

Uso prático da AbobotulinumtoxinA no tratamento de espasticidade em crianças com paralisia cerebral

Practical use of AbobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy

Sandro Rachevsky Dorf¹, Carla Andrea Cardoso Tanuri Caldas², Regina Helena Morganti Fornari Chueire³, José Henrique Carvalho⁴, João Amaury Francês Brito⁵, Simone Carazzato Maciel⁶, Elder Machado Sarmiento⁷, Arquimedes Moura Ramos⁸

RESUMO

AbobotulinumtoxinA (ABO) tem sido utilizada para o tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral (PC). Seu uso requer uma administração cuidadosa, quanto à dosagem, seleção de locais de aplicação, intervalo entre aplicações, eficácia e segurança. Este foi o primeiro painel de especialistas no tratamento da espasticidade que desenvolveu um guia sobre questões gerais relacionadas a terapêutica de médicos que utilizam ABO, incluindo a indicação da dosagem a ser aplicada por músculo. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido, idealmente entre dois e seis anos de idade. Uma avaliação clínica deve identificar os músculos espásticos e determinar o objetivo: melhora funcional, analgesia, facilidade de cuidados e posicionamento, prevenção da luxação dos quadris, melhora da marcha e postura, facilitação do processo de educação, maior participação social e/ou melhora estética. Os pré-requisitos para alcançar bons resultados são a seleção muscular adequada, a dosagem de ABO e a técnica de injeção. Muitos padrões patológicos comuns podem ser tratados se vários músculos forem simultaneamente injetados em uma única sessão de tratamento; O planejamento da dose de ABO por músculo deve levar em consideração a dosagem máxima em unidades por músculo e a dose de ABO máxima total por sessão (30 U / kg de peso corporal do paciente, não superior a 1000 U). Após a aplicação, as crianças devem ser submetidas a programas de fisioterapia e terapia ocupacional, focadas em orientações domiciliares e em orientações para a família, aumentando as chances de ganho terapêutico. O tratamento com ABO é multidisciplinar e requer abordagens integradas.

Palavras-chave: Crianças com Deficiência, Paralisia Cerebral, Espasticidade Muscular, Toxinas Botulínicas Tipo A

ABSTRACT

AbobotulinumtoxinA (ABO) has been used for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy (CP). Its use requires careful administration, regarding dosing, selection of local of application, interval between applications and efficacy and safety monitoring. This was the first panel of experts on the treatment of spasticity, which developed a guide to provide an overview on important issues related to therapeutic strategies adopted by physicians using ABO, including its dosage to be applied per muscle. Treatment should be initiated as soon as possible, ideally between two and six years old. A clinical evaluation should identify muscles presenting spastic activity, and determine desired outcome: improvement of function, esthetics/aspect, pain treatment, easing care and positioning, preventing hips dislocation, improvement of walking and posture, and to provide conditions for education and social participation. Pre-requisites to achieve good results are adequate muscle selection, adequate ABO dosage and exact injection technique. Many common pathological patterns can be adequately treated if several muscles are simultaneously injected in a single treatment session; planning ABO dosage per muscle should take into consideration the maximum dosage in units per muscle and the total maximum ABO dosage per session (30 U/kg patient's body weight, not exceeding 1000 U). After application children should be submitted to physical therapy and occupational therapy, focused on home therapy, and family involvement, increasing chances of therapeutic gain. Treatment with ABO is multidisciplinary and requires integrated approaches.

Keywords: Disabled Children Cerebral Palsy, Muscle Spasticity, Botulinum Toxins, Type A

¹ Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.

² Centro de Reabilitação do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - CER-HCRP.

³ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP.

⁴ Universidade Federal da Bahia - UFBA.

⁵ Universidade Federal do Pará - UFPA.

⁶ Associação de Assistência à Criança Deficiente - AACD.

⁷ Centro Universitário de Volta Redonda - UNIFOA.

⁸ Instituto de Medicina Física e Reabilitação, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - IMREA HCFMUSP.

Endereço para Correspondência:

Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ / Departamento de Pediatria
Sandro Rachevsky Dorf
Rua Bruno Lobo, 50
Rio de Janeiro - RJ
CEP 21941-912
E-mail: sandrodorf@gmail.com

Trabalho submetido em 15/11/2017.

Trabalho aceito em 23/11/2017.

DOI: 10.5935/0104-7795.20170030

INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) é uma condição clínica muito frequente entre as patologias infantis e tem incidência na população de aproximadamente 2 em cada 1.000 nascidos vivos, podendo chegar a 7 por 1.000 em países em desenvolvimento.¹

Por definição PC descreve um grupo de distúrbios permanentes do desenvolvimento, com alterações do movimento e da postura, levando a limitações das atividades, atribuída a defeitos ou lesões não progressivas que ocorrem em um cérebro em desenvolvimento, no período pré-, peri- ou pós-natal. Os distúrbios motores da PC são frequentemente acompanhados de distúrbios sensoriais, perceptivos, cognitivos, de comunicação e de comportamento, além de epilepsia e problemas musculoesqueléticos secundários.^{2,3}

Especificamente para os distúrbios motores, a lesão no sistema nervoso central causa diretamente uma alteração no tônus muscular, nos mecanismos fisiológicos de equilíbrio, com perda de controle muscular seletivo e de força. Ao longo do tempo, em resposta a estas alterações, são secundariamente desenvolvidas contraturas musculares estáticas, deformidades ósseas e alterações posturais permanentes resultantes do mau alinhamento articular. De todos os problemas primários, a espasticidade é a principal causa do desenvolvimento de problemas secundários.⁴⁻⁷

Por definição, espasticidade é uma alteração motora caracterizada por hipertonia e hiperreflexia secundárias a um aumento da resposta do reflexo de estiramento, diretamente proporcional à velocidade de estiramento muscular. A espasticidade está presente em aproximadamente 90% das crianças afetadas.^{4,5,8-10}

Um exame minucioso do sistema muscular precisa ser realizado a fim de se avaliar o impacto da espasticidade: adução dos ombros, flexão dos cotovelos, pronação dos antebraços, punhos em flexão, adução dos polegares e flexão dos quirodáticos nos membros superiores e, flexão de quadris com rotação interna, adução de membro inferiores, luxação dos quadris, flexão dos joelhos e equinismo são as deformidades mais frequentes nos membros inferiores e escoliose para aquelas mais comprometidas neurologicamente.^{11,12}

Devido ao seu mecanismo de ação, a toxina botulínica tipo A (BoNT-A) vem sendo utilizada no tratamento de diversas condições médicas onde a redução do tônus muscular é desejável, incluindo espasticidade. Há diversos estudos clínicos evidenciando sua eficácia em

pacientes pediátricos com PC,¹³ porém, na prática clínica, o uso de BoNT-A exige cuidadosa administração, em termos de dose, local de aplicação, intervalos entre as aplicações, bem como monitoração da eficácia e segurança.

O objetivo principal deste guia é o de fornecer uma visão geral sobre questões importantes relacionadas com as estratégias terapêuticas adotadas por médicos que usam BoNT-A, mais especificamente, abobotulinumoxinA, para tratar a espasticidade de crianças com PC.¹⁴

Toxina Botulínica

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e age na matriz citoplasmática das terminações nervosas para clivar a proteína SNAP-25. Esta proteína é responsável pelo acoplamento e fusão na membrana pré-sináptica de vesículas contendo neurotransmissores. A clivagem de SNAP-25 impede a exocitose da acetilcolina na terminação pré-sináptica das junções neuromusculares, resultando em bloqueio reversível de fibras motoras e enfraquecimento da contração muscular. Dependendo do tecido alvo, pode bloquear a inervação neuromuscular colinérgica de músculos lisos e estriados ou a inervação autonômica colinérgica de glândulas exócrinas.¹⁵

Assim, BoNT-A é amplamente usada em pacientes com comprometimento neurológico, caracterizado por superatividade do músculo esquelético (como espasticidade) ao fornecer um efeito paralítico direcionado que dura de 3-4 meses.^{14,15}

Atualmente há três preparações comercialmente disponíveis de BoNT-A: abobotulinumoxinA (ABO), incobotulinumtoxinA (INCO) e onabotulinumtoxinA (ONA).^{14,15} Todas consistem da neurotoxina de 150 kDa, que é responsável pelo efeito terapêutico, diferindo apenas nas proteínas não neurotóxicas associadas que seriam responsáveis por proteger a neurotoxina da degradação no trato gastrointestinal.¹⁵ Devido a diferenças nas estruturas moleculares, nas formulações e nos métodos de purificação, estas preparações não são intercambiáveis e as recomendações de dose são específicas para cada produto, sendo que as recomendações aqui descritas se referem exclusivamente à abobotulinumoxinA.^{6,16-18}

Em pacientes pediátricos, a ABO é eficaz e segura quando usada em uma dose de até 1000 U por sessão de tratamento. Os eventos adversos são infrequentes, geralmente leves e transitórios, podendo ser minimizados através da correta técnica de aplicação, da dose total e por músculo, da diluição do produto e do intervalo de dose entre as aplicações. De uma maneira geral, os eventos adversos

podem ser categorizados como local focal, usualmente relacionados com o procedimento (hematoma, inchaço, dor), generalizados e focais distantes, relacionados com a difusão da toxina para outros músculos, causando fraqueza em músculos adjacentes e, em casos raros, em músculos distantes ao local da aplicação (como por exemplo, ptose, fraqueza generalizada, fadiga, sintomas semelhantes aos da gripe, incontinência urinária, disfagia). Pacientes e cuidadores devem ser alertados sobre a possibilidade de efeitos adversos.^{13,19,20}

O Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) foi elaborado para avaliar a função motora grossa de crianças com PC, variando de Nível I (paciente anda sem limitações) até Nível V (paciente é transportado em uma cadeira de rodas e é dependente para todas as atividades motoras e de transferência).²¹ As morbidades associadas ao quadro clínico da criança devem ser levadas em consideração a fim de evitar o aparecimento de efeitos adversos mais graves, pois crianças com níveis mais graves (GMFCS IV e V), geralmente, além do maior grau de incapacidade motora, apresentam maior incidência de complicações clínicas.²²

A toxina botulínica é contraindicada na presença de infecção no local proposto para injeção, em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação ou em pacientes com miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert, esclerose amiotrófica lateral ou outra doença que possa interferir na função neuromuscular. O efeito da toxina botulínica pode ser potencializado por antibióticos aminoglicosídeos ou quaisquer outros fármacos que interfiram com a transmissão neuromuscular. A toxina não é indicada para pacientes com idade inferior a 2 anos.⁶

Quando Tratar?

Crianças com PC representam um grupo heterogêneo com intensidade e distribuição do comprometimento neurológico variando significativamente entre as crianças, fazendo com que objetivos do tratamento sejam bem definidos e individualizados.^{16,23,24} O momento da intervenção antiespástica é fundamental e deve levar em consideração o progresso da criança, a idade e a intensidade do quadro neurológico, geralmente com o tratamento sendo iniciado em idade jovem, o mais precocemente possível, quando os padrões da marcha e função motora ainda são flexíveis, permitindo aprendizado da função motora durante o período com redução de tônus. O tratamento com a ABO é reportado como ideal entre os 2 e 6 anos.^{6,24}

Quadro 1. Dose recomendada a ser aplicada por músculo por um painel de especialistas no uso de ABO em pacientes com paralisia cerebral

Músculo	Dose mínima (U/kg)	Dose máxima (U/kg)	Dose máxima (U)	Número de pontos
Adutores da coxa	5	10	300	1 a 3
Grácil	4	8	150	1
Isquiotibiais mediais	5	10	300	2 a 6
Ileopsoas	2	5	200	1
Quadríceps (retofemoral)	5	8	200	1 a 3
Gastrocnêmio	5	12	300	2 a 4
Solear	4	10	125	1 a 2
Tibial posterior	2	5	150	1 a 2
Peitoral maior	3	5	100	1 a 2
Quadrado maior	2	4	100	1 a 2
Tríceps braquial	2	4	100	1 a 2
Braquial	2	4	100	1 a 2
Bíceps braquial	2	4	100	1 a 2
Braquiorradial	2	4	100	1
Pronador quadrado ou redondo	2	5	150	1 a 2
Flexor radial do carpo	2	4	100	1
Flexor ulnar do carpo	2	4	100	1
Flexor profundo dos dedos	1	4	100	1
Flexor superficial dos dedos	1	4	100	1
Flexor longo do polegar	1	3	50	1
Flexor curto do polegar	0,5	3	30	1
Aduitor do polegar	0,5	2	30	1
Oponente do polegar	0,5	2	30	1
Músculos lumbricais da mão	0,5	2	30	2

*Dose máxima por sessão de 30U/ kg de peso corporal do paciente, não ultrapassando 1000 U

O planejamento do tratamento deve considerar a identificação do músculo com atividade espástica, através de uma avaliação clínica rigorosa.¹⁶ Nas indicações mais comuns estão a melhora da função, estética/aspecto, tratamento da dor, facilitação do cuidado e posicionamento, prevenção da luxação do quadril, melhora da marcha e postura, além de proporcionar condições para educação e participação social.^{16,23,25}

Um programa de tratamento deve ser focado na redução ou normalização do tônus para evitar o desenvolvimento dos problemas secundários, prevenir ou postergar a necessidade de intervenção cirúrgica.^{4,6} Sabe-se que crianças com GMFCS IV e V são mais vulneráveis para desenvolver displasia de quadril e escoliose/cifose, assim radiografias são mandatórias no acompanhamento regular de tais pacientes.⁶ As intervenções mais comuns são fisioterapia, uso de órteses, engessamento em série, estímulo elétrico, medicação oral, fenol, rizotomia dorsal seletiva, baclofeno intratecal e, nas últimas duas décadas toxina botulínica.^{4,6} Estas intervenções podem ser indicadas isoladamente ou em conjunto, que é a abordagem mais comum.

Na avaliação para indicação do procedimento com ABO, deve-se diferenciar cuidadosamente durante o exame clínico entre componentes dinâmicos (espasticidade) e estruturais (contratura) da limitação do movimento, uma vez que contraturas fixas têm indicação cirúrgica.⁵

O sucesso do tratamento depende do estabelecimento de objetivos realistas e possíveis, planejados no início do tratamento e continuamente considerados durante o tratamento, onde a função deve ser avaliada e medida para fornecer informações sobre a efetividade do tratamento em comum acordo com a família e/ou paciente.^{16,24}

Para a avaliação da espasticidade é imprescindível detectar o padrão clínico da disfunção motora, determinar o controle motor pelo paciente e seu papel em eventuais contraturas no nível funcional, utilizando-se indicadores quantitativos e qualitativos que medem a espasticidade (tônus muscular) em si, exame de marcha, habilidade funcional, incluindo membro superior e medida da independência funcional, e qualidade de vida relacionada à saúde.^{23,26,27}

Há várias escalas e testes que se propõem servir como ferramenta para avaliação da espasticidade, porém avaliam de maneira subjetiva ou pouco prática, sendo a Escala Modificada de Ashworth a que mais se destaca no Brasil devido à confiabilidade e reprodutibilidade.^{27,28}

Reabilitação

Na prática clínica, a introdução de ABO pode ser frequentemente integrada nos esquemas de tratamento existentes, com boa comunicação entre os diversos profissionais envolvidos.⁵ Dentro da abordagem integrada, a equipe multidisciplinar é de grande importância.

Qualquer intervenção de tratamento em crianças com comprometimento neurológico complexo deve ser direcionada por objetivos específicos, que devem ser acordados com a criança, familiares e profissionais da saúde envolvidos.¹⁶

Adicionalmente, é importante avaliar e afastar possíveis fatores agravantes da espasticidade, que provocam estímulos nociceptivos, como fraturas, luxação do quadril, presença de processos infecciosos, hábito intestinal e esvaziamento vesical irregular, entre outros.

As diretrizes definidas pela AMB definem muito bem estes aspectos orientando o tratamento da espasticidade com os seguintes preceitos:²⁹

1. Não existe um tratamento de cura definitiva da lesão;
2. O tratamento é multifatorial visando diminuição da incapacidade;
3. O tratamento deve estar inserido dentro de um programa de reabilitação;
4. O tempo de tratamento deve ser baseado na evolução funcional

Como Tratar?

Ao se realizar o tratamento com ABO, deve-se levar em consideração três pré-requisitos absolutos para se assegurar um bom resultado: seleção adequada do músculo, dose adequada de ABO e técnica precisa de injeção. Além disso, outros fatores também são cruciais, como resultado em longo prazo, cuidado antes e após injeção, seleção do paciente, intervalos de tempo entre as aplicações, definição adequada dos objetivos e uma avaliação prolongada do resultado.⁶

O exame clínico foca na espasticidade, amplitude do movimento, força e controle seletivo do músculo. A análise objetiva da postura e movimento permite a descrição específica do padrão de movimento em cada

articulação e a identificação dos músculos que causam o padrão patológico e o tratamento indicado e ou modificado.⁶ Muitos dos padrões patológicos comuns em PC podem ser adequadamente tratados apenas se diversos músculos forem abordados simultaneamente em uma única sessão de tratamento.⁶

O conceito de músculo principal (key-muscle) tem como alvo manter a opção de tratamento com a toxina pelo máximo de tempo possível, idealmente durante todo o desenvolvimento. Neste conceito, músculos em risco agudo para contratura ou mesmo com contratura inicial devem ser injetados. Em algumas situações, músculos espásticos não são injetados se o tônus elevado não compromete a função, não há risco agudo de desenvolver contraturas ou se o tônus permitir mecanismos compensatórios.^{5,16} Os objetivos do tratamento são para atingir o próximo marco motor, para permitir a verticalização do paciente e obter a melhor locomoção possível.

Se a criança pode caminhar, a intenção é manter, melhorar e otimizar a mobilidade. No caso de estagnação em um nível motor inferior, o objetivo é manter, melhorar e otimizar a função motora neste nível.^{5,16,30}

Os músculos mais frequentemente abordados na paralisia cerebral são: gastrocnêmicos, adutores dos quadris, isquiotibiais, tibial posterior, nos membros inferiores e nos membros superiores: bíceps braquial, pronador redondo, flexores dos punhos e dedos e o adutor de polegar.

Após o exame clínico minucioso, com seleção dos músculos alvo, recomenda-se um planejamento da dose de ABO a ser aplicada, levando em consideração a dose máxima em unidades por músculo e a dose máxima total de ABO por sessão (30 U/kg de peso corporal do paciente, não ultrapassando 1000 U).

Atualmente não há uma recomendação oficial da dose a ser aplicada por músculo. O Quadro 1 resume as doses usadas na prática clínica pelos especialistas que participaram na elaboração deste guia. Ressalta-se que as doses são baseadas na experiência exclusiva com ABO, não havendo qualquer sugestão e/ou recomendação para conversão para outro tipo de BoNT-A.

Uma técnica precisa de injeção é fundamental para o tratamento com ABO, uma vez que o posicionamento incorreto é reportado como sendo um dos principais motivos para falta de resposta de ABO, além da redução no seu perfil de segurança.^{14,18}

Em geral, quando a criança é cooperativa, a aplicação pode ser feita pelo método palpatório, sendo a localização do músculo

facilitada pela espasticidade e por movimentos passivos e ativos que ativam esta musculatura comprometida. Tal método é útil por sua facilidade e por não necessitar do uso de aparelhos para localizar os músculos, porém o aplicador deve ter treinamento e ter profundo conhecimento da anatomia muscular.¹⁷

Estudos em crianças com PC têm reportado uma correlação entre a efetividade do bloqueio neuromuscular seletivo induzido por ABO e a precisão das injeções direcionadas por ultrassonografia, permitindo uma rápida identificação do músculo, posicionamento preciso da agulha na massa muscular, principalmente em músculo profundo, e ajuste em tempo real do procedimento de injeção nestes pacientes.^{14,31}

A aplicação pode ser realizada em atendimento ambulatorial exceto em casos muito graves, falta de colaboração do paciente e em crianças para aplicação em múltiplos pontos onde haja dificuldade de colaboração e desconforto excessivo.

A avaliação isolada da melhora do tônus muscular pode não mostrar o benefício secundário associado com esta alteração. Para avaliação do tratamento com ABO, deve-se utilizar uma medida de avaliação específica da espasticidade no músculo aplicado em conjunto com a melhora funcional ou de qualidade de vida. A Goal Attainment Scale (GAS) se propõe a fazer essa avaliação.³²

No longo prazo, alguns pacientes podem desenvolver uma falha secundária ao tratamento com ABO. Entre as possíveis causas de falhas secundárias incluem-se o desenvolvimento de contraturas fixas, a falta de uso apropriado do membro acometido, a falta de adesão às terapias físicas e ao uso recomendado de órteses, bem como o desenvolvimento eventual de anticorpos neutralizantes.¹⁷

A percepção do paciente e ou cuidador a respeito do benefício da toxina botulínica também deve fazer parte da avaliação, para isso podemos utilizar escalas como a Escala Analógica Visual (VAS). Especificamente na avaliação da marcha, a Physician Rating Scale (PRS), tem se mostrado um instrumento fácil, prático e validado.³³

Manejo Pós-Bloqueio

Pacientes devem ser regularmente avaliados, antes e após as injeções, para que o planejamento da estratégia de tratamento possa ser continuado e os objetivos refinados conforme a evolução clínica do paciente.^{14,17} Deve-se levar em consideração que o efeito

antiespástico aparece dentro de 24 horas a 3 dias após a injeção e é máximo em 10 dias a um mês.³⁰

Em crianças com PC, engessamento em série e alongamento prolongado são recomendados para o tratamento de contraturas não fixas após injeção com BoNT-A, mas também fortalecimento muscular e treinamento motor direcionado são sugeridos como intervenção adjuvante para melhorar a função motora.¹⁴

A abordagem após a aplicação de ABO inclui técnicas de fisioterapia, terapia ocupacional e envolvimento familiar através de treinamento dos cuidadores para que haja repetição e consequente maior aprendizado, aumentando a possibilidade de ganho terapêutico da cinesioterapia.³⁴ São necessárias as prescrições de alongamentos, exercícios e orientações gerais.

Recomenda-se intensificação de fisioterapia durante 12 semanas após a aplicação.¹⁸ O programa baseado em terapia ocupacional domiciliar para ganhos funcionais de membros superiores, após a aplicação nestes, deve ser sugerido aos pais.³⁵

CONCLUSÃO

ABO pode ser considerada como uma opção valiosa de tratamento de redução de tônus e, assim, de espasticidade em pacientes pediátricos com PC porque é eficaz (reduz o tônus do músculo), é segura em idade jovem (acima de 2 anos), é reversível (efeito dura aproximadamente 12 semanas), é seletiva, permite combinação de tratamentos e é dependente da dose.⁶

A sua aplicação deve ser feita por profissionais experientes que devem selecionar adequadamente os músculos e doses a serem aplicadas, com objetivos de tratamento previamente e claramente acordados com pais, facilitando assim a avaliação objetiva e realista da sua eficácia.²⁴

REFERÊNCIAS

1. Teles MS, Mello EMC. Toxina botulínica e fisioterapia em crianças com paralisia cerebral espástica: revisão bibliográfica. *Fisioter Mov.* 2001;24(1):181-90.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8-14.
3. Leite JMRS, Prado GF. Paralisia cerebral: aspectos fisioterapêuticos e clínicos: artigo de revisão. *Rev Neurocienc.* 2004;12(1):41-5.
4. Friedman BC, Goldman RD. Use of botulinum toxin A in management of children with cerebral palsy. *Can Fam Physician.* 2011;57(9):1006-73.

5. Placzek R, Siebold D, Funk JF. Development of treatment concepts for the use of botulinum toxin a in children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2010;2(9):2258-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins2092258>
6. Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, De Cat J, Desloovere K. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *J Child Orthop*. 2010;4(3):183-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11832-010-0246-x>
7. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol*. 2002;9 Suppl 1:3-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1003.x>
8. Mayer NH. Clinicophysiological concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S1-13. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(1997\)6<1::AID-MUS2>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(1997)6<1::AID-MUS2>3.0.CO;2-D)
9. Meythaler JM. Concept of spastic hypertonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001;12(4):725-32. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1047-9651\(18\)30029-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1047-9651(18)30029-9)
10. Barnes MP, Kent RM, Semlyen JK, McMullen KM. Spasticity in multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2003;17(1):66-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0888439002250449>
11. Candido A. Paralisia cerebral: abordagem para o pediatra geral e manejo multidisciplinar [Monografia]. Brasília: Hospital Regional da Asa Sul; 2004.
12. Rotta NT. Cerebral palsy, new therapeutic possibilities. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(suppl 1):S48-S54. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.850>
13. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4>
14. Smania N, Colosimo C, Bentivoglio AR, Sandrini G, Picelli A. Use of botulinum toxin type A in the management of patients with neurological disorders: a national survey. *Funct Neurol*. 2013;28(4):253-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-014-0077-1>
15. Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D*. 2015;15(1):1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-014-0077-1>
16. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins7051629>
17. Fehlings D, Novak I, Berweck S, Hoare B, Stott NS, Russo RN. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 2:38-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x>
18. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 2:9-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x>
19. Bakheit AM, Severa S, Cosgrove A, Morton R, Roussounis SH, Doderlein L, et al. Safety profile and efficacy of botulinum toxin A (Dysport) in children with muscle spasticity. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(4):234-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0012162201000445>
20. Blaszczyk I, Foumani NP, Jungberg C, Wiberg M. Questionnaire about the adverse events and side effects following botulinum toxin A treatment in patients with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(11):4645-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins7114645>
21. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>
22. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.09.005>
23. Chung CY, Chen CL, Wong AM. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(4):215-22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646\(11\)60033-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6646(11)60033-8)
24. Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberá M, Bori-Fortuny I, et al. Guidelines for the treatment of child spasticity using botulinum toxin. *Rev Neurol*. 2007;44(5):303-9.
25. Msall ME, Park JJ. Neurodevelopmental management strategies for children with cerebral palsy: optimizing function, promoting participation, and supporting families. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(4):800-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/GRF.0b013e31818a0431>
26. Baiocato AC, Rozestraten FS, Oliveira TR, Carvalho CMM. O uso da toxina botulínica tipo A como coadjuvante no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura. *Fisioter Mov*. 2000;12(2):33-46.
27. Felice TD, Santana LR. Recursos fisioterapêuticos (crioterapia e termoterapia) na espasticidade: revisão de literatura. *Rev Neurociências*. 2009;17(1):57-62.
28. Teive HA, Zonta M, Kumagai Y. Treatment of spasticity: an update. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(4):852-8.
29. Mayo NE, Korner-Bitensky NA, Becker R. Recovery time of independent function post-stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 1991;70(1):5-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002060-199102000-00003>
30. Pavone V, Testa G, Restivo DA, Cannavò L, Condorelli G, Portinaro NM, et al. Botulinum toxin treatment for limb spasticity in childhood cerebral palsy. *Front Pharmacol*. 2016;7:29. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00029>
31. Py AG, Zein Addeen G, Perrier Y, Carlier RY, Picard A. Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin injections in the lower limb muscles of children with cerebral palsy. Preliminary prospective study of the advantages of ultrasound guidance. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(3):215-23.
32. Kiresuk TJ, Sherman RE. Goal attainment scaling: A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Ment Health J*. 1968 Dec;4(6):443-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01530764>
33. Maathuis KG, van der Schans CP, van Iperen A, Rietman HS, Geertzen JH. Gait in children with cerebral palsy: observer reliability of Physician Rating Scale and Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing scale. *J Pediatr Orthop*. 2005 May-Jun;25(3):268-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.bpo.0000151061.92850.74>
34. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Vilardaga J, Miquel-Rodríguez F, de Miguel-Leon I, Martínez-Garre MC, et al. Guide to the comprehensive treatment of spasticity. *Rev Neurol*. 2007;45(6):365-75.
35. Arakaki VC, Cardoso MCC, Thinen NC, Imamura M, Battistella LR. Paralisia cerebral - membros superiores: reabilitação. *Acta Fisiatr*. 2012;19(2):123-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0104-7795.20120019>
36. Capucho PY, Carnier SADC, Souza P, Castro DC, Finocchio AP, Oliveira DM, et al. Paralisia cerebral - membros inferiores: reabilitação. *Acta Fisiatr*. 2012;19(2):114-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0104-7795.20120018>