



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Eficácia e segurança da toxina botulínica no
tratamento de pacientes com paraparesia espástica:
revisão sistemática**

Ítalo Gonçalo Matias Vilasbôas

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl., da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

V695 Vilasbôas, Ítalo Gonçalo Matias.

Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de pacientes com paraparesia espástica: revisão sistemática / Ítalo Gonçalo Matias Vilasbôas. – 2016

32 fl. ; il.

Orientador: Prof. Ailton de Souza Melo.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Paraparesia espástica tropical. 2. Toxina botulínica. 3. Tratamento.

I. Melo, Ailton de Souza. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de pacientes com paraparesia espástica: revisão sistemática.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de pacientes com paraparesia espástica: revisão sistemática

Ítalo Gonçalo Matias Vilasbôas

Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

Monografia: *Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de pacientes com paraparesia espástica*, de **Ítalo Gonçalo Matias Vilasbôas**.

Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

COMISSÃO REVISORA:

- **Ailton de Souza Melo** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Igor Lima Maldonado**, Professor do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Nildo Manoel da Silva Ribeiro**, Professor do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:
Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 25 de Maio de 2016.

Cada um tem sua raridade: selo, flor, dente de elefante. Uns têm até felicidade! Eu tenho o retrato falante (extraído do poema “Retrato Falante”, de **Cecília Meireles**)

Aos Meus Pais, **Gentil e**
Hildalice

EQUIPE

- Ítalo Gonçalo Matias Vilasbôas, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: italo.gmv@gmail.com;
- Ailton de Souza Melo, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Igor Lima Maldonado, Professor do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA; e
- Nildo Manoel da Silva Ribeiro, Professor do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Ailton de Souza Melo**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional como futuro médico.
- ◆ Aos Doutores **Igor Lima Maldonado** e **Nildo Manoel da Silva Ribeiro**, membros da Comissão Revisora desta monografia, cuja participação fora imprescindível para a evolução do meu aprendizado. Meus sinceros agradecimentos pela presença de sempre.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA, GRÁFICOS, QUADRO E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	9
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	16
VII. CONCLUSÕES	18
VIII. SUMMARY	19
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
X. ANEXOS	23

ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

FIGURAS

FIGURA I. Fluxograma de seleção dos artigos	11
---	-----------

QUADROS

QUADRO I. Artigos selecionados	12
QUADRO II. Resultados dos artigos pós-tratamento com toxina botulínica	15

TABELAS

TABELA I. Tabela de frequência de espasmos	6
TABELA II. Escala de Ashworth Modificada	6
TABELA III. Características dos participantes dos estudos	13

I. RESUMO

A paraparesia espástica é caracterizada pela perda de função total ou parcial dos membros inferiores, associado ao aumento do tônus muscular velocidade-dependente, com exacerbação dos reflexos profundos. A toxina botulínica é conhecida pelo bom resultado em diversos tipos de espasticidade, sendo considerada o tratamento de escolha quando os métodos tradicionais falham. A introdução dela no tratamento da paraparesia espástica trouxe uma nova abordagem para o tratamento, uma vez que estes pacientes exigem atenção e têm uma reabilitação difícil. **Objetivo:** determinar a eficácia e segurança do uso da toxina botulínica em pacientes com paraparesia espástica. **Método:** foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de pacientes com paraparesia espástica. Os desfechos considerados foram: a pontuação na Escala de Ashworth Modificada, a amplitude de movimento passiva e ativa e os efeitos adversos da toxina botulínica. Estudos com escore maior ou igual a 4 de acordo com a escala de PEDro foram considerados de boa qualidade e incluídos. **Resultados:** foram incluídos cinco artigos. Todos mostraram melhora da espasticidade e da amplitude de movimento passiva nos pacientes estudados. Três artigos mostraram aumento da amplitude de movimento ativa e dois não informaram estes dados. Três artigos trouxeram relatos de efeitos adversos após o uso da toxina botulínica. Apesar disso, tais efeitos, em sua grande maioria, não eram graves e cessaram espontaneamente. **Discussão:** apesar da heterogeneidade dos artigos quanto à população, os resultados dessa revisão mostram-se similares a estudos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de outros tipos de espasticidade. Dados da literatura apontam também para poucos efeitos adversos, tendo a dor local e o eritema como principais achados. **Conclusão:** a maioria dos estudos analisados mostrou que a toxina botulínica é eficaz e segura em pacientes com paraparesia espástica.

Pavras chave: 1. Paraparesia espástica 2. Paraparesia espástica tropical 3. Toxina botulínica 4. Espasticidade 5. HTLV-1 6. Amplitude de movimento 7. Aumento da força 8. HAM-TSP 9. Segurança 10. Eficácia 11. Tratamento

II. OBJETIVO

PRIMÁRIO

Determinar a eficácia e segurança do uso da toxina botulínica em pacientes com paraparesia espástica.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A paraparesia espástica é caracterizada pela perda de função total ou parcial dos membros inferiores (MMII), associado ao aumento do tônus muscular velocidade-dependente, com exacerbação dos reflexos profundos e aumento da velocidade de resposta do músculo ao estiramento^{1,2}. A espasticidade é muito comum após lesões nos neurônios motores superiores, que levam a ausência de inibição nos neurônios alfa ou gama, provocando uma contração muscular involuntária que prejudica a mobilidade e locomoção^{3,4}.

A paraparesia espástica pode ser causada por diversos fatores, como esclerose múltipla, trauma crânio-encefálico e raqui-medular, paralisia cerebral, HTLV-1 e outras mielopatias espásticas⁵. Nos membros inferiores, há um predomínio da espasticidade no grupo muscular extensor, tendo como característica o aumento da resistência à movimentação passiva, provocando o “sinal do canivete”¹. A paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (TSP-HAM), prevalente na Bahia nas últimas décadas, além do comprometimento de membros inferiores, leva também a disfunção vesical, impotência e obstipação⁶. É mais comum em mulheres do que em homens e atinge, em média, 2% dos portadores do vírus⁷. A TSP foi pela primeira vez notificada no Brasil em 1989 por Castro *et al.*⁸. Desde então, o número de infecções aumentou e tem chamado a atenção dos pesquisadores. Isso foi mostrado em um estudo feito em 1997 por Galvão *et al.*, que demonstrou alta prevalência do HTLV-1 em doadores de sangue, especialmente em Salvador (1,35%)⁹. Há também a paraparesia espástica hereditária, que é um distúrbio genético caracterizado pela perda progressiva da força nas pernas, associado a espasticidade e outros sinais piramidais¹⁰. É uma doença rara, variando de 1 a 10 casos em cada 100.000 pessoas no mundo¹¹.

A paraparesia espástica pode causar comprometimento progressivo da marcha e levar os indivíduos a permanecerem confinados na cadeira de rodas. Isso porque a funcionalidade dos músculos fica prejudicada devido a diminuição da força, da amplitude de movimento e aumento da rigidez articular¹². Além disso, pode haver o desenvolvimento de contraturas, gerando alterações posturais permanentes resultantes de um mau alinhamento articular¹³. Cerca de 60 a 70% dos pacientes espásticos apresentam um sintoma associado à rigidez e movimentos involuntários¹⁴. Pode-se avaliar a

espasticidade através de escalas, como a de espasmos (Tabela 1) e a de Ashworth Modificada (Tabela 2)^{15,16}.

TABELA I. Tabela de frequência de espasmos

Escore	Frequência dos espasmos
0	Sem espasmos
1	Espasmos induzidos por estímulos vigorosos
2	Espasmos espontâneos: <1/hora
3	Espasmos espontâneos: 1-10/hora
4	Espasmos espontâneos: >10/hora

Fonte: (TEIVE, 1998)¹

TABELA II. Escala de Ashworth Modificada

Grau	Descrição
0	Sem aumento do tônus muscular
1	Discreto aumento do tônus muscular, manifestado pelo apreender e liberar, ou por mínima resistência ao final da amplitude de movimento, quando a parte (ou as partes) afetada é movimentada em flexão e extensão.
1+	Discreto aumento do tônus muscular, manifestado pelo apreender, seguido de mínima resistência através do resto (menos da metade) da amplitude de movimento.
2	Marcante aumento do tônus muscular através da maior parte da amplitude de movimento, porém as partes afetadas são facilmente movimentadas.
3	Considerável aumento do tônus muscular; movimentos passivos dificultados.
4	A parte (ou partes) afetada mostra-se rígida à flexão ou extensão

Fonte: (BOHANNON, 1987)¹⁶

O tratamento mais utilizado para a espasticidade é a fisioterapia convencional e o uso de fármacos¹. A fisioterapia contribui para o controle do tônus, ganho de arco de movimento, prevenção de contraturas e melhora dos padrões de marcha^{1,17,18}. Ela visa inibir a atividade reflexa patológica e para isso é necessário conhecer as formas de instalação, que variam de acordo com o tipo e local da lesão¹. A inibição, que é feita proporcionalmente ao grau de hipertonía, facilita o movimento normal e

consequentemente inibe a espasticidade, melhora a amplitude de movimento e o equilíbrio^{19,20}. O tratamento por uso de medicamentos tem o objetivo de diminuir a excitabilidade dos reflexos espinhais. São usadas drogas como: baclofeno, diazepam, clonidina, tizanidina, morfina, entre outros¹. Ambos os tratamentos são indicados também em pacientes com paraparesia espástica²¹. Existem também cirurgias que podem tratar a espasticidade em membros inferiores, como a transferência e o alongamento de tendões, o que pode melhorar o quadro da marcha do paciente²².

A toxina botulínica é conhecida pelo bom resultado em diversos tipos de espasticidade, sendo considerada o tratamento de escolha quando os métodos tradicionais falham¹. Entre suas vantagens está o número reduzido de efeitos colaterais e um melhor resultado no tratamento da espasticidade. Entretanto, tais efeitos têm duração limitada que varia de seis semanas a seis meses¹³. Ela é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. São conhecidos oito sorotipos, dos quais sete são neurotóxicos. A toxina botulínica tipo A é a mais potente, sendo uma proteína polipeptídica que atua na junção neuromuscular, bloqueando, a nível pré-sináptico, a liberação da acetilcolina, o que leva a paresia muscular²³. Sua aplicação acontece de forma injetável em músculos estriados espásticos e leva a uma desnervação controlada, com fraqueza muscular temporária¹. As técnicas variam de acordo com a dosagem, número de injeções por músculos e combinações de músculos injetados¹³. Estudos mostram que o uso da toxina botulínica em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral (AVC) tem resultado na diminuição da espasticidade e no aumento da amplitude de movimento, além de contribuir com uma melhora funcional dos pacientes^{13,24}. Estudos feitos em crianças com paralisia cerebral também demonstraram uma melhora na espasticidade e na amplitude de movimento em membros inferiores após injeções de toxina botulínica^{13,25}. A introdução dela no tratamento da paraparesia espástica trouxe uma nova abordagem para o tratamento da espasticidade, uma vez que estes pacientes exigem atenção e têm uma reabilitação difícil⁵.

Entre as contra-indicações para o uso da toxina botulínica está o grupo de pacientes que tem alergia conhecida ao medicamento, que possuem inflamações ou infecções no local do bloqueio químico. Também está incluso neste grupo portadores de doenças neuromusculares associadas a espasticidade e com coagulopatias associadas¹. A aplicação também não é indicada em músculos com sinais de desnervação e em pacientes em uso de aminoglicosídeos ou outras drogas que podem interferir na transmissão

neuromuscular¹³. Entre os efeitos colaterais estão: dor, astenia, hematomas nos locais de aplicação e fraqueza muscular transitória^{1,23}.

A dificuldade à marcha causada pela paraparesia espástica é um sintoma frequente entre os pacientes com esclerose múltipla, HTLV-1 e traumas medulares. Pacientes infectados pelo HTLV-1 podem apresentar disfunção erétil e bexiga neurogênica²⁶. Castro *et al.* mostraram em seu estudo que 13.9% dos pacientes infectados pelo HTLV-1 e que apresentam sintomas urinários tem uma qualidade de vida ruim ou muito ruim^{26,27}. Muitos desses pacientes não deambulam ou apresentam bastante dificuldade à marcha, o que dificulta sua mobilidade até mesmo para as atividades domésticas²⁶. Estes sintomas e as limitações que eles causam refletem diretamente no cotidiano e nas atividades profissionais e sociais, podendo levar o indivíduo ao isolamento e depressão^{26,27}.

Sendo assim, é relevante a busca por novas estratégias terapêuticas. Isso mostra a importância de avaliar a eficácia e segurança da toxina botulínica em pacientes com paraparesia espástica, pois esta surge como uma alternativa para o tratamento desta afecção neurológica.

IV. METODOLOGIA

Desenho do estudo

Revisão sistemática

População

Pacientes com paraparesia espástica.

Critérios de inclusão

- Ensaios clínicos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de pacientes com paraparesia espástica.
- Ensaios clínicos publicados em inglês a partir de 1980, ano que a toxina botulínica começou a ser utilizada para o tratamento de espasticidade.
- Estudos em humanos.

Critérios de exclusão

- Ensaios clínicos de pacientes com paralisia cerebral, pois estes podem apresentar outras alterações motoras associadas a espasticidade.

Desfechos considerados:

- Pontuação na Escala de Ashworth Modificada (EAM)
- Amplitude de movimento passiva
- Amplitude de movimento ativa
- Efeitos adversos da toxina botulínica

Estratégias usadas para a pesquisa

Base de dados: MEDLINE e LILACS.

- Descritores: *spastic paraparesis, tropical spastic paraparesis, botulinum toxin, spasticity, htlv1, range of motion, increased strength, HAM-TSP, safety, efficacy e treatment.*

Consulta:

- ((((((spasticity) OR tropical spastic paraparesis) OR htlv1) OR spastic paraparesis)) AND botulinum toxin) AND (((range of motion) OR increased strength)
- ((spastic paraparesis)) AND ((botulinum toxin) OR (HAM-TSP botulinum toxin))
- ((spastic paraparesis)) AND (botulinum toxin) AND ((safety) OR (efficacy) OR (treatment))
- ((spastic paraparesis)) OR (tropical spastic paraparesis)) AND (botulinum toxin)

Busca adicional:

- Referências dos artigos encontrados através da busca eletrônica.
- Pesquisa em bancos de teses.
- Ensaios em andamento registrados no site www.clinicaltrials.gov
- Ensaios em andamento com dados preliminares não publicados na indústria farmacêutica.
- Contato com pesquisadores da área de conhecimento para obtenção de dados não publicados.

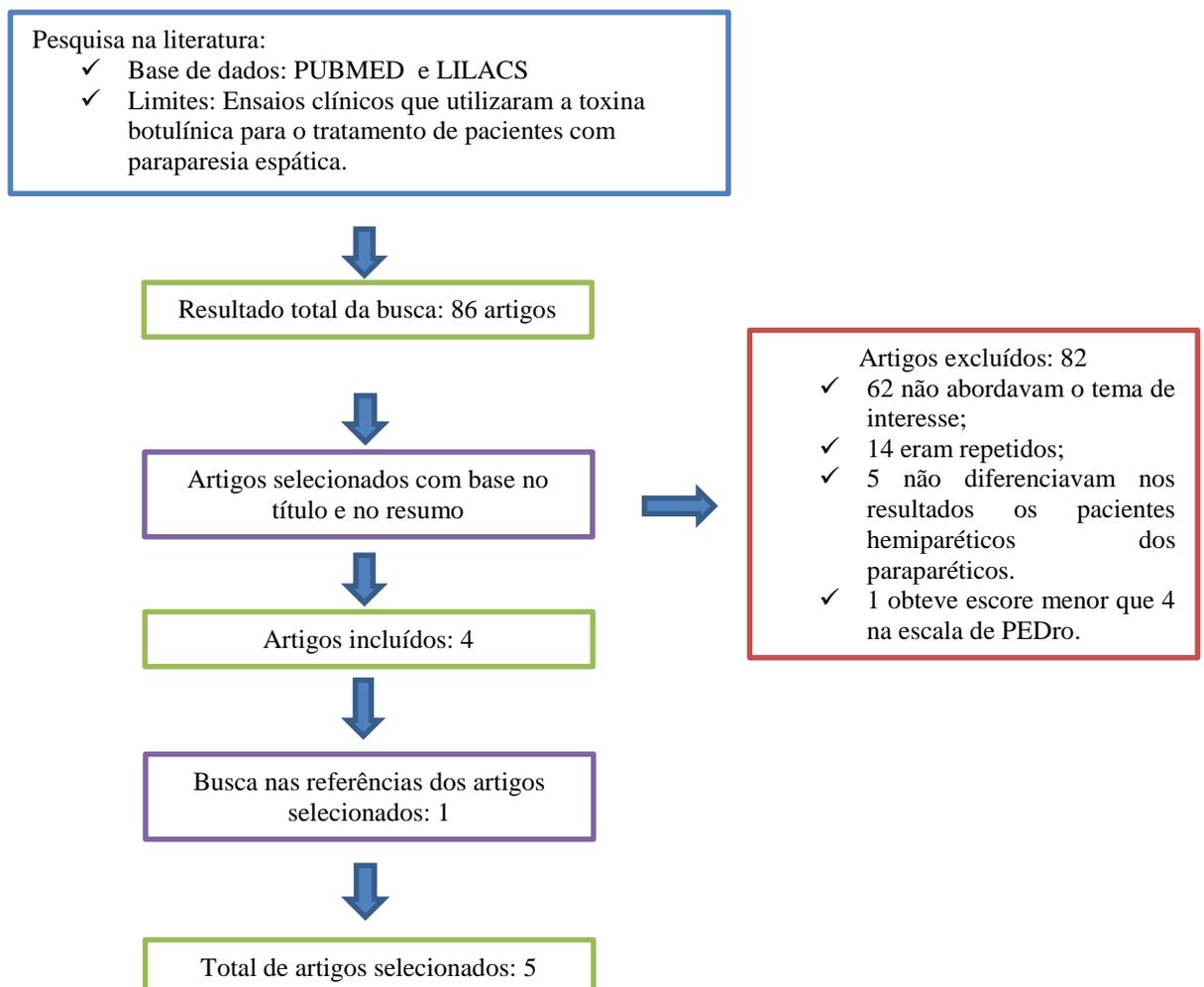
Os dados foram extraídos por três revisores (estudantes de medicina) de forma independente, através de formulário padronizado (Anexo I) com os seguintes dados: autores, ano de publicação, país de procedência, tamanho da amostra, desenho do estudo, características da população estudada, duração do seguimento, avaliação de qualidade, desfechos considerados e resultados. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso.

Os estudos selecionados foram classificados através da escala de PEDro (Anexo II). Estudos com escore maior ou igual a 4 foram considerados de boa qualidade e incluídos.

V. RESULTADOS

Após a busca, foram encontrados 86 artigos. Destes, 62 não abordavam o tema de interesse e quatorze eram repetidos. Foram selecionados pela leitura do título e resumo onze artigos. Após a leitura, cinco foram excluídos por conter dentro da população pacientes hemiplégicos e não fazer uma distinção dos resultados deste grupo com os paraparéticos e um artigo foi excluído por ter escore menor que 4 na escala PEDro. Fez-se também uma busca nas referências dos artigos selecionados, quando foi encontrado um artigo que atendia aos critérios do estudo (Figura 1). Ao fim das buscas, foram escolhidos cinco artigos (Quadro 1).

FIGURA I. Fluxograma da seleção dos artigos



QUADRO I. Artigos selecionados

Autor	Título	Revista	Ano
<i>Catz et al.</i>	Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions.	Europa Medicophysica	2007
<i>Rousseax et al.</i>	Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis.	European Journal of Neurology	2006
<i>Rhijn et al.</i>	Botulinum toxin type A in the treatment of children and adolescents with an acquired brain injury.	Brain injury	2005
<i>Verplancke et al.</i>	A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury.	Clinical Rehabilitation	2005
<i>Hyman et al.</i>	Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study.	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	2000

Dentre os estudos selecionados, todos são ensaios clínicos sendo dois randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (*Verplancke et al.*²⁸ e *Hyman et al.*²⁹).

*Catz et al.*³⁰ realizaram um estudo em pacientes com lesões medulares que apresentavam paraparesia espástica. Dentre os participantes, quatro são mulheres e dois são homens, com idade média de quarenta e cinco anos. *Hyman et al.*²⁹ realizaram um estudo em pacientes com esclerose múltipla que apresentavam espasticidade no músculo adutor do quadril de ambos os membros inferiores. Foi um ensaio clínico randomizado,

duplo cego e controlado por placebo, que avaliou 74 pacientes, com idade média de 49 anos, sendo 46 mulheres e 18 homens.

Rhijn *et al.*³¹ utilizaram em seu ensaio clínico a toxina botulínica como tratamento da espasticidade em MMII em crianças e adolescentes pós-trauma crânio-encefálico. Consideramos os dados do terceiro grupo, constituído de pacientes com paraparesia espástica. Foram analisados sete pacientes, não sendo abordado no artigo a idade e o sexo dos participantes desse grupo.

Rousseax *et al.*³² fizeram um ensaio clínico publicado em 2006 avaliando o uso da toxina botulínica em quinze pacientes com paraparesia espástica hereditária. Foram dez homens e cinco mulheres, com média de 48 anos de idade.

Verplancke *et al.*²⁸ fizeram um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego comparando dois tipos de tratamento para espasticidade em membros inferiores (toxina botulínica+casting/ casting +salina) com o controle. Foram 35 pacientes, com média de idade de 38,2 anos, sendo 25 homens e dez mulheres.

No geral, os estudos selecionados envolveram 147 pacientes.

TABELA III. Características dos participantes dos estudos

	<i>Catz et al.</i>	<i>Hyman et al.</i>	<i>Rhijn et al.</i>	<i>Rousseax et al.</i>	<i>Verplancke et al.</i>
Nº de participantes	6	74	7	15	35
Sexo					
Feminino	4	46	Não	5	10
Masculino	2	18	informado	10	25
Média de idade	45	49	Não informado	48	38,2

Os artigos avaliaram o tônus muscular pela escala modificada de Ashworth e a amplitude de movimento passiva e ativa através do goniômetro.

Catz *et al.*³⁰ fizeram a avaliação do paciente em três momentos: antes da primeira injeção, depois das repetidas injeções e duas semanas após estas. Após a primeira injeção, o tônus muscular diminuiu, em proporções bem distintas em todos os pacientes. Após a segunda injeção, o tônus diminuiu acentuadamente em 5 dos 6 pacientes avaliados. Em média, houve uma redução de 1,2 na EAM. Após as repetidas injeções, a amplitude passiva e ativa obteve uma melhora em cinco dos seis pacientes avaliados. Em média,

houve um aumento de $5,13^\circ$ na amplitude de movimento passiva e de $4,31^\circ$ na amplitude de movimento ativa. Catz *et al.*³⁰ não relataram efeitos adversos.

Hyman *et al.*²⁹ realizaram 02 injeções repetidas nos adutores do quadril, sendo a segunda quatro semanas após a primeira. Hyman *et al.*²⁹ perceberam, em seu estudo, uma diminuição da espasticidade nos pacientes que utilizaram a toxina botulínica (média de 2,41) comparado ao placebo (média de 2). Também se observou uma melhora da abdução passiva (média de 18°) e ativa (média de $4,33^\circ$) do abdutor do quadril. Já no placebo a melhora foi mais discreta tanto na abdução passiva (média de $11,3^\circ$) quanto na ativa (média de 2°). Hyman *et al.*²⁹ observaram que 55% dos pacientes tratados com toxina botulínica e 63% do grupo placebo relataram efeitos adversos. Entre os mais relatados estavam: hipertonia, fraqueza muscular e fadiga.

Rhijn *et al.*³¹ observaram os pacientes em um, três e cinco meses após a injeção de toxina botulínica. Percebeu-se uma redução do tônus muscular no primeiro e terceiro mês pós-injeção. No quinto mês, o tônus muscular já era similar ao de antes do tratamento. Em média, houve uma diminuição de 1,29 na EAM. Os pacientes mostraram uma pequena média de aumento da amplitude de movimento passiva no primeiro mês pós-injeção, mas uma diminuição no terceiro e quinto mês. Houve, em média, um aumento de 6° de acordo com a medida com o goniômetro. Rhijn *et al.*³¹ não observaram efeitos adversos nos pacientes que utilizaram a toxina botulínica.

Rousseax *et al.*³² fizeram injeções repetidas de toxina botulínica, sendo a segunda com intervalo de duas a três semanas depois da primeira e a terceira com intervalo de dois a três meses em relação a primeira. Antes das injeções, os níveis de espasticidade eram maiores nos flexores plantares do tornozelo. Após o tratamento, houve uma redução significativa da espasticidade dos flexores plantares do tornozelo e dos adutores do quadril. O decréscimo foi mais modesto após a segunda e terceira injeções. Houve uma diminuição em média de 0,62 na EAM. Rousseax *et al.*³² observaram também um aumento da amplitude de movimento passiva (média de 2°) e ativa (média de $1,5^\circ$) após as injeções de toxina botulínica, especialmente na dorsiflexão do lado esquerdo. Dois pacientes relataram dor moderada no local da aplicação da toxina, que cessou em dois dias.

Verplancke *et al.*²⁸ notaram que houve uma redução da tonicidade demonstrada pela diminuição de um ponto na EAM após o uso da toxina botulínica, enquanto o grupo controle apresentou uma diminuição média de 0,3 na EAM. Verplancke *et al.*²⁸ observaram que a amplitude de movimento passiva na dorsiflexão do pé também

aumentou significativamente no grupo de pacientes que usou a toxina botulínica (média de 13,56°) comparado ao controle (média de 4,69°). Dos pacientes que usaram a toxina botulínica, 41.7% apresentaram hematomas no local, sendo que 91% dos casos foram resolvidos espontaneamente.

QUADRO II. Resultados dos artigos pós-tratamento com toxina botulínica.

Desfechos	Catz <i>et al.</i>	Hyman <i>et al.</i>	Rhijn <i>et al.</i>	Rousseax <i>et al.</i>	Verplancke <i>et al.</i>
Escala de Ashworth modificada	-1,2 (dp=0,16)	-2,41	-1,29	-0,62	-1
Amplitude de movimento passiva	5,13° (dp=3,7)	18°	6°	2°	13,56°
Amplitude de movimento ativa	4,31°(dp=3,9)	4,33°	Não informado	1,5°	Não informado

Legenda : dp= desvio padrão

VI. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso da toxina botulínica em pacientes com paraparesia espástica. Foi realizada uma busca detalhada e os artigos selecionados preencheram escore maior ou igual a 4 na escala de PEDro, o que denota relevância dos artigos presentes nesta revisão.

Todos os artigos mostraram uma diminuição da tonicidade e aumento da amplitude de movimento passiva em membros inferiores após a aplicação da toxina botulínica. Hyman *et al.*²⁹ observaram uma grande melhora, atingindo a maior variação dentre os estudos, uma média de 2,4 na EAM. Hyman *et al.*²⁹ também demonstraram a melhor resposta ao tratamento ao avaliar a amplitude de movimento passiva (média de 18°) e ativa (média de 4,33°) após a aplicações das injeções. A população deste trabalho era composta de pessoas com paraparesia espástica e diagnosticadas com esclerose múltipla, o que já explica o predomínio do sexo feminino. Isso reforça a ideia da eficácia do uso da toxina botulínica nesses pacientes, uma vez que é um estudo controlado por placebo, além de ter sido aquele que avaliou o maior número de pacientes (74 no total). Tais resultados mostraram-se muito importantes, uma vez que a esclerose múltipla é uma doença incapacitante e traz graves prejuízos sociais aos indivíduos acometidos.

Dentre os artigos selecionados, o de Rousseaux *et al.*³² foi o que mostrou menor eficácia da toxina botulínica, tendo os pacientes apresentado, após a aplicação das injeções, uma variação média de apenas 0,62 na EAM, de 2° na amplitude de movimento passiva e de 1,5° na amplitude de movimento ativa. Isso talvez seja explicado pelo fato de a população do estudo ser de pacientes com paraparesia espástica hereditária, o que leva a crer que a toxina botulínica talvez não seja tão eficaz em pacientes com doenças de caráter hereditário. Outra hipótese é que o fato de os pacientes incluídos no estudo serem refratários ao tratamento convencional pode ter interferido negativamente nos resultados.

O estudo de Verplancke *et al.*²⁸ também se destacou, apresentando o segundo melhor resultado na amplitude de movimento passiva (média de 13,56°), o que é um dado bastante relevante, pois, além de ser um ensaio randomizado e duplo-cego, foi o que avaliou o segundo maior número de pacientes, sendo 35 no total. O trabalho de Catz *et al.*³⁰ foi o que apresentou a segunda maior média de variação da amplitude de movimento ativa (4,31°), além disso, teve sua população composta por pacientes com lesões

medulares e que não responderam à fisioterapia. Entretanto, este resultado pode não ser muito relevante, haja vista que este estudo avaliou apenas 6 pacientes, tendo a menor população entre todos os selecionados.

Apesar da heterogeneidade dos artigos, principalmente no que diz respeito à etiologia da paraparesia espástica na população e ao número de participantes de cada trabalho, os resultados dessa revisão mostram-se similares a estudos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de outros tipos de espasticidade. Gracies *et al.*³³ publicaram em 2015 um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo que mostrou uma variação média de 1,4 na EAM após a injeções de toxina botulínica em pacientes hemiparéticos. Bottos *et al.*³⁴ compararam os pacientes submetidos a fisioterapia com um grupo que fazia fisioterapia associada a toxina botulínica e mostraram em seu ensaio clínico uma variação média de 1,9 na EAM após as repetidas injeções em pacientes com paraparesia secundária a paralisia cerebral. Guarany *et al.*³⁵ também realizaram um ensaio clínico randomizado e duplo-cego avaliando o uso da toxina botulínica tanto em pacientes hemiparéticos quanto com paralisia cerebral e o resultado foi semelhante: variação média de 1,52 na EAM. Em síntese, esses trabalhos mostram que a desnervação controlada provocada pelo bloqueio pré-sináptico de liberação de acetilcolina é capaz de contribuir na maioria das vezes para uma melhora funcional em pacientes com diversos tipos de espasticidade, tanto na de origem medular quanto encefálica.

Nosso estudo observou que três artigos trouxeram relatos de efeitos adversos após o uso da toxina botulínica. Apesar disso, tais efeitos, em sua grande maioria, não eram graves e cessaram espontaneamente, como mostrado por Verplancke *et al.*²⁸, quando 41,7% dos pacientes relataram o aparecimento de hematomas no local das injeções, mas 91% dos casos foram resolvidos espontaneamente. Os dois artigos que não mostraram relatos de efeitos adversos (Catz *et al.*³⁰ e Rhjin *et al.*³¹) foram aqueles que também acompanharam o menor número de pacientes e talvez por isso não tenham demonstrado tais resultados.

Dados da literatura apontam também para poucos efeitos adversos, tendo a dor local e o eritema como principais achados. Guarany *et al.*³⁵ concluíram que tais efeitos não estão relacionados com a dose e com a idade dos pacientes. Gracies *et al.*³³ descreveram em seu estudo que 46% dos pacientes relataram efeitos adversos, mas destes 91% não foram graves, tendo como principais: dor, eritema e fraqueza muscular.

VII. CONCLUSÕES

1. De acordo com os resultados do presente estudo, a toxina botulínica é eficaz em pacientes com paraparesia espástica. Houve predominante melhora da espasticidade e da amplitude de movimento passiva e ativa nos pacientes dos estudos selecionados.
2. A maioria dos estudos analisados mostrou que a toxina botulínica é segura nestes pacientes, havendo poucos efeitos adversos relacionados.

VIII. SUMMARY

Spastic paraparesis is characterized by a complete loss of function or part of the lower limbs, associated with increased muscle tone velocity-dependent, with exacerbation of deep reflexes. Botulinum toxin is known to good results in many kinds of spasticity, being considered the first treatment when traditional methods fail. The release it in the treatment of spastic paraparesis brought a new approach to treatment, since these patients require attention and have a rehabilitation difficult. **Objective:** To determine the efficacy and safety of botulinum toxin in patients with spastic paraparesis. **Method:** This study was a systematic review of clinical trials of botulinum toxin to treatment of patients with spastic paraparesis. The outcomes considered were the score of Ashworth Scale Modified, passive range of motion and active range of motion and the adverse effects of botulinum toxin. Studies with scores greater than or equal to 4 according to the PEDro scale were considered of good quality and included. **Results:** Five articles was selected. All studies showed improved spasticity and passive range of motion in patients. Three articles showed increased active range of motion and two did not report these data. Three articles have brought reports of adverse events following the use of botulinum toxin. Nevertheless, such effects, for the most part, were not serious and ceased. **Discussion:** Despite the heterogeneity of the articles on the population, the results of this review show is similar to studies using botulinum toxin to treatment of other kinds of spasticity. Literature data also point to few adverse effects, such as local pain and erythema. **Conclusion:** Most of the studies analyzed showed the efficacy and safety of botulinum toxin in patients with spastic paraparesis.

Key-words: 1. spastic paraparesis 2. tropical spastic paraparesis 3. botulinum toxin 4. spasticity 5. htlv1 6. range of motion 7. increased strength 8. HAM-TSP 9. safety 10. efficacy 11. treatment.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teive AG, Zonta M, Kumaga Y. Treatment of spasticity: an update. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1998; (56) 4-5;
2. Rogano L A, Greve JM, Teixeira JM. Use of intrathecal morphine infusion for spasticity. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2004; (62) 403-405;
3. Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005;43:577-86;
4. McClelland S III, Teng Q, Benson LS, Boulis NM. Motor neuron inhibition — based gene therapy for spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:412-21;
5. Sobolewski, P. The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis. *Przegl Lek*. 2007;64 (2):3-7;
6. Meireles A, Moreira ED Jr, Moreno-Carvalho OA, Badaró R, Melo A. HTLV-I associated myelopathy in Salvador (Northeastern-Brazil). *Arq Neuropsiquiatr* 1992, 50: 189-190;
7. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, et al. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:167;
8. Castro LHM, Chaves CJ, Callegaro D, Nobrega JPS, Scaff M: HTLV-I associated myelopathy in Brazil: A preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr* 1989;47:501–502;
9. Galvão-Castro, B. et al. Distribution of human Tlymphotropic virus type-I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*, v. 37, n. 2, p. 242-3, 1997;
10. Geva-Dayan K, Domenievitz D, Zahalka R, Fattal-Valevski A. Botulinum toxin injections for pediatric patients with hereditary spastic paraparesis. *J Child Neurol*. 2010 Aug;25(8):969-75;
11. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013; 126:307;
12. Lieber RL, Steinman S, Barash IA, Chambers H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2004;29:615-27;
13. Portella LV, Santiago FLD, Maia PA, Mancini MC. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão de literatura. *Ver Fisioter Univ São Paulo* 2004, jan/jun; 11 (1): 47-55;

14. Dunne JW, Heye N, Dunee SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, (58) 232-235;
15. O'brien CF, Gormley ME, Winkler PA, Yablon AS. *Fisiologia y tratamiento de la espasticidad*. Deerfield: Discovery International, 1996;
16. Bohannon RW, Smith MB. A confiabilidade interavaliadores do Modified Ashworth Scale, de espasticidade muscular, *Physical Therapy*, 67, pag 207. Copyright 1987 by American Physical Therapy Association;
17. Felice TD , Santana LR. Physical therapeutics Resources (Criotherapy and Thermotherapy) in spasticity: review of literature. *Rev Neurocienc* 2009;17(1):57-62;
18. Walton K. Management of patients with spasticity – A practical approach. *Prac Neurol* 2003;3:342-53;
19. Cash JE. *Neurologia para fisioterapeutas*. Buenos Aires: Panamericana, 1986;
20. Ribas JGR, Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev. Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2002; 35(4):377-84;
21. Castro-Costa CM, Araújo AQC, Barreto MM, Oliveira ACP. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV-aspectos neurológicos. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(2-B):548-551;
22. Teixeira M.J, Fonoff ET. Surgical treatment of spasticity. *Rev Med (São Paulo)*. 2004 jan.-jun.;83(1-2):17-27;
23. Resende CMG, Nascimento VF, Leite JMRS. Effectiveness of BTA and physiotherapy in treating a children with hemeplegic-spastic cerebral palsy. *Revista neurociências*; 2005 13 (1): 17-20;
24. Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, Provinciali L. Poststroke spasticity management with repeated botulinum toxin in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79:377-84;
25. Friedman A, Diamond M, Johnston MV, Daffner C. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79:53-9;
26. Castro NM, Rodrigues W Jr, Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM: Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations inlarge group of HTLV-I carriers. *Urology*. 2007; 69: 813-8;
27. Rosana Andrade, Davi Tanajura, Deise Santana, Dislene dos Santos, Edgar M. Carvalho. Association between urinary symptoms and quality of life in HTLV-1

- infected subjects without myelopathy. Vol. 39 (6): 861-866, November - December, 2013;
28. Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, Jones PW, Ward AB. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil.* março de 2005;19(2):117–25;
 29. Hyman N, Barnes M, Bhakta B et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:707- 12;
 30. Catz A, Barkol H, Steinberg F, Ronen J, Bluvshstein V, Keren O. Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions. *Eura Medicophys.* setembro de 2007;43(3):319–25;
 31. Van Rhijn J, Molenaers G, Ceulemans B. Botulinum toxin type A in the treatment of children and adolescents with an acquired brain injury. *Brain Inj.* maio de 2005;19(5):331–5;
 32. Rousseaux M, Launay MJ, Kozłowski O, Daveluy W. Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis. *Eur J Neurol.* fevereiro de 2007;14(2):206–12;
 33. Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, et al. International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26;
 34. Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol.* novembro de 2003;45(11):758–62;
 35. Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, dos Santos AC, Chiella BP, Barone CR, et al. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type a in patients with spasticity. *PLoS One.* 2013;8(2):e56479. doi: 10.1371/journal.pone.0056479. Epub 2013 Feb 28.

XI. ANEXOS

ANEXO I

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Formulário de extração de dados	
ID – autor, ano de publicação:	
Ação a ser tomada	
O que será perguntado ao autor:	
METODO	
1. Desenho:	
2. Multicêntrico ou único-centro:	
3. Período do estudo:	
4. Justificativa para o tamanho da amostra:	
5. Geração da alocação:	
6. Ocultação da alocação:	
7. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados e por parte dos participantes:	
8. Controle de dados incompletos verificado:	
9. Livre de relato seletivo de desfechos:	
10. Outras fontes de vieses:	
11. Análise por intenção-de-tratar:	
12. Duração do seguimento:	
PARTICIPANTES	
1. N:	
2. Sexo:	
3. Idade (média):	
4. Cenário do estudo:	
5. Critérios de inclusão:	
6. Critérios de exclusão:	
INTERVENÇÃO	
1. Grupo experimental:	
1.1 Dose:	
1.2 Administração:	
1.3 Número de vezes por dia:	
2.4. Duração:	
DESFECHOS AVALIADOS	
1. Desfecho primário:	
2. Desfecho secundário:	
3. Contínuo ou discreto:	
NOTAS	
1. Declaração de conflito de interesse:	
2. Comentários:	

ANEXO II

ESCALA DE PEDro

Escala de PEDro – Português (Brasil)

1. Os critérios de elegibilidade foram especificados	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
3. A alocação dos sujeitos foi secreta	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
6. Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
8. Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde: