWSKI R.M., TYUTYUNIKOV A., BIGLAN A.W., et al. Serum antibody production to botulinum A toxin. **Ophthalmology**, v. 100, p. 1861-1866, 1993.

SIMPSON D.M. Treatment of spasticity with botulinum toxin. In: **Clinical usefulness of botulinum toxin for the treatment of dystonia, spasticity, and other muscle cramps**. Workshop 350, Seattle: American Academy of Neurology Annual Meeting, USA, 1995.

SIMPSON D.M. Clinical trials of botulinum toxin in the treatment of spasticity. **Muscle & Nerve**; v. 6, S169-S175, 1997.

SIMPSON L.L. The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. **Pharmacol Rev**, v. 33, p. 155-188, 1981.

SIMPSON L.L., COFFIELD J.A., BAKRY N. Inhibition of vacuolar adenosine triphosphatase antagonizes the effects of clostridial neurotoxins but not phospholipase A2 neurotoxins. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 269, p. 256-262, 1994.

SLOOP R.R., COLE B.A., ESCUTIN R.O. Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is refrozen or refrigerated for 2 weeks before use. **Neurology**, v. 48, p. 249-253, 1997.

SNELL R.S. "A medula espinhal e os tratos ascendentes e descendentes". IN: **Neuroanatomia Clínica**. Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 5ª ed, p. 137-188, 2003.

SNOW B.J., TSUI J.K., BHATT M.H., et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. **Ann Neurol**, v. 28, p. 512-515, 1990.

SOLLNER T., WHITEHEART S.W., BRUNNER M., et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. **Nature**, v. 362, p. 318-324, 1993.

SOMMERFELD D.K., EEK E.U., SVENSSON A.K., et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. **Stroke**, v. 35, p. 134-140, 2004.

SOMMERFELD D.K., GRIPENSTEDT U., WELMER A.K. Spasticity After Stroke: An Overview of Prevalence, Test Instruments, and Treatments. **Am J Phys Med Rehabil**. v. 91, n. 9, p. 814-820, 2012.

SOUICY M., SEBURN K., GARDINER P. Is increased voluntary motor activity beneficial or detrimental during the period of motor nerve regeneration/reinnervation? **Can Appl Physiol**, v. 21., p. 218-224, 1996.

STEVENSON V.L. Rehabilitation in practice: Spasticity management. **Clin Rehabil**. v. 24, n. 4, p. 293-304, 2010.

SUTTON R.B., FASSHAUER D., JAHN R., et al. Crystal structure of SNARE complex involved in synaptic. **Nature**, v. 395, p. 347-353, 1998.

TANG X., WAN X. Comparison of Botox with a Chinese type A botulinum toxin. **Chin J Med**, v. 113, p. 794-798, 2000.

TEIVE H.A., ZONTA M., KUMAGAI Y. Tratamento da espasticidade – uma atualização. **Arq Neuropsiquiatria**, v. 56, n. 4, p. 852-858, 1998.

TRUONG D., DRESSLER D., HALLETT M. **Manual of botulinum toxin therapy**. New York: Cambridge University Press, 2009.

TÜRCK, L. Über secundäre Erkrankung einzelner Rückenmarkstränge und ihrer Fortsetzung zum Gehirne. S. B. **Akad. Wiss**. 1851, Wien 6, 288.. (citado de Nathan e Smith, 1955).

VAIDYANATHAN V.V., YOSHINO K., JAHNZ M., et al., Proteolysis of SNAP-25 isoforms by botulinum neurotoxin types A, C and E domains and amino acid residues controlling the formation of enzyme-substrate complexes and cleavage. **J Neurochem**, v. 72, p. 327-337, 1999.

VAN CAMPENHOUT A., MOLENAERS G. Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. **Dev Med Child Neurol**. v. 53, n. 2, p. 108-119, 2011.

VAN HEDEL H.J., WIRZ M., DIETZ V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: validity and reability of 3 walking tests. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 86, p. 190-196, 2005.

VON GERSDORFF H., MATHEWS G. Dynamics of synaptic vesicle fusion and membrane retrieval in synaptic terminals. **Nature**, v. 367, p. 735-739, 1994.

WALLACE D., DUNCAN P.W., LAI S.M. Comparison of the responsiveness of the Barthel Index and the motor component of the Functional Independence Measure in stroke: the

impact of using different methods for measuring responsiveness. **J Clin Epidemiol.** v. 55, n. 9, p. 922-928, 2002.

WANG H., CAMICIA M., TERDIMAN J., et al. Time to inpatient rehabilitation hospital admission and functional outcomes of stroke patients. **PM R.** v. 3, n. 4, p. 296-304; 2011.

WARD A.B., BANDI S. Spasticity due to stroke pathophysiology. In: BRASHEAR A., ELOVIC E. **Spasticity: diagnosis and management.** New York: Demos Medical, p. 357-370, 2011.

WARD I., PIVKO S., BROOKS G., PARKIN K. Validity of the stroke rehabilitation assessment of movement scale in acute rehabilitation: a comparison with the functional independence measure and stroke impact scale-16. **PM R.** v. 3, n. 11, p. 1013-1021, 2011.

WATKINS C.L., LEATHLEY M.J., GREGSON J.M. et al. Prevalence of spasticity post stroke. **Clin Rehabil,** v. 16, p. 515-522, 2002.

WEBER T., ZEMELMAN B.V., MCNEW J.A. et al. SNAREspins: minimal machinery for membrane fusion. **Cell,** v. 92, n. 6, p. 759-772, 1998.

WELMER A.K., VON ARBIN M., WIDEN H.L., et al. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. **Cerebrovasc Dis,** v. 21, p. 247-253, 2006.

WISSEL J., HEINEN F., SCHENKEL A., et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double blind study of high dose versus low dose treatment. **Neuropediatrics,** v. 30, p. 120-12, 1999.

YASAR E., TOK F., SAFAZ I., BALABAN B., YILMAZ B., ALACA R. The efficacy of serial casting after botulinum toxin type A injection in improving equinovarus deformity in patients with chronic stroke. **Brain Inj.** v. 24, n. 5, p. 736-739, 2010.

ZUBER M., SEBALD M, BATHIEN N., et al. Botulinum toxin antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. **Neurology,** v. 43, p. 1715-1718, 1993.

APÊNDICE A



GOVERNO DO ESTADO DO PIAUÍ
 UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – UESPI
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
 Rua Olavo Bilac, 2335 Centro - Fone: (86)3221-6658
 CEP 64001-280 Teresina-PI

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: CEP-UESPI 091/11

Título: “**AVALIAÇÃO DO USO DE DOSE BAIXA DE TOXINA BOTULÍNICA EM PACIENTES COM PÉ EQUINO PÓS-ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO**”.

Pesquisador responsável: **LEONARDO HALLEY CARVALHO PIMENTEL**

Documentos analisados: **Folha de Rosto, Carta de Encaminhamento, Projeto de Pesquisa e Bibliografia Pertinente, Termo de consentimento livre e esclarecido.**

Data de entrada: **29 de julho de 2011**

Proposição do(a) Relator(a):

- Aprovação**
 Aprovação com pendências
 Não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP-UESPI: 23.08.2011

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS nº 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí, em **Reunião 09/2011** realizada em 23.08.2011, decidiu **APROVAR**, de acordo com o parecer do(a) relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

Teresina, 30 de agosto de 2011

Mauro Roberto Biá da Silva
 Coordenador do CEP-UESPI

Coordenador do CEP-UESPI

APÊNDICE B

Manuscrito aceito para publicação no periódico *Arquivos de Neuropsiquiatria*:

DOI: 10.1590/0003-5182.2016.0117

ARTICLE

Effects of botulinum toxin type A for spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program

Efeitos da toxina botulínica tipo A no pé espástico em pacientes pós-avulsão vascular encefálica inseridos em programa de reabilitação

Leonardo Helder Carvalho Pimenta¹, Francisco José Avencar¹, Leonardo Raphael Brito Rodrigues¹, Francilene Dêla Feres de Sousa², João Batista Mendes Teles³

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of botulinum toxin type A (BTX-A) on spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program. **Methods:** The study was conducted in a tertiary-level hospital. The study included 15 patients with spastic foot who were enrolled in a rehabilitation program. The patients were divided into two groups: BTX-A and control. The BTX-A group received 100 units of BTX-A in the foot muscles. The control group received a placebo. The patients were followed up for 12 weeks. The primary outcome was the change in the Foot and Ankle Independence score (FAIS) at 12 weeks. **Results:** The BTX-A group showed a significant improvement in FAIS score compared to the control group. **Conclusion:** BTX-A is an effective treatment for spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program.

Keywords: botulinum toxin type A; stroke; spastic foot

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da toxina botulínica tipo A (BTX-A) no pé espástico em pacientes pós-avulsão vascular encefálica inseridos em programa de reabilitação. **Métodos:** O estudo foi conduzido em um hospital de nível terciário. O estudo incluiu 15 pacientes com pé espástico que estavam inscritos em um programa de reabilitação. Os pacientes foram divididos em dois grupos: BTX-A e controle. O grupo BTX-A recebeu 100 unidades de BTX-A nos músculos do pé. O grupo controle recebeu um placebo. Os pacientes foram acompanhados por 12 semanas. O resultado primário foi a mudança no escore de Independência do Pé e do Tornozelo (FAIS) às 12 semanas. **Resultados:** O grupo BTX-A mostrou uma melhoria significativa no escore de FAIS em comparação com o grupo controle. **Conclusão:** A BTX-A é um tratamento eficaz para o pé espástico em pacientes pós-avulsão vascular encefálica inseridos em programa de reabilitação.

Palavras-chave: toxina botulínica tipo A; acidente vascular cerebral; pé espástico

Stroke is a leading cause of disability and death worldwide. Spastic foot is a common complication of stroke, characterized by increased muscle tone and contracture of the foot muscles. This condition can significantly impair the patient's quality of life and functional independence. Botulinum toxin type A (BTX-A) is a neurotoxin that blocks the release of acetylcholine at the neuromuscular junction, leading to muscle relaxation and reduction of spasticity. BTX-A has been widely used in the treatment of spasticity in various conditions, including stroke. The aim of this study was to evaluate the effects of BTX-A on spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program.

The study was conducted in a tertiary-level hospital. The study included 15 patients with spastic foot who were enrolled in a rehabilitation program. The patients were divided into two groups: BTX-A and control. The BTX-A group received 100 units of BTX-A in the foot muscles. The control group received a placebo. The patients were followed up for 12 weeks. The primary outcome was the change in the Foot and Ankle Independence score (FAIS) at 12 weeks. The BTX-A group showed a significant improvement in FAIS score compared to the control group.

The BTX-A group showed a significant improvement in FAIS score compared to the control group. This suggests that BTX-A is an effective treatment for spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program. The study has several limitations, including a small sample size and a short follow-up period. Further studies with larger sample sizes and longer follow-up periods are needed to confirm the findings of this study.

Departamento de Neurologia, Hospital de Clínicas

Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Departamento de Neurologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

ognitive scores. FIM measures the physical assistance or supervision needed for self-care using scores for toilet, dressing, bathing, eating, and mobility.²

Our objective was to evaluate the effects of lower-limb BTX-A injections in post-stroke hemiparetic patients on gait velocity, gait velocity, and motor functional independence during participation in a rehabilitation program.

METHODS

This study was a randomized, prospective, double-blind trial. Patients were recruited from a residence rehabilitation center in Tucson, Ariz. If they had a diagnosis of stroke (ischemic or hemorrhagic) within the previous period of at least 6 months, hemiparesis with spastic equinus foot (Ashworth score for 4 in a range from 0 to 5), were ambulant with or without assistance or devices, were available to attend rehabilitation therapy activities at least 4 days/week in the next 3 months, and were able and willing to perform the required assessments. Patients with dementia or global or comprehension aphasia were excluded, as were individuals with a history of BTX-A injection or anticoagulant therapy. Informed consent was obtained from all patients enrolled. The study was approved by the regional institutional research ethics committee.

The first investigator interviewed all patients about their clinical and demographic characteristics (age, gender, time since stroke, stroke type, and hemiparesis side) and managed clinical assessments at baseline and during all phases of the study. Patients were randomized into two groups by using a computer-generated random number table.

The 100 IU of botulinum toxin type A (Botox) was divided into two parts: the first part into the midbelly and the other one about 5 cm proximally toward the popliteal fossa; the second part into the midbelly and the other one about 5 cm proximally toward the popliteal fossa. The injection sites were determined according to palpation and anatomic landmarks.³⁵ A constant dilution (100 units in 2 ml 0.9% saline, Botox [Allergan, Irvine, CA]) was used for every patient, and the total dose was equally divided into the two injection sites.

The patients were followed up by physical therapists during the study. In addition, the program included physical activities (aquatic physiotherapy and/or motor physiotherapy, with the goals of gait training and improvement in range of motion) and occupational therapy with the goal of training ADL. These therapies were attended at least 4 days/week for at least 12 weeks during the study.

Clinical assessments were made by the first investigator at baseline and 2, 4, 8, and 12 weeks after BTX-A injection, according to the following variables: a) Ashworth score; ankle muscle tone was evaluated according to the modified Ashworth Scale in a range from 0 to 5; b) time walking 10 meters; time to walk 10 meters with or without assistance and/or devices measured in seconds; and c) mFIM FIM score, considering only the parameters of motor assessment in a range from 18 to 54.

Patients who missed at least one evaluation of the follow-up were excluded.

Statistical analysis

Kolmogorov-Smirnov tests were performed to assess the normality of the data and to choose between parametric and nonparametric tests. The two groups were compared with regard to categorical variables (demographic and clinical) using Student's *t*-test, the Mann-Whitney *U*-test, and Fisher's exact test (the latter was chosen because of the rarity of frequencies³⁶) as appropriate. The effects of BTX-A on the two groups were compared using Student's *t*-test for time walking 10 meters and mFIM (with Pearson's correlation to analyze associations) and the Mann-Whitney *U*-test for Ashworth score (with Spearman's correlation to analyze associations). A significance level of 0.05 was employed for all statistical tests. All analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences software for Windows, version 12.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

The study included 20 patients who were randomized into two groups. Five qualified patients were lost during follow-up. The clinical and demographic baseline characteristics of the remaining population are displayed in Table 1. As a result of randomization, there were no significant differences between the two groups with regard to age, gender, stroke type, stroke side, time since stroke, and stroke severity.

Table 2 lists the mean Ashworth scores, time to walk 10 meters, and mFIM variables at baseline and follow-up. There were no significant differences between the two groups in Ashworth score, time to walk 10 meters, and mFIM score at baseline. At 2 weeks, there was a significant improvement in group 1 at both time points. These results are summarized in Table 3.

No severe adverse effects were reported during the study. Two patients from Group 1 experienced mild and painless side effects, namely, drooping of the upper eyelid, according

Both groups exhibited similar improvements in mFIM scores following rehabilitation. There was a positive correlation between gait velocity and mFIM at baseline and at every follow-up evaluation in Group 1.

There was a positive correlation between gait velocity and mFIM at baseline and at every follow-up evaluation in Group 2.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients.

Variables (n)	Group 1 (n=11)	Group 2 (n=10)	p-value (two-tailed)
Mean age in years	50.6 (±5.6)	47.9 (±3.6)	0.302
Median	51	48	
Range	34-59	42-58	
Gender			0.292
Female	7	4	
Male	4	6	
Mean time since stroke (in months)	41.6 (±53.4)	34.5 (±33.8)	0.721
Median	11	16	
Range	0-100	0-89	
Stroke type			1.000
Ischemic	7	7	
Hemorrhagic	4	3	
Unknown	0	0	
Stroke side			0.322
Right	5	3	
Left	6	7	
Mean time walking 10 meters before BIX-A	38.7 (±7.3)	36.3 (±5.1)	0.782
Median	38	33.5	
Range	27-49	28-49	
Mean mFIM before BIX-A	65.3 (±15.1)	70.0 (±0.4)	0.400
Median	69	69	
Range	41-89	61-89	

Abbreviations: BIX-A, Functional Independence Measure.

DISCUSSION

The FIM scale is widely used to assess functional improvement in patients with various physical limitations.

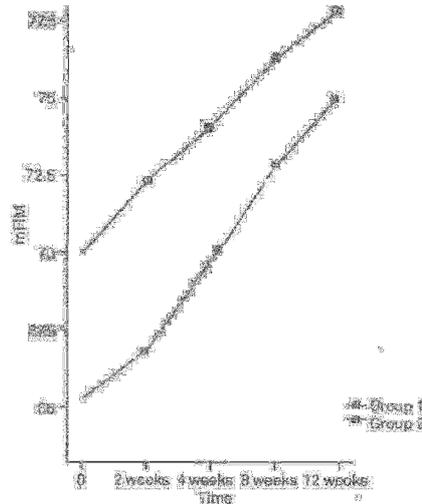


Figure. Functional Independence Measure (FIM) scores over 12 weeks.

Table 2. Mean values (SD) of clinical assessment variables at baseline and follow-up evaluations.

Variables	Baseline		2 weeks		4 weeks		8 weeks		12 weeks	
	Group 1	Group 2								
Modified ashworth score	3.3 (±0.5)	3.4 (±0.5)	3.3 (±0.8)	3.3 (±0.7)	2.6 (±1.0)	2.7 (±0.8)	1.7 (±0.8)	2.7 (±0.8)	1.6 (±0.9)	2.3 (±0.7)
Time walking 10 meters	35.73 (±7.29)	34.90 (±6.06)	35.22 (±7.49)	34.90 (±6.30)	35.09 (±6.76)	32.80 (±5.63)	31.18 (±7.01)	31.00 (±5.50)	30.82 (±7.18)	31.90 (±5.83)
mFIM	65.27 (±15.10)	70.00 (±9.99)	66.82 (±15.40)	72.30 (±9.71)	69.73 (±15.68)	74.10 (±8.73)	72.62 (±15.67)	78.50 (±9.53)	75.00 (±14.30)	77.90 (±10.04)

Abbreviations: mFIM, modified Functional Independence Measure.

Table 3. Paired t-test of clinical assessment variables at baseline and follow-up evaluations.

Variables	Baseline	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Modified ashworth score	-1.038	0.000	0.000	0.000	0.000
Time walking 10 meters	-1.171	0.000	0.000	0.000	0.000
mFIM	-1.015	0.000	0.000	0.000	0.000
Mean FIM	-1.116	0.000	0.000	0.000	0.000

*p < 0.05, mFIM, modified Functional Independence Measure.

including those with sequelae of stroke. The FIM consists of 18 items that can be classified into two groups to assess both motor function (13 items) and cognitive function (5 items)¹⁴. Reliability coefficients for motor items of the FIM scale are generally larger than those for the items in the cognitive subscale¹⁴. A recent study suggested that the FIM motor score was the primary predictor of long-term functional independence in stroke survivors¹⁵.

Spasticity is a common functional impairment and increased inactivity after stroke. The modified Ashworth Scale, which evaluates the sum of the interference of biomechanical and neural components in passive stretching, is the most common tool used for grading spasticity after a stroke. The treatment of spasticity with BTX-A and physical therapy is expected to improve functional ability in patients with marked spasticity after stroke¹⁶.

Gait restoration is a major goal of neurological rehabilitation. Intensive gait training in patients after more than 6 months of injury results in significant gains in the FIM scale and in life-role participation¹⁷. Before starting therapy, a comprehensive assessment is necessary to evaluate deficits and remaining functions, and a wide variety of therapeutic procedures have to be adapted to the individual situation¹⁸. The improvement in gait pattern tends to be accompanied by increased in performing ADLs. In this study, the time to walk 10 meters was associated with the motor functional independence score in all phases.

Frequent therapy attendance is important for successful rehabilitation. In a study of patients admitted to a specialized Canadian rehabilitation service that involved an average 37 minutes/day of therapies (including physiotherapy and occupational therapy), BTX-A was associated with length of stay and functional outcome and time to occupational therapy¹⁹. Spasticity is a common clinical condition associated with stroke and is a major barrier to functional recovery. The use of BTX-A for spasticity in stroke survivors is associated with functional gains, with the most functional gains occurring during therapy and in the first month after discharge²⁰.

In the last few decades BTX-A has been described for the treatment of spasticity in stroke survivors^{21,22}. It was associated with functional gains in stroke survivors²³. The use of BTX-A for spasticity in stroke survivors is associated with functional gains, with the most functional gains occurring during therapy and in the first month after discharge²⁰. BTX-A for equinovarus foot in lower-limb post-stroke spasticity was associated with a small but statistically significant increase in gait velocity²⁴. BTX treatment results in improved joint mobility and ankle kinematics and, in some patients, in increased positive work suggesting that target gait parameters²⁵.

BTX-A reduces the degree of spasticity, but the effects on the parameters of gait and ADLs remain controversial. A study using a total dose of 300 IU BTX-A in spastic leg muscles of 47 patients with stroke showed a moderate but significant reduction in spasticity and a slight increase in gait velocity and step length, with great variability among patients²⁶. A systematic literature analysis on the effects of BTX-A on gait in stroke survivors showed that BTX-A treatment with placebo showed no significant improvement in one trial, gait speed revealed no significant treatment differences but showed a tendency towards improvement with BTX-A²⁷.

Use of an ankle-foot orthosis increases ankle dorsiflexion during the swing phase and does not reduce the benefits gained by the use of BTX in the stance phase²⁸. Exchange of stretching of spastic muscles after BTX injection in patients wearing an ankle-foot cast overnight for 4 months yielded long-lasting therapeutic benefit, enhancing the effects of the toxin alone²⁹.

The effect of BTX-A on upper-limb spasticity is best described. A Brazilian study showed functional improvement for patients with post-stroke hemiparesis who received BTX-A in the upper limb, including improvement on the motor subscale of the FIM³⁰. A systematic review of the use of BTX for spasticity after stroke in adults showed that the overall effect on upper-limb spasticity was positive, with significant improvements observed in the periods from 3-6 weeks to 9-12 weeks after initiating treatment. This same study could not establish the efficacy of BTX in treating lower-limb spasticity³¹.

We found significant improvements in the group treated with the highest doses of BTX-A in the motor subscale of the FIM and in the time to walk 10 meters. The use of BTX-A for spasticity in the lower limb after stroke was associated with functional gains, with the most functional gains occurring during therapy and in the first month after discharge²⁰. BTX-A for equinovarus foot in lower-limb post-stroke spasticity was associated with a small but statistically significant increase in gait velocity²⁴. BTX treatment results in improved joint mobility and ankle kinematics and, in some patients, in increased positive work suggesting that target gait parameters²⁵.

Regarding mFIM score and time walking 10 meters, there was a significant difference between the groups at various points. There was no significant difference in the upper limb between the groups throughout the study. The significant differences in the lower limb were associated with improvements in functional motor pattern or gait speed in the analyzed sample. The inclusion of post-stroke spastic hemiparetic patients in a rehabilitation program with a regular schedule of supervised physical activities remains important for patients in the community and in the hospital.

References

1. Gal SM, Studenski S, Duncan PW, Payne S. Predicting consequences of stroke measured by the stroke severity scale. <i>Stroke</i> 2002;33:2623-2624.	2. DeSmet BJ. Clinical practice: Rehabilitation after stroke. <i>N Engl J Med</i> 2005;352:1677-1694.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. Samaa GP, Matchar DB. How strong is the relationship between functional status and quality of life among persons with stroke? *J Rehabil Res Dev* 2004;41:279-282.

4. Sánchez-Blanco I, Ochoa-Sangrador C, López-Munain L, Izquierdo-Sánchez M, Ferrás-García J. Predictive model of functional independence in stroke patients admitted to a rehabilitation programme. *Clin Rehabil* 1999;13:464-475.

5. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

6. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

7. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

8. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

9. Paratte B, Tatu L, Vuille F, Olee M, Mounier G. Intramuscular distribution of nerves in the human triceps surae muscle: anatomical bases for treatment of spastic drop foot with botulinum toxin. *Brain Res Bull* 2002;24:81-90.

10. Van Campenhout A, Nolens G. Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:88-93.

11. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

12. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

13. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

14. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

15. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

16. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

17. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

18. Dengler R, Neyer U, Wohlfarth K, Bettig U, Janzik HH. Local botulinum toxin in the treatment of spastic drop foot. *J Neurol* 1992;239:375-378.

19. Burbeau R, Wirt L, Dubos JL, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;61:265-269.

20. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

21. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

22. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

23. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

24. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

25. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

26. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

27. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

28. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

29. Gómez-Cervellera S, Campese G, Dagnino R, Alvarez S. *Guía de práctica clínica. In: Salud y vida. Medicina de rehabilitación. Guía de práctica clínica. Barcelona: 2011:209-230.*

30. Estià H, Pentikainen T, Isalo T, et al. Botulinum toxin type A injections into the calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing single and multiple injection sites. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:256-264.

