

Espasticidade - tratamento com Neurólise por toxina botulínica



Espasticidade - tratamento com Neurólise por toxina botulínica

Autoria: Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação

Participantes: Musse C, Lianza S, Silvinato A, Simões R, Bernardo WM.

Elaboração final: 01 de julho de 2016.



Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.^{1,2}

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumarizarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reproduzível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.^{1,2}

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao paciente ou população, I de intervenção ou indicador, C de comparação ou controle, e O de “*outcome*” ou desfecho. A partir da pergunta estruturada identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis.^{1,2} (**Anexo I**)

Dúvida Clínica:

Qual a eficácia e dano da toxina botulínica do tipo A no tratamento da espasticidade?

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

O objetivo desta diretriz é fornecer a melhor evidência disponível na atualidade sobre qual o papel (eficácia e dano) da neurólise por toxina botulínica do tipo A no tratamento da espasticidade.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes.

Introdução

O princípio ativo da toxina botulínica é um complexo proteico derivado do *Clostridium botulinum*, bactéria anaeróbia estrita, Gram-positiva em forma de esporo, e outras espécies relacionadas ao *Clostridium* (ex. *barati*, *butyricum*)^{3,4}(D). A composição e o peso molecular total do complexo de macromoléculas dependem da isoforma e da espécie de *Clostridium* que o produz, variando também segundo os métodos de purificação e análise^{3,4}(D). Oito sorotipos imunologicamente distintos têm sido identificados, sendo que, sete destes (A a G) são neurotoxinas. Numerosos subtipos foram recentemente identificados em pelo menos seis dos sete sorotipos, sendo que para a toxina botulínica do tipo A, sete subtipos são reconhecidos sendo os principais A1, A2, A3, A4 e A5 ⁴(D). Embora todos os sorotipos inibam a liberação de acetilcolina na terminação nervosa, suas proteínas intracelulares, mecanismos de ação e suas potências variam substancialmente³(D).

A toxina botulínica tipo A (TBA), sorotipo mais amplamente estudado para o propósito terapêutico, atua seletivamente no terminal nervoso periférico colinérgico, ocasionando um bloqueio na liberação das vesículas de acetilcolina sem destruí-las. Ela por outro lado, não ultrapassa a barreira hematoencefálica e não inibe a liberação de acetilcolina ou de qualquer outro neurotransmissor a esse nível⁴(D).

A sequência da ação ocorre em processo de múltiplas etapas incluindo difusão tecidual, neurotropismo, ligação aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor de maneira irreversível, internalização (por endocitose) e toxicidade intracelular^{3,4}(D). A toxina não se liga às fibras nervosas dos troncos nervosos ou da região pós-sináptica. Esse processo produz uma denervação química funcional parcial e diminuição da contração muscular de forma seletiva, sem ocasionar paralisia completa³(D). A TBA não afeta a síntese e o armazenamento da acetilcolina ou a condução elétrica ao longo da fibra nervosa (a propagação do potencial de ação, a despolarização do nervo terminal os canais de Na, K, e Ca não são afetados pela toxina). Há evidências de que a denervação química induzida pela toxina estimule o crescimento de brotamentos axonais laterais, através dos quais, o tônus muscular é parcialmente restaurado⁴(D). Com o tempo há o restabelecimento das proteínas de fusão e a involução dos brotamentos de modo que a junção neuromuscular se recupera.

Em pacientes (n=30) com hemiplegia (entre 2,5 a 10 anos) em virtude de paralisia cerebral com espasmos de moderada intensidade (escore de Ashworth modificado ≥ 2) foram randomizados para tratamento com toxina botulínica do tipo A (2 a 6U/Kg) em um ou mais de três grupos musculares (bíceps, músculo volar do antebraço, adutor do polegar) associado a terapia ocupacional (fisioterapia) ou terapia ocupacional isolada; demonstrando melhora significativa entre crianças tratadas com TBA. Identificou-se também que o uso da TBA esteve associada a melhora na pontuação no domínio de auto-cuidado identificado pelo PEDI.⁵(B)

Em portadores de hemiplegia em virtude da paralisia cerebral, foi adotado tratamento com toxina botulínica do tipo A associada a terapia ocupacional e fisioterapia ou terapia ocupacional associada a fisioterapia; resultando em melhora clínica relevante na flexão dorsal ativa e redução do tônus do punho, reconhecida com duas semanas de tratamento e permanecendo por nove meses. Com relação ao desfecho funcional referente ao membro superior comprometido, conduzido pela avaliação do *Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function*, não se identificou diferença significativa entre os grupos. O mesmo foi observado para o PEDI.⁶(B) Em outro estudo com população semelhante, também foram randomizados para tratamento com toxina botulínica do tipo A associada a terapia ocupacional ou terapia ocupacional isolada, não sendo encontrada diferença entre os grupos para os domínios avaliados pelo QUEST ou para a escala de Ashworth. Foram relatados 31 eventos adversos sem diferença entre os grupos.⁷(B) Ainda com o perfil de população similar, outros estudos foram conduzidos comparando tratamento com toxina botulínica do tipo A associada a terapia ocupacional; terapia ocupacional isolada; TBA isolada ou ausência de tratamento, encontrando resultados positivos para aqueles submetidos ao tratamento combinado (TBA + terapia ocupacional), pois apresentaram maior mudança em comparação à linha de base tanto no terceiro quanto no sexto mês de avaliação e foi o único grupo a apresentar mudança clínica significativa em relação ao COPM. Com relação aos desfechos secundários (QUEST, PEDI, avaliação do *Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function*) não se identificou diferença significativa entre os grupos⁸(B). Aos três meses, o tratamento com TBA demonstrou melhora no GAS em comparação às crianças submetidas à terapia ocupacional, não sendo identificada persistência da melhora ao sexto mês⁹(B). Com relação aos desfechos primários considerados, identificou-se, para pacientes submetidos ao TBA + terapia ocupacional melhora significativa na escala GAS no 12º mês de avaliação em detrimento a terapia ocupacional isolada. Com relação aos outros desfechos, não se identificou diferença significativa entre os grupos¹⁰(B). E mesmo nenhuma diferença significativa entre os grupos quando feita a avaliação dos movimentos de membro superior foi conduzida de maneira ativa (active ranges of motion – AROM) e passiva (passive ranges of motion – PROM)¹¹(B).

Pacientes (n=39) com hemiplegia espástica ou triplegia (média etária de 6,2 anos) secundária a paralisia cerebral foram randomizados para tratamento com toxina botulínica do tipo A em elevada e baixa dose. Pacientes randomizados para elevadas doses receberam: bíceps 2U/Kg; braquioradial 1,5U/Kg; flexor comum 3U/Kg; pronador 1,5U/Kg e adutor 1,5U/Kg chegando-se até a dose máxima de 20U. O grupo tratado com baixas doses recebeu 50% menos das doses apresentadas anteriormente. Em 1 e 3 meses de tratamento não foi identificada diferença entre os grupos para os domínios avaliados pelo QUEST e PEDI.¹²(B)

Ao final do seguimento de 22 pacientes com hemiplegia espástica associada a substancial dor no ombro e reduzida rotação externa do humero, secundária a acidente vascular cerebral, obtiveram melhora nos parâmetros analisados em ambos os grupos, não sendo observada modificação significativa na dor e rotação externa com o uso da TBA, após intervenção com toxina botulínica do tipo A ¹³(B)

Pacientes (n=91) com média etária de 60 anos portadores de hemiplegia espástica secundária a acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) foram randomizados para tratamento com toxina botulínica do tipo A (90, 180 e 360U) ou placebo. Todos os pacientes foram submetidos à fisioterapia concomitante, sendo possível identificar que o uso da TBA promoveu redução significativa no tônus muscular nos flexores de punho, cotovelo e dedos na 1ª, 2ª, 3ª, 6ª e 9ª semanas em detrimento ao uso do placebo. Resposta dose-dependente foi identificada na redução do tônus muscular, todavia não o foi para a dor ou avaliações conduzidas pelo SF-36 ¹⁴(B).

O escore médio obtido a partir da escala de Ashworth modificada quatro semanas após início do estudo com portadores de espasticidade secundária a acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico recrutados de 2 a 12 semanas após o primeiro evento) com escala de Ashworth modificada de 1+, foi de 1,77 (DP: 0,77) e 0,96 (DP: 0,77) para o placebo e TBA respectivamente sendo esta diferença significativa. Com relação aos desfechos secundários, não se identificou diferença significativa entre os grupos. Com relação aos eventos adversos, 84 foram reportados sendo 31 considerados sérios. Não houve diferença clínica significativa na distribuição dos eventos adversos entre o placebo e a TBA ¹⁵(A).

Em pacientes acamados (n=55) com idade superior a 16 anos portadores de espasticidade em membro superior (tempo de duração superior a um ano) com escala de Ashworth modificada de >2 foram randomizados para tratamento com toxina botulínica do tipo A ou placebo aplicados em punho ou cotovelo. Em seis semanas após início do estudo, 18 pacientes em 30 (60%) submetidos ao tratamento com TBA apresentaram melhora significativa com redução de quatro pontos no Carer Burden Scale em detrimento a apenas 2 em 25 (8%) submetidos ao placebo. Pode-se identificar ainda redução significativa nos desfechos secundários considerados. Com 24 semanas de acompanhamento identificou-se perda na significância entre os grupos na avaliação do PAIND.¹⁶(A)

Em outro estudo, autores avaliaram pacientes (n=74) com idade superior a 18 anos portadores de espasticidade com comprometimento da musculatura adutora do quadril, secundária a esclerose múltipla (Kurtzke EDS Score ≥ 7), estável por pelo menos seis meses, foram randomizados para tratamento com toxina botulínica do tipo A ou placebo. Na 4ª semana de avaliação, melhora identificada à escala de Ashworth demonstrou-se similar em ambos os grupos em comparação ao início do estudo, todavia, nos pacientes submetidos ao tratamento com TBA, esta melhora deveu-se por redução na frequência dos espasmos e melhora no tônus muscular, enquanto que pacientes do grupo placebo apenas apresentaram melhora no que diz respeito a frequência dos espasmos. Com relação aos eventos adversos, identificou-se ocorrência em 55% (32/58) dos pacientes tratados com TBA em detrimento a 63% (10/16) daqueles que receberam placebo.¹⁷(A)

Pacientes submetidos ao tratamento com TBA foram mais capazes de realizar atividades específicas funcionais básicas. No primeiro mês, 109/144 (75,7%) versus 79/125 (63%) grupo intervenção e controle respectivamente, haviam apresentado melhora de pelo menos um ponto na escala de Likert. Aos três meses, a proporção foi de 71,8% versus 58,2% apresentando melhora sustentada no 12º mês apenas para algumas funções.¹⁸(B)

Inúmeras possibilidades terapêuticas são descritas com o objetivo de reduzir a espasticidade. Estas podem ser cirúrgicas, sistêmicas ou locais. Os procedimentos sistêmicos mais utilizados são aqueles que empregam medicamentos com a finalidade de relaxamento muscular. Desta forma, baclofeno, benzodiazepínicos, dantrolene sódico e gabapentina têm sido utilizados no tratamento da espasticidade através de diferentes mecanismos de ação. Já, os tratamentos locais, são representados pelas neurólises, procedimento onde o medicamento específico (álcool, fenol, toxina botulínica) é injetado sobre os nervos ou músculos.

A toxina botulínica é geralmente indicada nos casos de espasticidade localizada num músculo ou grupo muscular que não responde ao tratamento farmacológico antispástico ou à fisioterapia, com risco eminente de deformidade. A eficácia da TBA no tratamento de membros espásticos baseia-se primordialmente na correta escolha dos músculos envolvidos e na utilização de doses eficazes. Nos músculos espásticos selecionados para a aplicação da TBA, podem-se aplicar injeções em inúmeros pontos, variando no geral de 1 a 4 pontos ¹⁹(A).

Os ensaios clínicos recuperados com o propósito de sustentar a utilização da toxina botulínica no tratamento da espasticidade demonstraram, em adultos, resultados positivos sobre a redução do tônus muscular quando de análise conduzida por meio da escala de Ashworth modificada, demonstrando ainda que a promoção da função encontra-se diretamente associada a intervenções de fisioterapia e terapia ocupacional ^{15,17}(A)^{14,18}(B). Resultados semelhantes também foram identificados em revisão sistemática da literatura onde foi demonstrado o benefício da TBA no controle da espasticidade tanto para membros superiores quanto inferiores em pacientes adultos com diferentes distúrbios neurológicos como trauma cranioencefálico, doenças heredo-degenerativas e acidente vascular cerebral ²⁰(A). No entanto, não existem evidências conclusivas relacionando o uso da toxina botulínica do tipo A à melhora da funcionalidade, dor ou qualidade de vida ^{16,21}(A)¹⁴(B).

Com relação a população pediátrica, evidências demonstram que a utilização da TBA, desde que associada a intervenções de fisioterapia, promove redução do tônus muscular, melhorando consequentemente a amplitude de movimento, constituindo desta maneira opção terapêutica para o tratamento de crianças com espasticidade tanto nos membros superiores quanto nos inferiores²²(A)^{5,6,8,9,10}(B).

Recomendação:

Em adultos, a toxina botulínica do tipo A é opção para o tratamento da espasticidade local ou regional uma vez que possibilita temporariamente redução do tônus muscular.

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. Toxicology. 2013;306:124-46. Review. PubMed PMID: 23435179.
4. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. Toxicon. 2013;67:87-93. Review. PubMed PMID: 23201505.
5. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. J Pediatr. 2000;137(3):331-7. PubMed PMID: 10969256.
6. Speth LA, Leffers P, Janssen-Potten YJ, Vles JS. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy. Dev Med Child Neurol. 2005;47(7):468-73. PubMed PMID: 15991867.
7. Lowe K, Novak I, Cusick A. Low-dose/high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2006;48(3):170-5. PubMed PMID: 16483391.
8. Wallen M, O'Flaherty SJ, Waugh MC. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type a and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88(1):1-10. PubMed PMID: 17207668.
9. Russo RN, Crotty M, Miller MD, Murchland S, Flett P, Haan E. Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. Pediatrics. 2007;119(5):e1149-58. PubMed PMID: 17452491.
10. Olesch CA, Greaves S, Imms C, Reid SM, Graham HK. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol. 2010;52(1):79-86. PubMed PMID: 19583742.
11. Rameckers EA, Speth LA, Duysens J, Vles JS, Smits-Engelsman BC. Botulinum toxin-a in children with congenital spastic hemiplegia does not improve upper extremity motor-related function over rehabilitation alone: a randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair. 2009;23(3):218-25. PubMed PMID: 19106252. 7.

12. Kawamura A, Campbell K, Lam-Damji S, Fehlings D. A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(5):331-7. PubMed PMID: 17489805.
13. de Boer KS, Arwert HJ, de Groot JH, Meskers CG, Mishre AD, Arendzen JH. Shoulder pain and external rotation in spastic hemiplegia do not improve by injection of botulinum toxin A into the subscapular muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(5):581-3. PubMed PMID: 18408090.
14. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D, Walcott JM, Jenkins SW, Turkel C, Molloy PT. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(7):1063-9. PubMed PMID: 15241751.
15. Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VC, Delgado-De Los Santos MM, Chua KS, Abdullah SJ, Zakine B, Maisonobe P, Magis A, Wong KS. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(7):812-21. PubMed PMID: 22371239.
16. Lam K, Lau KK, So KK, Tam CK, Wu YM, Cheung G, Liang KS, Yeung KM, Lam KY, Yui S, Leung C. Can botulinum toxin decrease carer burden in long term care residents with upper limb spasticity? A randomized controlled study. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(5):477-84. PubMed PMID: 22521630.
17. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, Poewe W, Wissel J, Bain P, Glickman S, Sayer A, Richardson A, Dott C. 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(6):707-12. PubMed PMID: 10811692.
18. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, Barnes M, Ford G, Graham L; BoTULS investigators. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess.* 2010 ;14(26):1-113, iii-iv. PubMed PMID: 20515600.
19. Nalysnyk L, Papapetropoulos S, Rotella P, Simeone JC, Alter KE, Esquenazi A. OnabotulinumtoxinA muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review. *BMC Neurol.* 2013;13:118. PubMed PMID: 24011236.
20. Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A for spasticity and pain in adults: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehabil.* 2013;27(12):1084-96. PubMed PMID: 23864518.

21. Koman LA, Smith BP, Williams R, Richardson R, Naughton M, Griffin L, Evans P. Upper extremity spasticity in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the short-term outcomes of treatment with botulinum A toxin. *J Hand Surg Am.* 2013;38(3):435-46.e1. PubMed PMID: 23428186.
22. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd RN. Efficacy of upper limb therapies for unilateral cerebral palsy: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(1):e175-204. PubMed PMID: 24366991.
23. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12. PMID: 2513979
24. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
25. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
26. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual a eficácia e dano da toxina botulínica do tipo A no tratamento da espasticidade?

2. Pergunta Estruturada

P: Espasticidade
I: Toxina botulínica do tipo A
C: -----
O: Eficácia ou Dano

3. Estratégia de Busca de Evidência

3.1. PubMed-Medline

#1 – (Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke)

#2 – (Nerve Block OR Neurolysis OR Chemodenervation OR Botulin OR Botulinum Toxins)

#3 – random*

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 664

((Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke) AND (Nerve Block OR Neurolysis OR Chemodenervation OR Botulin OR Botulinum Toxins) AND (random*))

3.2. Cochrane

Muscle Spasticity AND Botulinum Toxins

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 162

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da questão clínica seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

A avaliação dos títulos e resumos possibilitou a seleção de 128 estudos, inicialmente selecionados após avaliação dos títulos e resumos, 15 foram selecionados para sustentar a síntese da evidência.

5. Critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos

Foram incluídos estudos dentro dos limites do PICO.

Paciente: Pacientes com espasticidade por lesão congênita ou adquirida do sistema nervoso central (acidente vascular cerebral, paralisia cerebral, lesões medulares, neoplasias, trauma crânioencefálico, doenças heredo-degenerativas e desmielinizantes).

Intervenção: Toxina botulínica do tipo A

Comparação: Qualquer tratamento medicamentoso para espasticidade ou placebo.

“Outcome” (Desfecho): Foram considerados indicadores qualitativos e quantitativos que objetivam tanto a mensuração da espasticidade (tônus muscular) quanto repercussão funcional, sendo a espasticidade o desfecho primário analisado. Para tanto, apreciou-se a escala de Ashworth modificada (MAS), goniometria, dinamômetro isocinético, eletromiografia de superfície, escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS), *status* funcional reportado pelo paciente, índice de Barthel, *Quality of Upper Extremity Skills Test* (QUEST), *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI), *Canadian Occupational Performance Measure* (COPM), *Goal Attainment Scalling* (GAS), *Action Research Arm Test* (ARAT), *Carer Burden Scale*, *Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function*, escala de Tardieu, escala de Likert, *Peabody Developmental Motor Scale – Fine Motor* (PDMS-FM), *Pain Assessment in Advanced Dementia* (PAINAD) *Scale*, *Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-

5D), *Health-related quality of life* (HRQL), *Modified Rankin Scale scores* e *Functional Motor Assessment Scale*. Efeitos adversos foram também apreciados nos desfechos.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Os ensaios clínicos controlados foram avaliados segundo o escore JADAD²³ e/ou o escore GRADE²⁴.

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa, francesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD²³, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE²⁴ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore *NEW CASTLE OTAWA SCALE*¹⁵, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 1 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
--	---	--	--	--	--	------------------------------------

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 3 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford²⁶, e da utilização do sistema GRADE²⁴.