

Relatório de **recomendação**

Janeiro/2022

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Espasticidade



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT de Espasticidade é uma demanda proveniente das áreas técnicas do Ministério da Saúde que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no seu artigo 26º, parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A atualização deste PCDT tem como objetivos revisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre o tratamento de indivíduos com espasticidade na rede de cuidados do SUS, compreendendo parte do tratamento reabilitador. A presente atualização também inclui informações sobre as novas opções terapêuticas e tecnologias novas ou emergentes.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na sua 105ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de fevereiro de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE ESPASTICIDADE

1. INTRODUÇÃO

A espasticidade é um distúrbio do movimento frequente em condições em que há danos nas áreas motoras do sistema nervoso central e se manifesta clinicamente por aumento no tônus muscular, que se torna mais aparente com movimentos de alongamento mais rápidos¹. Em uma das definições mais recentes, a espasticidade foi descrita como hiperatividade muscular involuntária na presença de paresia central². Existem três mecanismos que desempenham papel central no desenvolvimento da espasticidade: (i) alterações na entrada aferente que chega aos neurônios motores espinhais; (ii) alterações nos arcos reflexos que afetam a excitabilidade dos neurônios motores; e (iii) alterações nas características internas dos neurônios motores³.

A espasticidade pode variar de um problema focal a uma condição difusa (generalizada). Quando focal, afeta um único grupo muscular ou região funcional. Se grupos musculares adjacentes forem afetados em um ou mais membros, a espasticidade é classificada como segmentar. Por fim, tem-se um quadro de espasticidade generalizada quando mais de dois membros são acometidos⁴.

As principais causas de espasticidade são acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla e paralisia cerebral. Danos cerebrais hipóxicos ou traumáticos e danos da medula espinhal são menos frequentes, mas podem levar à espasticidade particularmente grave. A espasticidade também pode surgir como uma consequência de doenças inflamatórias, infecciosas e tumorais². As regiões mais afetadas são os músculos flexores dos membros superiores (dedos, punho e cotovelo) e os músculos extensores dos membros inferiores (joelho e tornozelo).

Definir a prevalência de espasticidade na população torna-se um desafio pela heterogeneidade com que a condição se apresenta e por ser uma consequência de outras doenças, na maioria das vezes. Dessa forma, a incidência e a prevalência variam de acordo com a condição associada e também com sua gravidade, músculos afetados, tempo de acometimento pela doença, entre outros fatores⁵⁻⁷. No Quadro 1, estão descritas as estimativas de prevalência e incidência para as condições mais comumente associadas à espasticidade⁶.



Quadro 1 – Estimativas de incidência e prevalência mundial de condições comumente associadas à espasticidade

| Doença | Incidência anual | Prevalência |
|----------------------------|-------------------------|--------------------|
| Acidente Vascular Cerebral | 30-485/ 100.000 | 40-600/100.000 |
| Esclerose múltipla | - | 2-350/100.000 |
| Paralisia cerebral | - | 240-360/100.000 |
| Traumatismo craniano | 100–235/100.000 | - |
| Lesão da medula espinal | 0,2–8/100.000 | 22-90/100.000 |

Fonte: Adaptado de Martin et al (2014)⁶.

No Brasil, dados epidemiológicos sobre as condições associadas à espasticidade e sua frequência são escassos. No entanto, em média, 15.469 pacientes receberam toxina botulínica tipo A (TBA), por meio do SUS, entre 2017 e 2020, de acordo com os dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS) com dados administrativos para gestão de PCDT de tecnologias providas pelo SUS⁸.

Quando não tratada, a espasticidade leva a um ciclo vicioso, no qual a contração sem oposição dos músculos afetados causa uma postura anormal do membro, com encurtamento do tecido mole e outras alterações biomecânicas nos músculos contraídos - esse quadro dificulta o alongamento muscular e mantém a rigidez⁹. Manifestações clínicas comuns em pacientes com espasticidade incluem: dor, espasmos, contratura e deformidade dos membros que, conseqüentemente, levam a prejuízos na mobilidade, destreza, higiene, autocuidado e sono, fadiga, baixa autoestima, úlceras de pressão e à incapacidade de usar órteses^{9,10}. Os prejuízos também são associados à participação em atividades sociais e relacionadas ao trabalho e à qualidade de vida^{9,11}. No entanto, é importante destacar que a espasticidade nem sempre é prejudicial, quando se apresenta em combinação com fraqueza muscular, por exemplo, a espasticidade pode ajudar o paciente a manter a postura, ficar em pé ou andar. Isso deve ser considerado na definição do plano terapêutico, ao mesmo tempo que o profissional precisa estar ciente de que o quadro pode mudar com o passar do tempo, o que exige avaliações regulares e readequação do planejamento de cuidados⁹.

O objetivo deste PCDT é fornecer recomendações sobre o diagnóstico e o tratamento da espasticidade na rede de cuidados do SUS, com particular enfoque no uso da TBA.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹², que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a

qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)^{13,14}. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

Os seguintes diagnósticos caracterizam ou relacionam-se com a espasticidade¹⁵:

- G04.1 Paraplegia espástica tropical
- G80.0 Paralisia cerebral espástica
- G80.1 Diplegia espástica
- G80.2 Hemiplegia infantil
- G81.1 Hemiplegia espástica
- G82.1 Paraplegia espástica
- G82.4 Tetraplegia espástica
- I69.0 Sequelas de hemorragia subaracnoidea
- I69.1 Sequelas de hemorragia intracerebral
- I69.2 Sequelas de outras hemorragias intracranianas não traumáticas
- I69.3 Sequelas de infarto cerebral
- I69.4 Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico
- I69.8 Sequelas de outras doenças cerebrovasculares e das não especificadas
- T90.5 Sequelas de traumatismo intracraniano
- T90.8 Sequelas de outros traumatismos especificados da cabeça

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da espasticidade é clínico e a avaliação inicia-se com o levantamento da história clínica detalhada e exame físico do paciente^{3,16}. A graduação da espasticidade pode ser realizada por meio de um sistema de pontuação validado, como a escala de Ashworth ou a escala de Tardieu^{17,18}. A Escala de Ashworth foi publicada na década de 60, como um método de classificação da espasticidade em trabalhos com pacientes com esclerose múltipla. É uma escala que mensura a resistência em um músculo, que não necessariamente é causada pela espasticidade, exigindo uma interpretação mais cuidadosa. Já a escala de Tardieu avalia tanto a resistência do músculo quanto seu ângulo de captura e velocidade do movimento¹⁹.

No fim da década de 80, a escala foi modificada com intuito de aumentar sua sensibilidade, sendo adicionado um grau (grau 1+) (Quadro 2)²⁰. A partir do grau 1, um indicador associado à disfunção, à dor e a necessidades de assistência, um tratamento pode ser indicado. A Escala de Ashworth modificada (EAM) é amplamente usada, especialmente pela facilidade de uso^{17,18}, servindo tanto para avaliar a intensidade da hipertonia como para avaliar a resposta terapêutica. Trata-se de uma escala numérica de 5 pontos (0 a 4), onde 0 representa um músculo sem resistência e 4 um músculo rígido em flexão ou extensão.

Quadro 2 - Escala de Ashworth modificada (EAM)

| Grau | Descrição |
|------|--|
| 0 | Tônus normal. |
| 1 | Leve aumento do tônus muscular, com mínima resistência no fim do movimento. |
| 1+ | Leve aumento do tônus muscular, com mínima resistência em menos da metade do movimento. |
| 2 | Aumento mais marcado do tônus muscular na maior parte do movimento, mas a mobilização passiva é efetuada com facilidade. |
| 3 | Considerável aumento do tônus muscular, e o movimento passivo é difícil. |
| 4 | Segmento afetado rígido em flexão ou extensão. |

Fonte: Baunsgaard et al (2016)⁵.

É importante destacar que, de forma isolada, a avaliação pelas escalas não é suficiente para determinar o plano terapêutico ou seus resultados. Por isso, a equipe multiprofissional de saúde deve considerar também o quanto a espasticidade interfere na funcionalidade e se leva à incapacidade para realização de atividades cotidianas^{21,22}. Em situações excepcionais, a critério médico, a confirmação dos grupos musculares espásticos pode ser feita por meio de eletromiografia, eletroestimulação ou ultrassonografia²³.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com espasticidade segmentar ou focal que apresentarem todas as condições abaixo:

- um dos diagnósticos codificados no item 3;
- grau 1, 1+, 2 ou 3 na EAM;
- comprometimento funcional, dor ou risco de desenvolvimento de deformidades osteomusculoarticulares, devidamente informados por laudo médico; e

- inserção em programa de reabilitação ou, no mínimo, realização de fisioterapia ou terapia ocupacional.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes espásticos que apresentarem pelo menos uma das situações abaixo listadas:

- hipersensibilidade a um ou mais componentes da formulação das apresentações de TBA;
- uso exclusivo para tratamento de espasticidade generalizada;
- perda definitiva da mobilidade articular por contratura fixa ou anquilose com grau 4 na EAM para o segmento a ser tratado;
- doenças da junção neuromuscular (por exemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, etc);
- desenvolvimento de anticorpos contra TBA;
- infecção no local de aplicação;
- gestação ou amamentação;
- uso concomitante de antibióticos aminoglicosídeos; ou
- impossibilidade de seguimento do acompanhamento médico e manutenção dos cuidados de reabilitação propostos.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A espasticidade pode ter diversas causas e gerar dor, angústia e deficiências que pioram a qualidade de vida, podem incapacitar os pacientes e dificultar o processo de reabilitação. O Quadro 3 descreve o impacto da espasticidade no corpo, na capacidade de realização de atividades e participação na sociedade, de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS)²⁴⁻²⁶.

Quadro 3 – Impacto da espasticidade no corpo, na capacidade de realização de atividades e participação na sociedade de acordo com a Classificação Internacional de Funcionalidade da Organização Mundial de Saúde

| Impacto | Problema | Efeito |
|---------------|---|--|
| Físico | Espasmos musculares Postura anormal de tronco e membros Dor | Dor Fadiga Dificuldades posturais Contraturas Deformidade de membros Úlceras por pressão e outros problemas de pele Angústia, mau humor, depressão Problemas no padrão de sono |
| Motor | Perda de atividade funcional Perda de função passiva | Redução da mobilidade e destreza Dificuldades na relação sexual Incontinências Dificuldades com autocuidado e higiene Aumento de atividades realizadas por cuidadores Dificuldades na utilização de cadeira de rodas ou posicionamentos em cadeiras e camas |
| Social | Impacto de todos os problemas acima | Baixa autoestima Problemas com a autoimagem Redução da interação social Impacto nas relações familiares e sociais Impacto no trabalho e atividades domésticas |

Adaptado de: Organização Mundial de Saúde (<https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>)

O cuidado ao paciente deve ser considerado dentro de uma abordagem gradual, envolvendo o uso progressivo de modalidades de tratamento, iniciando com aquelas mais conservadoras e evoluindo para as mais invasivas. Uma das etapas iniciais do tratamento da espasticidade envolve identificar, evitar e tratar condições que possam estar associadas, incluindo infecção, dor, trombose venosa profunda e úlceras de pressão^{10,16}.

O tratamento específico deve ser iniciado quando a espasticidade estiver causando sintomas, prejuízos na função ou na prestação de cuidados e quando o benefício para o paciente for significativo. A equipe multiprofissional deve considerar uma visão geral do quadro do paciente na elaboração do plano terapêutico, uma vez que a espasticidade pode contribuir para algumas funções, como a manutenção da postura⁹. Os objetivos do tratamento devem visar o alívio dos sintomas (dor e espasmos), melhora da função e postura e diminuição da carga de cuidado¹⁰. Benefícios mais expressivos podem ser vistos nas metas de função passiva em comparação com as metas de função ativa⁹. Uma série de intervenções podem ser aplicadas no manejo da

espasticidade, frequentemente oferecidas em conjunto - como o uso de TBA associado ao gesso seriado ou órteses⁹.

Independentemente da estratégia adotada para o cuidado, é fundamental que ele envolva a discussão do plano terapêutico e, sobretudo, do alinhamento de expectativas com o paciente, familiares e/ou cuidador²¹.

7.1. Tratamento não farmacológico

Existem evidências de que a associação de terapias não farmacológicas às terapias farmacológicas melhore os sintomas de espasticidade em pacientes pediátricos, adolescentes¹⁹ e adultos, devendo o manejo da espasticidade ser realizado em um programa de reabilitação que envolva intervenções físicas e farmacológicas de forma individualizada e de acordo com as necessidades dos pacientes. Os médicos e equipes multiprofissionais devem adotar abordagens baseadas em evidências para identificação e utilização das intervenções adequadas a cada indivíduo^{19,21,26-31}.

Entre as terapias não farmacológicas citadas na literatura científica e em diretrizes clínicas internacionais, estão: tratamentos cirúrgicos, estimulação elétrica, imobilização por gesso, bandagens, alongamento, acupuntura, entre outras^{19,21,34,35,26-33}. Estas modalidades podem ser associadas ao uso de toxina botulínica, porém os parâmetros ideais para seu uso são desconhecidos, sendo recomendada a avaliação cuidadosa da eficácia sobre os desfechos esperados, se forem utilizadas^{21,35}.

Estimulação Elétrica

A estimulação elétrica funcional (EEF) é uma técnica que utiliza a passagem de corrente elétrica através de eletrodos para ativar músculos e nervos que se encontram enfraquecidos ou paralisados devido à ausência de comandos cerebrais. Geralmente a estimulação elétrica muscular é utilizada para redução de dor, terapia de exercício e iniciação de uso de órteses²⁶. Os sistemas de EEF tópicos são facilmente encontrados, podem ser implantados e possuem poucas contraindicações³⁶.

Apesar da escassez de evidências de qualidade que demonstrem que a estimulação elétrica em associação à toxina botulínica melhore os resultados de espasticidade, há pelo menos um estudo clínico cujos resultados sugerem que a estimulação elétrica melhorou as pontuações da EAM em pacientes sobreviventes de AVC, sendo essa uma alternativa citada em diretriz internacional para o cuidado de paciente no pós AVC²¹. Os resultados de uma revisão sistemática, publicada em 2015,

analisou dados de 29 estudos clínicos incluindo 940 pacientes e sugere que o uso de estimulação elétrica neuromuscular associada a outras terapias, em pacientes com espasticidade após AVC, pode reduzir a espasticidade e melhorar a amplitude dos movimentos³².

Já o uso de estimulação neuromuscular elétrica transcutânea (TENS, do inglês: *Transcutaneous electrical nerve stimulation*) para tratamento da espasticidade relacionada à Esclerose Múltipla não foi recomendado em um consenso italiano²⁸. Recentemente têm sido publicados novos estudos clínicos avaliando a combinação do uso de mais de um sistema de estimulação e, ainda que a melhora da espasticidade nem sempre seja alcançada, alguns benefícios em relação à capacidade de locomoção de pacientes parecem promissores e trazem uma nova perspectiva no processo de cuidado³⁷⁻⁴⁰. No entanto, em virtude das limitações das evidências disponíveis sobre o tema, não é possível afirmar que a estimulação elétrica muscular aumenta a captação de toxina botulínica quando utilizada próxima ao momento da aplicação do medicamento⁴¹.

Imobilização – Gesso, Bandagens, Órteses e Talas

Gesso e bandagens são muito utilizados na prática clínica^{42,43}, principalmente após uso de toxina botulínica na espasticidade focal²⁶, apesar das incertezas sobre sua eficácia e segurança em virtude do pequeno número de estudos e baixo tamanho amostral²¹. Contudo, seu uso é frequentemente empregado como forma de prolongar o alongamento dos músculos afetados pela espasticidade²⁶. As diretrizes do Colégio de Terapeutas Ocupacionais e da Associação de Fisioterapeutas Credenciados dos Estados Unidos recomendam que as imobilizações com gesso sejam utilizadas na fase aguda do tratamento e com aplicações curtas de 1 a 4 dias, uma vez que apresentam menores complicações quando comparadas às aplicações mais longas⁴⁴.

Evidências de baixa certeza sugerem que o uso de bandagens em tornozelos pode ter efeito superior quando comparado ao alongamento isolado após a injeção de toxina botulínica⁴⁵ e que o uso de bandagem associada à terapia com toxina botulínica pode reduzir a espasticidade de pulsos e dedos⁴⁶. Os resultados de um estudo de fase 2 sugerem que imobilização gessada pode reduzir o nível de espasticidade enquanto um ensaio clínico randomizado com 70 pacientes comparou a utilização de bandagem à técnica de alongamento muscular diária, sugerindo melhora da espasticidade e deficiência após um mês com o uso de bandagem³³.

Uma revisão sistemática recentemente publicada, incluindo metanálise de 25 estudos clínicos, considerou que o uso de gesso seriado foi eficaz em melhorar a dorsiflexão passiva do tornozelo e diminuir a hipertonicidade medida pela EAM a curto prazo, além de melhorar os resultados de

marcha funcional a médio prazo. Os autores destacam que ainda permanece pouco clara a importância clínica de melhorar a dorsiflexão do tornozelo por um adicional de três graus, mas que o uso do gesso seriado em membros inferiores pode contribuir para melhora de vários resultados relevantes para a função desses membros, apoiando a sua utilização clínica em crianças com paralisia cerebral ainda que mais estudos precisem ser realizados, sobretudo na avaliação de longo prazo⁴⁷. Os resultados dessa revisão reforçam o que já havia sido relatado anteriormente em análises retrospectivas de prontuários⁴⁷⁻⁵⁰.

Órtese é o termo utilizado para identificar dispositivos utilizados externamente com a finalidade de modificar a estrutura e/ou função do sistema musculoesquelético aplicando forças externas contínuas durante sua utilização⁸. Principalmente para crianças e adolescentes com espasticidade, o uso de órteses pode ser recomendado considerando a necessidade dos pacientes, visando benefícios como melhora da postura e/ou da função do membro, aumento da eficiência da caminhada, prevenção ou retardo do desenvolvimento de contraturas e migração do quadril, alívio de dor e desconforto, prevenção e tratamento de lesões¹⁹.

O uso de órteses deve ser discutido com os pacientes e/ou responsáveis para decisão compartilhada e balanço de riscos e benefícios. A indicação de órteses deve ser individualizada e considerar¹⁹:

- potencial risco de desconforto e lesões devido ao seu uso;
- importância da educação de pacientes, familiares e cuidadores sobre forma de utilização, tempo de uso, como aplicar e retirar e como higienizar;
- necessidade do tamanho e do encaixe estarem corretos;
- necessidade de descontinuar o uso e retornar ao médico, em caso de dor que não alivie com reposicionamento.

Para crianças e adolescentes com espasticidade de membros superiores e inferiores, podem ser desenvolvidas órteses que visem a extensão, otimização da função e limitação da deformidade, facilitando o desenvolvimento motor. Para músculos que controlam duas articulações, sugere-se o uso de órteses noturnas para melhorar o alongamento e a redução de dificuldades funcionais. O uso de órteses por crianças e adolescentes deve ser monitorado frequentemente por médicos e equipes multiprofissionais capacitados para garantir a correta utilização e os melhores desfechos¹⁹.



Alongamento

Alongamento é definido como qualquer movimento que vise estiramento dos tecidos moles por um período⁵¹. Usualmente, o alongamento é utilizado para combater o encurtamento muscular e prevenir o desenvolvimento de contraturas. Entretanto, evidências limitadas indicam que, para ser eficaz, é necessária aplicação do alongamento por várias horas durante o dia ou de forma contínua na espasticidade^{44,51,52}. Apesar da escassez das evidências, o alongamento é rotineiramente utilizado e estudos têm sido desenvolvidos visando avaliar sua eficácia⁵³.

Não é recomendado uso rotineiro de alongamento para reduzir espasticidade em pacientes pós-AVC⁵², uma vez que existem evidências de certeza moderada a forte de que tais intervenções não afetam a espasticidade ou mobilidade articular²¹.

Procedimentos Cirúrgicos

A rizotomia dorsal seletiva é um procedimento neurocirúrgico que consiste na secção de alguns nervos sensoriais que contribuem para a espasticidade¹⁹. De acordo com a diretriz clínica do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* sobre o cuidado da paralisia cerebral em adultos, evidências com baixo nível de certeza sugerem que rizotomia dorsal seletiva é eficaz para redução do tônus muscular em pacientes adultos com espasticidade. Ainda, a rizotomia dorsal deveria ser considerada somente se outros tratamentos não fossem efetivos ou fossem contraindicados, após avaliação por equipe multidisciplinar experiente e especializada, uma vez que se trata de um procedimento irreversível com possíveis complicações a longo prazo. É imprescindível a discussão com o paciente e seus responsáveis sobre riscos e benefícios do procedimento²⁷.

Em pacientes pediátricos e adolescentes, a cirurgia ortopédica pode ser considerada um importante complemento para as demais intervenções que visam melhoria da espasticidade, podendo prevenir a deterioração e melhorar a função dos membros¹⁹.

7.2. Tratamento farmacológico

A literatura científica e as diretrizes clínicas internacionais descrevem o uso de alguns medicamentos como parte do tratamento reabilitador e controle da espasticidade, uma vez que o tratamento físico isolado pode ser insuficiente^{9,19,27-30}.

Dentre os medicamentos considerados para tratamento e controle da espasticidade estão: toxina botulínica, baclofeno, tizanidina, triexifenidil e fenol^{9,19,27-30,54-57}. Outros medicamentos são citados quando discutido o tratamento farmacológico da espasticidade, mas sem que apresentem indicação específica para essa condição, como: canabidiol, diazepam, gabapentina, pregabalina, levetiracetam e clonidina^{9,19,27-30,54-57}.

Diretrizes clínicas de outros países recomendam o uso de baclofeno intratecal^{9,19,27-30}. No entanto, uma vez que não há registro válido junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para esta apresentação, não é possível recomendar seu uso no Brasil. Já o uso de baclofeno oral pode ser considerado para espasticidade generalizada ou segmentar^{9,19,27-30}. Seu uso em adultos foi avaliado pela Conitec para o tratamento da espasticidade, conforme Relatório de Recomendação nº 715/2022. Ressalta-se que não há indicação aprovada em bula para uso em crianças, motivo pelo qual essa população não foi contemplada na avaliação. As evidências são escassas para adultos e crianças, com resultados pouco expressivos para a eficácia e segurança, provenientes de estudos clínicos com limitações metodológicas importantes, além do tamanho amostral reduzido, o que impede qualquer conclusão. É importante ressaltar que o mesmo cenário já havia sido relatado em diretrizes clínicas internacionais^{9,19,27-30}, incluindo aquelas que citam o baclofeno como uma das opções terapêuticas para tratamento da espasticidade, uma vez que é comum seu emprego na prática clínica e diante da falta de outras opções mais eficazes.

Na análise sobre eficácia e segurança do baclofeno oral foram incluídos 14 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)⁷⁻²⁰. Estudos envolvendo a população adulta incluíram, na maioria, participantes com esclerose múltipla, enquanto os relacionados às crianças envolveram pacientes com paralisia cerebral. Em relação à eficácia do baclofeno, os estudos que avaliaram a melhora clínica da espasticidade por meio da escala de Ashworth (em crianças e adultos) indicaram que a intervenção não apresentou diferença entre os efeitos dos comparadores (placebo e diazepam) significativa. Sobre segurança, todos os ECR (independentemente da população ou comparador) trouxeram apenas o número dos eventos adversos ocorridos. Foi possível constatar mais casos no grupo baclofeno em relação ao placebo, mas, quando comparado ao diazepam, essa diferença quase não existiu. Por outro lado, qualidade de vida não foi avaliada em nenhum dos ECR incluídos.

Os demais desfechos (dor associada à espasticidade e capacidade funcional durante as atividades de vida diária) não foram relatados nos estudos comparando baclofeno com diazepam (para adultos e crianças). Quando comparado ao placebo, os ECR indicaram que o baclofeno foi eficaz para a população adulta na redução da dor associada à espasticidade, apesar das análises terem

vido subjetivas e heterogêneas, não houve diferença significativa sobre a capacidade funcional durante as atividades de vida diária. Para as crianças, por outro lado, foi inconclusiva a eficácia do baclofeno para a capacidade funcional no cotidiano, porque algumas análises indicaram benefício e outras não - nos mesmos estudos, inclusive -, a dor associada à espasticidade não foi avaliada nesses pacientes.

Não é possível fonerker um resultado conclusivo sobre a eficácia e a segurança do baclofeno para a população adulta e pediátrica com espasticidade, por conta da baixa qualidade metodológica das evidências e da heterogeneidade das avaliações (diferentes escalas clínicas, análises subjetivas, exames clínicos) e dos dados para os desfechos analisados para pergunta de pesquisa englobada por este documento. Para todos os desfechos, a certeza do conjunto de evidências foi classificada como “muito baixa”, exceto para a avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth na população pediátrica comparando baclofeno a diazepam, cuja certeza foi considerada “baixa”. Em uma análise complementar, não foram identificados estudos observacionais que comparem o baclofeno a placebo ou diazepam e justificassem a inclusão desse tipo de estudo na revisão sistemática conduzida nesta síntese. Portanto, há necessidade de estudos primários mais robustos e melhor conduzidos para ambas as populações incluídas nesta síntese.

Em outras revisões sistemáticas avaliando a eficácia de agentes antiespasmódicos orais, de forma geral a conclusão gira em torno da limitação das evidências científicas disponíveis, tanto em relação à quantidade quanto à qualidade, para que possam ser formuladas recomendações a respeito de seu uso^{18,55-58}. Há estudos cujos resultados sugerem que o diazepam pode reduzir o tônus muscular, porém não apresentando diferenças significativas de eficácia quando comparado à tizanidina e baclofeno oral. Deste modo, há recomendação fraca para uso de diazepam visando a redução da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla na diretriz clínica do NICE^{27,30}. O diazepam não deve ser administrado para tratamento de espasticidade em pacientes com paralisia cerebral, exceto em casos agudos de dor severa ou ansiedade associadas à espasticidade¹⁹.

O fenol é um composto químico formado por ácido carbólico, ácido fênico, ácido fenílico, hidroxibenzeno e oxibenzona tendo sido muito utilizado para realização de neurólise neural em alguns casos de espasticidade sobretudo antes da disponibilidade de TBA, porém as evidências sobre seu uso são muito limitadas⁵⁹⁻⁶⁵. O uso de fenol combinado à TBA pode ser útil para tratamento de espasticidade que cause problemas multifocais, como estratégia para aumentar a eficácia da TBA a longo prazo, mas sua administração também requer profissionais capacitados, tal

qual ocorre com a TBA - sua aplicação em nervos mistos (motores + sensoriais) pode causar dor neurogênica sendo mais seguro o uso em nervos motores puros²⁶.

Toxina botulínica

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e consiste em uma complexa mistura de proteínas contendo neurotoxina botulínica e várias proteínas não tóxicas. A neurotoxina botulínica consiste em uma cadeia pesada e uma cadeia leve unidas por uma única ligação dissulfeto. É sintetizada como um polipeptídeo de cadeia única relativamente inativo com massa molecular de aproximadamente 150kD e ativada quando a cadeia polipeptídica é clivada. As toxinas botulínicas são uma família de proteínas que possui sete sorotipos relacionados (A, B, C, D, E, F e G), porém imunologicamente distintos. Cada sorotipo pode incluir subtipos adicionais. Todos, exceto o subtipo C2, são neurotoxinas e todos inibem a liberação de acetilcolina, embora as proteínas-alvo intracelulares, características específicas de suas ações e potências variem. Apenas os sorotipos A e B foram autorizados para uso clínico, sendo a TBA mais estudada para fins terapêuticos^{66,67} e única com registro válido na Anvisa atualmente.

O uso terapêutico da TBA deve reduzir a espasticidade do(s) segmento(s) afetado(s), ser capaz de tratar ou prevenir alterações osteomioarticulares, reduzir a dor e ser seguro, sem risco de perda funcional. Atualmente, duas apresentações de TBA estão disponíveis para tratamento da espasticidade no SUS (Quadro 4). As doses de TBA são usualmente medidas em unidades (U) e deve-se considerar a orientação de cada fabricante durante o uso^{68,69}.

Quadro 4 – Informações de forma farmacêutica e apresentação da TBA no SUS

| Informação | TBA-1 | TBA-2 |
|---------------------------|-----------------|--------------------------|
| Forma farmacêutica | Pó seco a vácuo | Pó liofilizado injetável |
| Número de unidades/frasco | 100 U | 500 U |

TBA: toxina botulínica tipo A.

Para a atualização desse PCDT, foram realizadas revisões sistemáticas para a população de adultos e de crianças. Como resultados, foi encontrado que, em crianças, quando comparada à fisioterapia ou cuidados usuais, há evidências de qualidade muito baixa de que a TBA melhora a espasticidade dos flexores plantares do tornozelo no seguimento de médio prazo (diferença padronizada das médias (DMP) -1,31 [IC 95% -2,21; -0,41]) e longo prazo (DMP -0,78 [IC 95% -1,03; -0,52]), mas não no seguimento de curto prazo (DMP -0,77 [IC 95%-1,68; 0,15]). Em comparação ao placebo, evidências de qualidade moderada demonstram que a TBA é eficaz em reduzir a espasticidade na

EAM em um curto prazo (diferença média (DM) -0,49 [IC 95% -0,78; -0,20]), médio (DM -0,50 [IC 95% -0,78; -0,22]), mas não em longo prazo (DM -0,18 [IC 95% -0,81; 0,46]). Nos adultos, a TBA exibiu eficácia na semana 4 em relação ao valor basal (evidência de qualidade baixa) nos membros superiores (DM 0,27 [IC 95% 0,15; 0,39]) e nos membros inferiores (DM 0,80 [IC 95% 0,63; 0,97]) (evidência de qualidade moderada).

Em relação à segurança, nos adultos, o risco de apresentar algum evento adverso foi maior no grupo da TBA quando comparado ao placebo apenas para a análise dos membros superiores (RR 1,15 [IC 95%: 1,02; 1,30]). Entretanto, ao considerar apenas os eventos adversos graves, não houve diferença entre os grupos (RR: 0,88 [IC 95% 0,50; 1,57]). Para os membros inferiores, não houve diferença entre TBA e placebo tanto em adultos (RR: 1,18 [IC 95% 0,99; 1,41]) quanto em crianças (RR 1,29 [IC 95% 0,87; 1,93]). Para todas as avaliações, a certeza da evidência foi considerada baixa.

Os benefícios esperados do tratamento com TBA são^{9,19,27-30}:

- Melhora da capacidade funcional (locomção, transferências – mobilidade do paciente, atividades da vida diária);
- Prevenção de contraturas e deformidades osteomusculoarticulares;
- Diminuição da dor;
- Facilitação no uso de órteses e na realização dos cuidados de higiene do paciente;
- Redução da taxa de uso de outros medicamentos;
- Diminuição da frequência e gravidade dos espasmos;
- Redução do número de procedimentos de reabilitação;
- Quando usada nas fases iniciais da reabilitação pós AVC, espera-se que o uso de TBA possa prevenir o encurtamento de tecidos causado pela espasticidade e imobilidade dos membros, podendo evitar o desuso e otimizar a recuperação neurológica.

Para o uso de TBA como modalidade terapêutica, o paciente deve estar inserido em um programa de reabilitação ou, no mínimo, sob atendimento de fisioterapia ou terapia ocupacional que vise a manobras de manutenção da amplitude do movimento articular, treino funcional e órteses de posicionamento^{9,19,27-30}. Fatores que podem causar exacerbação do tônus muscular, como infecções, úlceras de pressão, órteses mal adaptadas ou complicações clínicas, devem ser afastados ou tratados concomitantemente^{9,19,27-30}.

A TBA é recomendada nas diretrizes clínicas internacionais, principalmente para o tratamento de espasticidade focal ou segmentar^{9,19,27-30}. Além disso, a TBA deve ser considerada após lesão

cerebral não progressiva adquirida, caso a espasticidade cause dificuldades posturais ou funcionais²⁶, e é uma das intervenções combinadas necessárias nos casos de espasticidade de padrão misto, que combina elementos focais e generalizados⁹. Contudo, o uso da TBA não tem indicação para recuperação de funções perdidas, exceto se esta perda tiver relação com a hiperatividade do músculo antagonista²⁶.

Para crianças e adolescentes com espasticidade focal ou segmentar, o uso de TBA deve ser considerado quando há impedimento da função motora fina, comprometimento da possibilidade de autocuidado, presença de dor, impedimento de outros tratamentos, preocupações estéticas e/ou distúrbios do sono¹⁹. Entretanto, o medicamento não deve ser administrado em crianças e adolescentes com presença de fraqueza muscular severa, histórico de reação adversa a TBA ou durante tratamento com aminoglicosídeos. Ainda, seu uso deve ser cauteloso neste subgrupo quando houver presença de distúrbios do sangue e coagulação, espasticidade generalizada, contraturas musculares fixas ou forem identificados problemas para adesão ao programa de fisioterapia pós tratamento^{19,26}.

Os eventos adversos mais frequentes são locais, como dor, hematoma, infecção, atrofia e fraqueza muscular e alterações da sudorese. Os eventos adversos sistêmicos mais comuns são cansaço, fraqueza generalizada, prurido e reações alérgicas. Geralmente, esses efeitos são de leve a moderada intensidade e, na maioria dos casos, autolimitados. Há, entretanto, relatos de efeitos sistêmicos graves, como disfagia e dificuldade respiratória, principalmente em crianças com paralisia cerebral que receberam TBA para o tratamento de espasticidade em membros. Algumas dessas complicações foram atribuídas à superdose, o que reforça a importância do pleno domínio por parte do médico assistente dos aspectos posológicos e da técnica de administração referentes a cada produto⁶⁸⁻⁷².

7.2.1. Medicamentos

- Toxina botulínica tipo A: frasco-ampola com 100 U (TBA-1) e frasco-ampola com 500 U (TBA-2).

7.2.2. Esquemas de administração

A toxina botulínica é um produto biológico, cujas apresentações disponíveis no mercado são sintetizadas como complexos protéicos macromoleculares distintos, o que pode afetar sua

farmacocinética. Consequentemente, os produtos mostram diferenças em seus perfis in vivo, incluindo curvas de resposta à dose pré-clínica e dosagem clínica, eficácia, duração e segurança/eventos adversos. Dessa forma, a dosagem e o desempenho dos diferentes produtos não são intercambiáveis e cada um deve ser usado de acordo com as orientações do fabricante⁷³⁻⁷⁵.

A TBA é injetada pela via intramuscular, conforme o plano terapêutico. A aplicação deve ser realizada por médico devidamente capacitado, especialista em medicina física e reabilitação (fisiatria), neurologia, neuropediatria, neurocirurgia ou ortopedia. A dose total por sessão de tratamento deve seguir as recomendações das bulas dos medicamentos, dividida entre os músculos selecionados. A determinação das doses baseia-se na intensidade da espasticidade, comprometimento funcional, peso corporal e tamanho e número de músculos a serem tratados. Cada aplicação deve sempre utilizar a menor dose eficaz estimada. Nos casos que os objetivos não forem alcançados, novas aplicações podem ser consideradas, respeitando o intervalo mínimo de 3 a 4 meses entre cada dose. Tais medidas são indispensáveis para minimizar o risco de falha terapêutica em decorrência da formação de anticorpos⁷⁶.

A duração do efeito é variável, e recomenda-se a reavaliação em 4 a 6 semanas após cada aplicação, sendo as demais reavaliações realizadas a critério médico. Após a aplicação local, a TBA difunde-se pelo tecido muscular e por outros tecidos. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui ao se afastar dele. Pode ocorrer difusão para músculos vizinhos, especialmente quando são utilizadas doses ou volumes elevados. O efeito distante da TBA é preocupante, pois pode resultar em efeitos adversos sistêmicos. Os efeitos adversos sistêmicos são devidos ao efeito da TBA nos tecidos distantes da administração local.^{76,77}

Em relação às técnicas de aplicação, são feitas as seguintes recomendações:⁷⁸⁻⁸⁰

- Utilizar sempre solução salina sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%) para a reconstituição;
- Evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a reconstituição e recuperação do medicamento para a seringa de injeção;
- Para a localização correta dos músculos, é possível utilizar eletroestimulação ou eletromiografia, de modo a posicionar com precisão a agulha, especialmente nos casos de difícil discriminação, como músculos do antebraço em obesos e crianças, por exemplo;
- Em músculos grandes ou distais, sugere-se aplicação em pelo menos dois pontos;
- Pode-se injetar mais de um músculo no mesmo procedimento, desde que as doses de medicamentos disponíveis sejam adequadas para cada músculo injetado;

- À critério médico, os procedimentos podem ser realizados sob sedação ou anestesia geral, principalmente em crianças.

Com relação à manutenção da resposta terapêutica em longo prazo, são feitas as seguintes recomendações:

- Utilizar a menor dose eficaz estimada em cada aplicação;
- Respeitar o intervalo mínimo de 3 a 4 meses entre aplicações;
- Prolongar o intervalo entre as reaplicações o máximo possível.

7.2.3. Critérios de interrupção

A duração do tratamento não é pré-determinada, podendo ser interrompido por qualquer uma das situações relacionadas no item “Critérios de exclusão”. Após um número imprevisível de aplicações, o efeito da TBA pode se tornar mais fraco ou ausente, mesmo com o aumento de dose. Esses casos levam à suspeita de formação de anticorpos. As preparações de TBA disponíveis contêm proteínas não humanas, estas podem atuar como antígenos e induzir a formação de anticorpos que neutralizam o seu efeito farmacológico⁸¹.

Um teste clínico simples e acessível pode ser feito, o teste de anticorpos no músculo frontal, durante o qual injetam-se 10U de TBA-1 ou 20U de TBA-2 no músculo frontal, três centímetros acima da comissuralateral de um dos olhos. Após 1 a 3 semanas em avaliação médica, pede-se para o paciente elevar as sobrancelhas e, caso o músculo injetado apresente movimento similar ao do lado não injetado (ausência de paralisia ou fraqueza muscular), considera-se falha no efeito da TBA^{76,82}.

O tratamento também pode ser interrompido em caso de eventos adversos, sendo geralmente de três tipos os de maiores relevância clínica:⁸¹

- Efeitos adversos relacionados aos efeitos esperados da TBA, por exemplo, fraqueza muscular local excessiva;
- Efeitos adversos devido à disseminação da TBA para os músculos adjacentes ao músculo alvo da injeção e que não eram alvo da intervenção;
- Efeitos adversos devido à distribuição sistêmica da toxina.



8. MONITORAMENTO

O monitoramento deve ser realizado por meio do registro de informações relevantes sobre o tratamento, incluindo informações sobre o diagnóstico, grupos musculares abordados, doses utilizadas, avaliação de tônus e registro de eventos adversos. Com o uso de doses adequadas e respeitando a técnica correta de aplicação por profissionais credenciados e experientes, a TBA é um tratamento seguro. O paciente ou o seu responsável deve ser orientado a procurar o médico imediatamente se qualquer efeito indesejável surgir.

O uso de TBA pode ser necessário por vários anos, sendo necessário gerenciamento da evolução clínica e física dos pacientes nos períodos entre as administrações, o que pode reduzir a frequência das aplicações de TBA, reduzindo também a probabilidade de falta de resposta secundária, devendo-se observar o prazo para repetição de aplicações, que não deve ser inferior a 3 meses⁹.

O monitoramento do paciente após administração de TBA é tão importante quanto à administração do medicamento e deve envolver os diversos profissionais de saúde que avaliam o paciente antes e durante a administração. O monitoramento do paciente após injeção de TBA deve fazer parte do plano terapêutico dos pacientes⁹.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração, o monitoramento do tratamento, a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas bem como a adequação de uso dos medicamentos.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Sempre que disponível, a confirmação do diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes com espasticidade devem ser realizados em serviços especializados. Se administrada a TBA, essa aplicação deve ser realizada por profissionais capacitados para tal. A equipe multidisciplinar deve incluir, sempre que possível, médico(s) com especialização em medicina física e reabilitação, fisioterapia, neurologia, neurocirurgia, neuropsiquiatria ou ortopedia. O objetivo dos serviços especializados é viabilizar uma estrutura de apoio no SUS para o atendimento dos

pacientes de forma a prestar um serviço com maior potencial de benefício com a aplicação da TBA e também possibilitar o acompanhamento da resposta terapêutica.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).



11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L, et al. Pathophysiology of Spasticity: Implications for Neurorehabilitation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:354906.
2. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chien HF, Chung TM, et al. Defining spasticity: a new approach considering current movement disorders terminology and botulinum toxin therapy. *J Neurol*. 2018;265(4):856–62.
3. Petek Balci B. Spasticity Measurement. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;55(Supplement 1):S49–53.
4. Francisco GE, Wissel J, Platz T, Li S. Post-Stroke Spasticity. In: *Clinical Pathways in Stroke Rehabilitation*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 149–73.
5. Baunsgaard CB, Nissen U V., Christensen KB, Biering-Sørensen F. Modified Ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: Reliability and correlation. *Spinal Cord*. 2016;54(9):702–8.
6. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:111–22.
7. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. The Broad Concept of “Spasticity-Plus Syndrome” in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Front Neurol*. 2020;11(March):1–8.
8. Ferré F, De Oliveira G, De Queiroz M, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS. In: *Anais Principais do Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS 2020)*. Sociedade Brasileira de Computação - SBC; 2020. p. 392–403.
9. Royal College of Physicians, Royal College of Physicians British; Society of Rehabilitation Medicine; The Chartered Society of Physiotherapy; Association of Chartered Physiotherapists in Neurology; Royal College of Occupational Therapists. *Spasticity in adults: management using botulinum toxin*. 2nd ed. London: RCP; 2018.
10. Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity - Pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(4):453–60.
11. Schroeder AS, Berweck S, Dabrowski ER, Heinen F. Spasticity, Dystonia, and Other Movement Disorders: A Comprehensive Treatment Guide. In: *Acute Pediatric Neurology*. London: Springer London; 2014. p. 339–64.
12. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 508–20.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
14. Schünemann H, Brożek J, GordonGuyatt, Oxman A. *GRADE Handbook*. 2013.
15. Organização Mundial da Saúde. *CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. 10th ed. 2017.
16. Rivelis Y, Zafar N, Morice K. Spasticity. In: *StatPearls [Internet]*. 2021.

17. Haugh A, Pandyan A, Johnson G. A systematic review of the Tardieu Scale for the measurement of spasticity. *Disabil Rehabil.* 2006;28(15):899–907.
18. Synnot A, Chau M, Pitt V, O'Connor D, Gruen RL, Wasiak J, et al. Interventions for managing skeletal muscle spasticity following traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11).
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spasticity in under 19s: management. 2016. 1–41 p.
20. Harb, A; Kishner S. Modified Ashworth Scale. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
21. Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management 2017. Chapter 6 of 8: Managing Complications. 2017. 1–168 p.
22. Rekan T. Clinical assessment and management of spasticity: A review. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(SUPPL. 190):62–6.
23. Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O, Brochard S. Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(11):2067–2078.e1.
24. Ward AB. Long-term modification of spasticity. *J Rehabil Med.* 2003 May;(41 Suppl):60–5.
25. World Health Organization (WHO). International Classification of Functioning Disability and Health (ICF). 2001.
26. Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. 2nd ed. London: RCP; 2018.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cerebral palsy in adults. 2019. 1–65 p.
28. Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S, Amadeo R, et al. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020 Mar;27(3):445–53.
29. National Health Service in Scotland. Quality Improvement Scotland. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2010. 1–108 p.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin Guidel.
31. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86(19):1818–26.
32. Stein C, Fritsch CG, Robinson C, Sbruzzi G, Plentz RDM. Effects of Electrical Stimulation in Spastic Muscles After Stroke. *Stroke.* 2015 Aug;46(8):2197–205.
33. Santamato A, Micello MF, Panza F, Fortunato F, Picelli A, Smania N, et al. Adhesive taping vs. daily manual muscle stretching and splinting after botulinum toxin type A injection for wrist and fingers spastic overactivity in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015 Jan;29(1):50–8.
34. Lim SM, Yoo J, Lee E, Kim HJ, Shin S, Han G, et al. Acupuncture for Spasticity after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based*

35. Mills PB, Finlayson H, Sudol M, O'Connor R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin Rehabil.* 2016 Jun;30(6):537–48.
36. Wilkenfeld AJL. Review of electrical stimulation, botulinum toxin, and their combination for spastic drop foot. *J Rehabil Res Dev.* 2013;50(3):315.
37. Awosika OO, Matthews S, Staggs EJ, Boyne P, Song X, Rizik BA, et al. Backward locomotor treadmill training combined with transcutaneous spinal direct current stimulation in stroke: a randomized pilot feasibility and safety study. *Brain Commun.* 2020;2(1):fcaa045.
38. Sandler EB, Condon K, Field-Fote EC. Efficacy of Transcutaneous Spinal Stimulation versus Whole Body Vibration for Spasticity Reduction in Persons with Spinal Cord Injury. *J Clin Med.* 2021 Jul;10(15).
39. Liu Z, Dong S, Zhong S, Huang F, Zhang C, Zhou Y, et al. The effect of combined transcranial pulsed current stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on lower limb spasticity in children with spastic cerebral palsy: a randomized and controlled clinical study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):141.
40. Estes S, Zarkou A, Hope JM, Suri C, Field-Fote EC. Combined Transcutaneous Spinal Stimulation and Locomotor Training to Improve Walking Function and Reduce Spasticity in Subacute Spinal Cord Injury: A Randomized Study of Clinical Feasibility and Efficacy. *J Clin Med.* 2021 Mar;10(6).
41. Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil.* 1998 Oct;12(5):381–8.
42. Adrienne C, Manigandan C. Inpatient occupational therapists hand-splinting practice for clients with stroke: A cross-sectional survey from Ireland. *J Neurosci Rural Pract.* 2011 Jul;02(02):141–9.
43. Andringa A, van de Port I, Meijer J-W. Long-Term Use of a Static Hand-Wrist Orthosis in Chronic Stroke Patients: A Pilot Study. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:1–5.
44. Moseley AM, Hassett LM, Leung J, Clare JS, Herbert RD, Harvey LA. Serial casting versus positioning for the treatment of elbow contractures in adults with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2008 May;22(5):406–17.
45. Baricich A, Carda S, Bertoni M, Maderna L, Cisari C. A single-blinded, randomized pilot study of botulinum toxin type A combined with non-pharmacological treatment for spastic foot. *J Rehabil Med.* 2008;40(10):870–2.
46. Carda S, Molteni F. Taping versus electrical stimulation after botulinum toxin type A injection for wrist and finger spasticity. A case—control study. *Clin Rehabil.* 2005 Sep;19(6):621–6.
47. Preissner KS. The effects of serial casting on spasticity: a literature review. *Occup Ther Heal care.* 2002;14(2):99–106.
48. Westberry DE, Davids JR, Jacobs JM, Pugh LI, Tanner SL. Effectiveness of Serial Stretch Casting for Resistant or Recurrent Knee Flexion Contractures Following Hamstring Lengthening in Children With Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop.* 2006 Jan;26(1):109–14.
49. Glanzman AM, Kim H, Swaminathan K, Beck T. Efficacy of botulinum toxin A, serial casting, and combined treatment for spastic equinus: a retrospective analysis. *Dev Med Child*

Neurol. 2004 Dec;46(12):807–11.

50. Booth MY, Yates CC, Edgar TS, Bandy WD. Serial casting vs combined intervention with botulinum toxin A and serial casting in the treatment of spastic equinus in children. *Pediatr Phys Ther.* 2003;15(4):216–20.
51. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. In: Katalinic OM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
52. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan;2017(2).
53. Hugos CL, Bourdette D, Chen Y, Chen Z, Cameron M. A group-delivered self-management program reduces spasticity in people with multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 2017 Mar;3(1):205521731769999.
54. Lumsden DE, Crowe B, Basu A, Amin S, Devlin A, DeAlwis Y, et al. Pharmacological management of abnormal tone and movement in cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2019;104(8):775–80.
55. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H-P, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler.* 2016;22(11):1386–96.
56. Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *Cochrane database Syst Rev.* 2000;(2):CD001131.
57. Lindsay C, Kouzouna A, Simcox C, Pandyan AD. Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. *Cochrane database Syst Rev.* 2016 Oct;10:CD010362.
58. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology.* 2004 Oct;63(8):1357–63.
59. Wade DT, Hewer RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987 Feb;50(2):177–82.
60. D'Souza RS, Warner NS. Phenol Nerve Block. *StatPearls.* 2021.
61. Gündüz S, Kalyon TA, Dursun H, Möhür H, Bilgiç F. Peripheral nerve block with phenol to treat spasticity in spinal cord injured patients. *Paraplegia.* 1992 Nov;30(11):808–11.
62. Botte MJ, Abrams RA, Bodine-Fowler SC. Treatment of acquired muscle spasticity using phenol peripheral nerve blocks. *Orthopedics.* 1995 Feb;18(2):151–9.
63. Viel E, Pellas F, Ripart J, Pélissier J, Eledjam J-J. Peripheral neurolytic blocks and spasticity. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 Jun;24(6):667–72.
64. Garland DE, Lucie RS, Waters RL. Current uses of open phenol nerve block for adult acquired spasticity. *Clin Orthop Relat Res.* 1982 May;(165):217–22.
65. van Kuijk AA, Geurts ACH, Bevaart BJW, van Limbeek J. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med.* 2002 Mar;34(2):51–61.
66. Ferrari A. Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: a critical appraisal. *Funct Neurol.* 2018;33(1):7.
67. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural*

Transm. 2008;115(4):559–65.

68. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins* (Basel). 2019;11(9).
69. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2013 Feb;120(2):275–90.
70. Phadke CP, Balasubramanian CK, Holz A, Davidson C, Ismail F, Boulias C. Adverse Clinical Effects of Botulinum Toxin Intramuscular Injections for Spasticity. *Can J Neurol Sci*. 2016 Mar;43(2):298–310.
71. Hornik A, Gruener G, Jay WM. Adverse Reactions from Botulinum Toxin Administration. *Neuro-Ophthalmology*. 2010 Feb;34(1):6–13.
72. Bakheit AMO. The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. *Curr Drug Saf*. 2006 Aug;1(3):271–9.
73. Sławek J, Bogucki A, Bonikowski M, Car H, Dec-Ćwiek M, Druzd A, et al. Botulinum toxin type-A preparations are not the same medications - clinical studies (Part 2). *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55(2):141–57.
74. Rupp D, Nicholson G, Canty D, Wang J, Rh C, Le L, et al. Activity Compared to IncobotulinumtoxinA , In Vitro and In Vivo Assays.
75. Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: A review of the evidence. *Biol Targets Ther*. 2014;8:227–41.
76. Moore AP, Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. *Handbook of botulinum toxin*. In: Moore A, Naumann M, editors. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2003. p. 28–75.
77. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil*. 2007 Dec;29(23):1761–8.
78. Gracies JM, Hefter H, Simpson DP, Moore AP. *Handbook of botulinum toxin treatment*. In: Moore A, Naumann M, editors. *Handbook of botulinum toxin treatment*. 2nd ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2003. p. 219–71.
79. Pathak MS, Nguyen HT, Graham HK, Moore AP. Management of spasticity in adults: Practical application of botulinum toxin. In: *European Journal of Neurology*. *Eur J Neurol*; 2006. p. 42–50.
80. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2008 Apr;115(4):607–16.
81. Samizadeh S, De Boulle K. Botulinum neurotoxin formulations: overcoming the confusion. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018 May;11:273.
82. Li S, Francisco GE. The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Spasticity. In 2019. p. 127–46.

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento toxina botulínica tipo A, indicado para o tratamento da espasticidade.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora da atividade funcional (locomoção, atividades da vida diária);
- prevenção de contratura e deformidades nas articulações (juntas);
- diminuição da dor;
- facilitação no uso de órteses e na realização dos cuidados de higiene;
- diminuição da frequência e gravidade dos espasmos;
- redução do uso de medicamentos antiespásticos;
- redução do número de procedimentos de reabilitação.

Fui também claramente informado(a) a respeito das contraindicações, dos potenciais efeitos adversos e dos riscos a seguir:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;
- o principal efeito desagradável é dor no local de aplicação da injeção;
- os efeitos adversos são pouco frequentes. Estima-se que a cada 100 pacientes que recebem o medicamento, apenas três terão algum tipo de reação. Já foram relatados fraqueza, náusea, disfagia, coceira, dor de cabeça, alergias na pele, mal-estar geral, febre e dor no corpo.

Fui também informado(a) que este medicamento não tem por objetivo curar a doença que originou a espasticidade. Conforme a marca comercial utilizada, a dose da toxina botulínica pode ser ajustada, e devo procurar orientação do médico ou farmacêutico em caso de dúvida.



Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo, ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

| | | | |
|---|--|-------|-----|
| Local: | | Data: | |
| Nome do paciente: | | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | | |
| Nome do responsável legal: | | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | | |
| _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal | | | |
| Médico responsável: | | CRM: | UF: |
| _____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____ | | | |

1. Escopo e finalidade da diretriz

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Espasticidade contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão). O documento tem como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos das áreas de neurologia e fisioterapia, além de representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O processo de atualização do PCDT de espasticidade se iniciou com a reunião para delimitação do escopo de atualização do referido documento, realizada virtualmente com o uso de videoconferência, no dia 21 de junho de 2021. A dinâmica da reunião incluiu a discussão de cada seção do PCDT vigente (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 2/2017), bem como das condutas clínicas e das tecnologias que poderiam ser priorizadas para que fosse realizada revisão sistemática das evidências com ou sem formulação de recomendações – sendo norteadas por uma revisão prévia de diretrizes internacionais e revisões sistemáticas recentemente publicadas. Na reunião, foi definido que seria elaborada uma síntese de evidências sobre a toxina botulínica tipo A (TBA) para diferentes faixas etárias (pacientes adultos e crianças), por ser o medicamento preconizado no PCDT vigente, além de uma avaliação para incorporação do medicamento baclofeno.

Para o baclofeno, foi avaliada a possibilidade de incorporação do medicamento apenas por administração oral e para adultos, considerando a indisponibilidade da especialidade farmacêutica para administração intratecal no Brasil e o fato da indicação em bula da apresentação oral não

envolver crianças. No entanto, no presente documento são apresentados os resultados da revisão sistemática das evidências sobre o uso de baclofeno via oral tanto em adultos quanto crianças.

Foram estabelecidas três perguntas de pesquisa a serem respondidas: a) atualização da questão clínica sobre TBA em adultos; b) atualização da questão clínica sobre TBA em crianças; c) questão clínica sobre o uso de baclofeno via oral para adultos e crianças.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Espasticidade foi apresentada na 95ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em novembro de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) e Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). O PCDT foi aprovado para avaliação pelo Plenário da Conitec.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Revisão Sistemática e meta-análise do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)^{1,2}.

Foram conduzidas revisões sistemáticas sobre o uso de TBA e baclofeno via oral no tratamento da espasticidade. Dessa forma, foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés,

inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente do da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão (Quadro A).

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.

| Nível | Definição | Implicações |
|--------------------|---|--|
| Alto | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado. | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito. |
| Moderado | Há confiança moderada no efeito estimado. | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. |
| Baixo | A confiança no efeito é limitada. | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito. |
| Muito baixo | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta. |

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações do painel, recomendações de outras diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

QUESTÃO 1: A TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A (TBA) É EFICAZ E SEGURA PARA O TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM ADULTOS?

Recomendação: A toxina botulínica do tipo A (TBA) é recomendada para o tratamento da espasticidade em adultos (recomendação não graduada por já ser preconizado no PCDT de espasticidade publicado na Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº2/2017).

Diante dos resultados de uma busca exploratória por revisões sistemáticas que tenham avaliado a TBA no tratamento de espasticidade, optou-se por realizar nova revisão sistemática considerando que as disponíveis avaliavam somente membros inferiores ou superiores ou ainda que avaliavam apenas pacientes com determinada condição de base, como pós acidente vascular cerebral ou

esclerose múltipla, por exemplo.

Assim, a estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes adultos diagnosticados com espasticidade secundária a qualquer causa.

Intervenção: Toxina botulínica do tipo A.

Comparador: Placebo ou outras alternativas disponíveis no SUS.

Desfechos: Redução do escore da escala de Ashworth (EA), redução da dor associada à espasticidade, melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (utilizando escala validada) e frequência de eventos adversos.

Métodos e resultados da busca:

Foram realizadas buscas sistematizadas da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, EMBASE, LILACS (via BVS) para a identificação de estudos clínicos randomizados. A estratégia combinou a população relacionada à espasticidade (hipertonia muscular, paralisia cerebral, acidente vascular cerebral (AVC), lesões da medula espinhal) e a toxina botulínica. Foram também conduzidas buscas na literatura cinzenta (*Open Grey*) e buscas manuais nas listas de referências dos estudos relevantes, de acordo com o estabelecido na revisão original. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em 11/08/2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro B.

Quadro B. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o uso de toxina botulínica do tipo A no tratamento de espasticidade em adultos

| Bases de dados | Estratégia de busca |
|----------------------|---|
| MEDLINE (via Pubmed) | ((((((((("Muscle Hypertonia"[Mesh]) OR "Muscle Spasticity"[Mesh]OR (Spasticity, Muscle) OR (Spastic Clasp-Knife Spasticity) OR (Clasp Knife Spasticity) OR (Spasticity, Clasp-Knife) OR (spastic* or high tone))) OR ("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR (MS (Multiple Sclerosis)) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating)))))) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh] OR (CP (Cerebral Palsy)) OR (Cerebral Palsy, Dystonic-Rigid) OR (Cerebral Palsies, Dystonic-Rigid) OR (Cerebral Palsy, Dystonic Rigid) OR (Dystonic-Rigid Cerebral Palsies) OR (Dystonic-Rigid Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Mixed) OR (Mixed Cerebral Palsies) OR (Mixed Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Monoplegic, Infantile) OR (Monoplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Monoplegic) OR (Cerebral Palsy, Quadriplegic, Infantile) OR (Quadriplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Quadriplegic) OR (Cerebral Palsy, Rolandic Type) OR (Rolandic Type Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Congenital) OR (Congenital Cerebral Palsy) OR (Little Disease) OR (Little's Disease) OR ([Cerebral Palsy) OR (Diplegias, Spastic) OR (Spastic Diplegias) OR (Diplegia, Spastic) OR (Monoplegic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsies, Monoplegic) OR |

| | |
|--------|--|
| | <p>(Cerebral Palsy, Monoplegic) OR (Monoplegic Cerebral Palsies) OR (Cerebral Palsy, Athetoid) OR (Athetoid Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsies, Athetoid) OR (Cerebral Palsy, Dyskinetic) OR (Cerebral Palsies, Dyskinetic) OR (Dyskinetic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Atonic) OR (Atonic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Hypotonic) OR (Hypotonic Cerebral Palsies) OR (Hypotonic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Diplegic, Infantile) OR (Diplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Diplegic) OR (Cerebral Palsy, Spastic) OR (Spastic Cerebral Palsies) OR (Spastic Cerebral Palsy)))) OR (("Stroke"[Mesh] OR (Strokes) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (CVA (Cerebrovascular Accident)) OR (CVAs (Cerebrovascular Accident)) OR (Cerebrovascular Apoplexy) OR (Apoplexy, Cerebrovascular) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Brain Vascular Accident) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Vascular Accidents, Brain) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Stroke, Cerebrovascular) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Apoplexy) OR (Cerebral Stroke) OR (Cerebral Strokes) OR (Stroke, Cerebral) OR (Strokes, Cerebral) OR (Stroke, Acute) OR (Acute Stroke) OR (Acute Strokes) OR (Strokes, Acute) OR (Cerebrovascular Accident, Acute) OR (Acute Cerebrovascular Accident) OR (Acute Cerebrovascular Accidents) OR (Cerebrovascular Accidents, Acute)))) OR (((("Spinal Cord Injuries"[Mesh] OR (Spinal Cord Trauma) OR (Cord Trauma, Spinal) OR (Cord Traumas, Spinal) OR (Spinal Cord Traumas) OR (Trauma, Spinal Cord) OR (Traumas, Spinal Cord) OR (Myelopathy, Traumatic) OR (Myelopathies, Traumatic) OR (Traumatic Myelopathies) OR (Traumatic Myelopathy) OR (Injuries, Spinal Cord) OR (Cord Injuries, Spinal) OR (Cord Injury, Spinal) OR (Injury, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Injury) OR (Spinal Cord Transection) OR (Cord Transection, Spinal) OR (Cord Transections, Spinal) OR (Spinal Cord Transections) OR (Transection, Spinal Cord) OR (Transections, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Laceration) OR (Cord Laceration, Spinal) OR (Cord Lacerations, Spinal) OR (Laceration, Spinal Cord) OR (Lacerations, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Lacerations) OR (Post-Traumatic Myelopathy) OR (Myelopathies, Post-Traumatic) OR (Myelopathy, Post-Traumatic) OR (Post Traumatic Myelopathy) OR (Post-Traumatic Myelopathies) OR (Spinal Cord Contusion) OR (Contusion, Spinal Cord) OR (Contusions, Spinal Cord) OR (Cord Contusion, Spinal) OR (Cord Contusions, Spinal) OR (Spinal Cord Contusions)))) OR (("Brain Injuries, Traumatic"[Mesh] OR (Brain Injury, Traumatic) OR (Traumatic Brain Injuries) OR (Trauma, Brain) OR (Brain Trauma) OR (Brain Traumas) OR (Traumas, Brain) OR (TBI (Traumatic Brain Injury)) OR (Encephalopathy, Traumatic) OR (Encephalopathies, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathies) OR (Injury, Brain, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathy) OR (TBIs (Traumatic Brain Injuries)) OR (TBI (Traumatic Brain Injuries)) OR (Traumatic Brain Injury) OR (Apoplexy)))) AND ("Botulinum Toxins"[Mesh] OR (Toxins, Botulinum) OR (Botulinum Neurotoxins) OR (Neurotoxins, Botulinum) OR (Botulinum Toxin) OR (Toxin, Botulinum) OR (Clostridium botulinum Toxins) OR (Toxins, Clostridium botulinum) OR (Botulinum Neurotoxin) OR (Neurotoxin, Botulinum) OR (Botulin)) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))</p> |
| EMBASE | <p>('spasticity'/exp OR 'muscle hypertonia'/exp OR 'muscle rigidity'/exp OR 'clasp knife' OR 'muscle spasticity' OR 'multiple sclerosis'/exp OR 'cerebral palsy'/exp OR 'cerebrovascular accident'/mj OR 'spinal cord disease'/mj OR 'traumatic brain injury'/exp) AND ('botulinum toxin a'/exp OR 'btxa' OR 'bont a' OR 'bont a ds' OR 'bont serotype a' OR 'clostridium botulinum neurotoxin a' OR 'clostridium botulinum neurotoxin type a' OR 'clostridium botulinum type a neurotoxin' OR 'abobotulinum toxin a' OR 'abobotulinumtoxin a' OR 'abobotulinumtoxina' OR 'agn 151607' OR 'agn151607' OR 'azzalure' OR 'bocouture' OR 'botox' OR 'botox (100 u) injection' OR 'botox (oculium)' OR 'botox 100e' OR 'botox a' OR 'botox cosmetic' OR 'botulin a' OR 'botulin toxin a' OR 'botulinum a toxin' OR 'botulinum a exotoxin' OR 'botulinum a toxin' OR 'botulinum neurotoxin a' OR 'botulinum neurotoxin type a' OR 'botulinum toxin a' OR 'botulinum toxin type a' OR 'botulinum toxins, type a' OR 'clostridium botulinum a toxin' OR 'clostridium botulinum endotoxin' OR 'clostridium botulinum toxin type a' OR 'daxibotulinum toxin a' OR 'daxibotulinumtoxin a' OR 'daxibotulinumtoxina' OR 'dwp 450' OR 'dwp450' OR 'dyslors' OR 'dysport' OR 'evabotulinum toxin a' OR 'evabotulinumtoxin a' OR 'evabotulinumtoxina' OR 'evosyal' OR 'gemibotulinum toxin a' OR 'gemibotulinumtoxin a' OR 'gemibotulinumtoxina' OR 'incobotulinum toxin a' OR 'incobotulinumtoxin a' OR 'incobotulinumtoxina' OR 'jeuveau' OR 'letibotulinum toxin a' OR 'letibotulinumtoxin a' OR 'letibotulinumtoxina' OR 'meditoxin' OR 'mt 10109' OR 'mt10109' OR 'nabota' OR 'nivobotulinum toxin a' OR 'nivobotulinumtoxin a' OR</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>'nivobotulinumtoxina' OR 'nt 201' OR 'nt201' OR 'nuceiva' OR 'oculinum' OR 'onabotulinum toxin a' OR 'onabotulinumtoxin a' OR 'onabotulinumtoxina' OR 'onaclostox' OR 'pm 12759' OR 'pm12759' OR 'prabotulinum toxin a' OR 'prabotulinumtoxin a' OR 'prabotulinumtoxin a xvfs' OR 'prabotulinumtoxina' OR 'prabotulinumtoxina xvfs' OR 'prabotulinumtoxina-xvfs' OR 'prosigne' OR 'purtox' OR 'qm 1114' OR 'qm1114' OR 'relabotulinum toxin a' OR 'relabotulinumtoxin a' OR 'relabotulinumtoxina' OR 'reloxin' OR 'rtt 150' OR 'rtt150' OR 'vistabel' OR 'vistabex' OR 'xeomeen' OR 'xeomin') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled') AND 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled trial, randomized'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomized':ab,ti OR 'placebo':ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trial (topic)' OR 'randomly':ab,ti OR 'trial':ti AND 'human'/de AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> |
| Cochrane Library | <p>#1 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees #2 (botulinum or botulinum) and (toxin or toxins) #3 botulin* #4 Botox #5 Dysport #6 Prosigne #7 Xeomin #8 OnabotulinumtoxinA #9 AbobotulinumtoxinA #10 IncobotulinumtoxinA #11 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10) #12 'Muscle Hypertonia' #13 MeSH descriptor: [Muscle Hypertonia] explode all trees #14 MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees #15 'Muscle Spasticity' #16 spastic* #17 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees #18 Multiple Sclerosis #19 MeSH descriptor: [Cerebral Palsy] explode all trees #20 Cerebral Pals* #21 Spastic Diplegia* #22 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees #23 stroke #24 Cerebrovascular Accident #25 MeSH descriptor: [Spinal Cord Injuries] explode all trees #26 'Spinal Cord Injury' #27 'Spinal Cord Laceration' #28 MeSH descriptor: [Brain Injuries] explode all trees #29 'Brain Injur*' #30 'Brain Trauma' #31 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 #32 #11 AND #31</p> |
| <p>LILACS (via BVS) LILACS (103) IBECs (72) BINACIS (9) BRISA/RedTESA (4) Sec. Munic. Saúde SP (2) Coleciona SUS (2) BBO - Odontologia (1) BIGG - guias GRADE (1) Index Psicologia - Periódicos (1) SOF - Segunda opinião</p> | <p>Mh:"Espasticidade Muscular" OR (Espasticidade Muscular) OR (Muscle Spasticity) OR (Espasicidad Muscular) OR (Espasticidade) OR (Espasticidade em Canivete) OR Mh:"Hipertonia Muscular" OR (Hipertonia Muscular) OR (Muscle Hypertonia) OR (Hipertonía Muscular) OR (Hipermiotonia) OR (Hipertonicidade Muscular) OR Mh:"Paralisia Cerebral" OR (Paralisia Cerebral) OR (Cerebral Palsy) OR (Parálisis Cerebral) OR (Spastic Diplegia) OR (Diplegia Espastica) OR Mh:" Acidente Vascular Cerebral" OR (Acidente Vascular Cerebral) OR (AVC) OR (Stroke) OR (Accidente Cerebrovascular) OR Mh:" Traumatismos da Medula Espinal" OR (Traumatismos da Medula Espinal) OR (Spinal Cord Injuries) OR (Traumatismos de la Médula Espinal) OR (Lesões da Medula Espinhal) OR Mh:" Lesões Encefálicas" OR (Lesões Encefálicas) OR (Brain Injuries) OR (Lesiones Encefálicas) OR (Lesão Cerebral) AND Mh:"Toxinas Botulínicas Tipo A" OR (Toxinas Botulínicas Tipo A) OR (Botulinum Toxins, Type A) OR (Toxinas Botulínicas Tipo A) OR (Botox) OR (Meditoxin) OR (Neuronox) OR (Neurotoxina Botulínica Tipo A) OR</p> |

| | |
|---------------|--|
| formativa (1) | (Oculinum) OR (Onabotulinumtoxina A) OR (OnabotulinumtoxinaA) OR (Toxina Botulínica A) OR (Toxina Botulínica Tipo A) OR (Toxina de Clostridium botulinum Tipo A) OR (Vistabel) OR (Vistabex) |
| Open Grey | spasticity AND (Botulinum Toxin OR Botox) muscular hypertonia AND (Botulinum Toxin OR Botox) - stroke AND (Botulinum Toxin OR Botox) palsy AND (Botulinum Toxin OR Botox) |

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se estudos clínicos randomizados (ECR) que avaliassem a TBA para o tratamento da espasticidade. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tipos de participantes: pacientes adultos com diagnóstico de espasticidade por qualquer causa
- (b) Tipo de intervenção: TBA em qualquer dose.
- (c) Tipos de estudos: foram considerados os ensaios clínicos randomizados comparando a TBA a placebo ou outras alternativas disponíveis no SUS.
- (d) Desfechos: redução do escore da escala de Ashworth (EA), redução da dor associada à espasticidade, melhora da qualidade de vida relacionada à saúde utilizando escala validada e frequência de eventos adversos.
- (e) Idioma: foram mantidos apenas os textos publicados em inglês, português ou espanhol.

Para todos os ECR incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado, sendo empregada a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0), tanto a versão para ECR paralelos, quanto para ECR cruzados¹. Para a avaliação do grau de certeza das evidências foi utilizada a abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)².

Resultados da busca

Inicialmente, foram identificadas 2.825 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n= 726) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 107 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo (Figura 1). Foram incluídas 43 publicações referentes a 41 ECR. Foi realizada busca manual na lista de referências de revisões sistemáticas recentemente publicadas, incluindo quatro estudos. A lista de estudos excluídos e a razão para exclusão é apresentada no Quadro C.

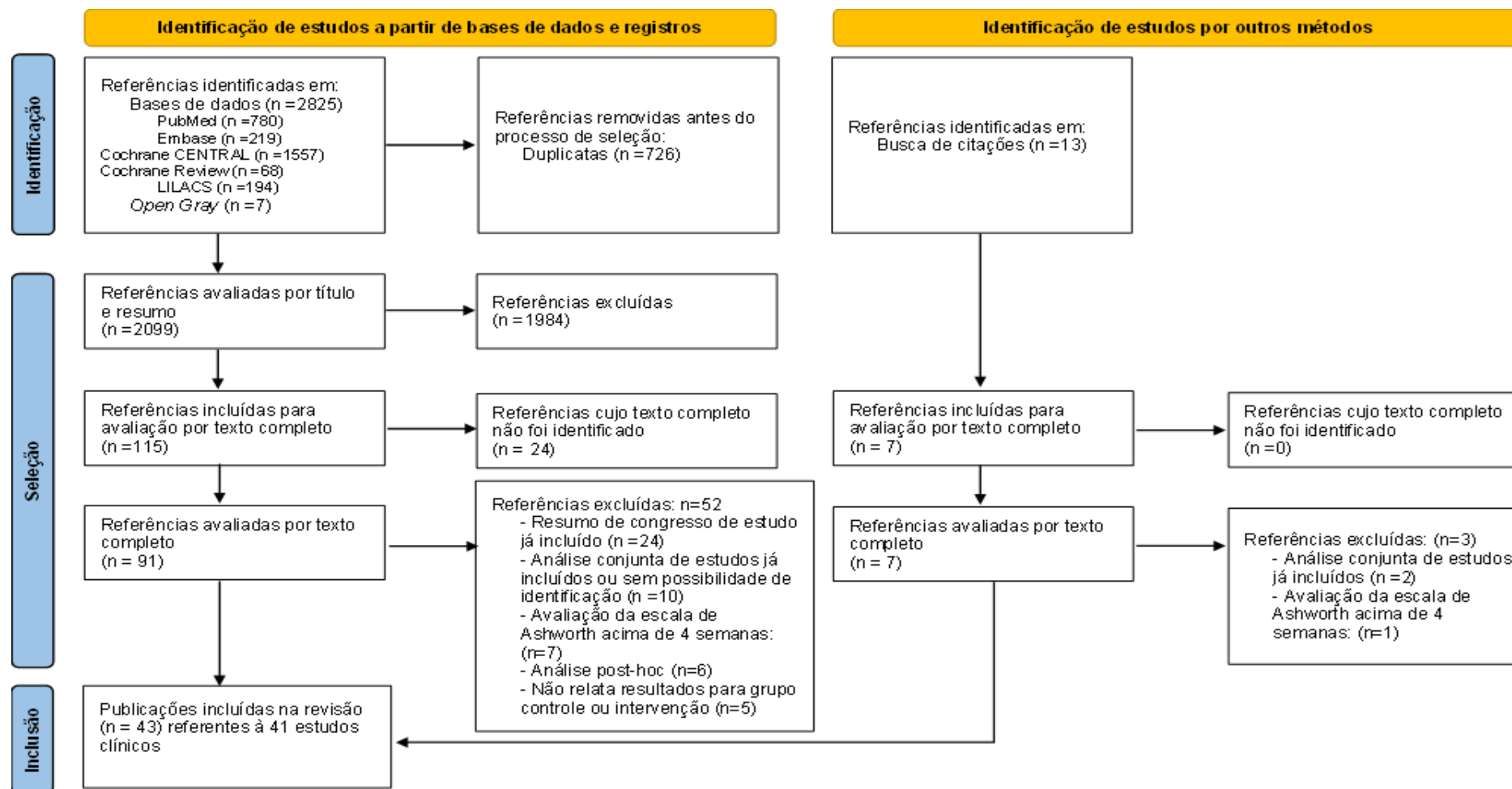


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre toxina botulínica no tipo A (TBA) para o tratamento da espasticidade

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



Quadro C. Lista de referências excluídas na fase de elegibilidade por leitura de texto completo dos estudos clínicos – sínteses sobre toxina botulínica do tipo A em adultos

| Resumo de congresso de um estudo já incluído (sem acréscimo de informação) |
|---|
| Rosales, R., Kong, K. H., Kumthornthip, W., Mazlan, M., Abdul Latif, L., De Los Santos, M. M. D., Chotiyarnwong, C., Tanvijit, P., Nuez, O., Maisonobe, P., Goh, K. J., & Balcaitiene, J. (2018). Safety of early use abobotulinumtoxina (DYSPORE) in adults with post-stroke spasticity: Results from the ontime and abcdes studies. <i>European Stroke Journal</i> , 3(1), 53–54. |
| Rosales, R., Goh, K. J., Kumthornthip, W., Mazlan, M., Abdul Latif, L., DeLos Santos, M. M., Chotiyarnwong, C., Tanvijit, P., Balcaitiene, J., Maisonobe, P., & Kong, K.-H. (2017). Effect of early abobotulinumtoxinA use after stroke on the time to reach reinjection criteria: Asymptomatic versus symptomatic patients. <i>Movement Disorders</i> , 32, 759–760. |
| Rosales, R. L., Kong, K. H., Kumthornthip, W., Mazlan, M., Abdul Latif, L., De Los Santos, M. M. D., Chotiyarnwong, C., Tanvijit, P., Nuez, O., Balcaitiene, J., Maisonobe, P., & Goh, K. J. (2017). Early use of abobotulinumtoxina in adults with post-stroke spasticity improves muscle tone and increases time to reinjection: Results from ontime and abcde s studies. <i>European Stroke Journal</i> , 2(1), 32 |
| Kaji, R., & Kimura, A. (2013). Botulinum toxin type A in post-stroke spasticity: Clinical trials with functional measures. <i>Toxicon</i> , 68, 79–80. |
| Kanovsky, P., Platz, T., Comes, G., Grafe, S., & Sassin, I. (2009). NT201 botulinum neurotoxin free from complexing proteins (Xeomin) provided sustained efficacy and was safe in spasticity: 89 weeks long-term data. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 285, S75–S76. |
| Hughes, A., Baguley, I., De Graaff, S., Davies, L., McCrory, P., Sandanam, J., & Katrak, P. (2008). Botulinum toxin (Dysport) in upper limb spasticity following stroke - a placebo-controlled study. <i>Journal of Clinical Neuroscience</i> , 15, 355–356. |
| Stoquart, G., Boyer, F. C., Hedera, P., Brashear, A., Esquenazi, A., Grandoulier, A.-S., Vilain, C., Picaut, P., & Gracies, J.-M. (2018). Efficacy of abobotulinumtoxinA for the treatment of hemiparetic adult patients with lower limb spasticity previously treated with botulinum toxins. <i>Toxicon</i> , 156, S108–S108. |
| Rosales, R. L., Goh, K. J., Kumthornthip, W., Mazlan, M., Latif, L. A., De Los Santos, M. M. D., Chotiyarnwong, C., Tanvijit, P., Balcaitiene, J., Maisonobe, P., & Kong, K. H. (2018). Effect of early use of abobotulinumtoxina on time to post-stroke spasticity progression: Results of the ontime pilot study. <i>Neurorehabilitation and Neural Repair</i> , 32(4), 319–320. |
| Rosales, R. L., Goh, K. J., Kumthornthip, W., Mazlan, M., Abdul Latif, L., De Los Santos, M. M. D., Chotiyarnwong, C., Tanvijit, P., Balcaitiene, J., Maisonobe, P., & Kong, K. H. (2017). Effect of early use of abobotulinumtoxina on time to post-stroke spasticity progression: Results of the ontime pilot study. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 381, 151–152. |
| Goh, K. J., Kong, K. H., Kumthornthip, W., Mazlan, M., Latif, L. A., De Los Santos, M. M. D., Chotiyarnwong, C., Tanvijit, P., Nuez, O., Balcaitiene, J., Maisonobe, P., & Rosales, R. L. (2017). Effect of early use of abobotulinumtoxina after stroke on muscle tone and spasticity progression: Results of a pilot study. <i>European Stroke Journal</i> , 2(1), 173. |
| Patel, A., Marciniak, C., Munin, M. C., Hanschmann, A., Hiersemenzel, R., & Elovic, E. P. (2016). Randomized, placebo-controlled, phase III study of incobotulinumtoxinA for upper-limb post-stroke spasticity. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i> , 97(10), e10–e11. |
| Patel, A. T., Ward, A. B., Geis, C., Liu, C., Jost, W. H., & Dimitrova, R. (2016). Impact of early intervention with onabotulinumtoxinA treatment in adult patients with post-stroke lower limb spasticity. <i>PM and R</i> , 8(9), S279–S279. |
| Wissel, J., Ganapathy, V., Ma, Y., Ward, A., Borg, J., Ertzgaard, P., Fulford-Smith, A., & Gillard, P. (2014). OnabotulinumtoxinA improves spasticity related pain in post-stroke patients: Findings from a randomized controlled trial. <i>Annals of Physical and Rehabilitation Medicine</i> , 57, e44–e44. |
| Shaw, L., Barnes, M., Ford, G., Graham, L., Price, C., Rodgers, H., Shackley, P., Steen, N., & Van Wijck, F. (2009). Final results: from the BoTULS trial: A randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of treating post stroke upper limb spasticity with botulinum toxin. <i>International Journal of Stroke</i> , 4, 10. |
| Shaw, L. C., Price, C., Van Wijck, F., Barnes, M., Graham, L., Ford, G. A., Shackley, P., Steen, I. N., & Rodgers, H. (2009). Botuls: A multi-centre randomised controlled trial to evaluate the clinical effect of Treating upper limb spasticity due to stroke with Botulinum toxin type a. <i>Cerebrovascular Diseases</i> , 27, 42. |
| Lam, K., Lau, K. K., So, K. K., Tam, C. K., Wu, Y. M., Cheung, G., Liang, K. S., Yeung, K. M., Lam, K. Y., Yui, S., & Leung, C. (2016). Use of botulinum toxin to improve upper limb spasticity and decrease subsequent carer burden in long-term care residents: a randomised controlled study. <i>Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi</i> , 22, S43-5 |
| Gracies, J.-M., Brashear, A., Mc Allister, P., Walker, H. W., Marciniak, C. M., Gul, F., Edgley, S. R., & Picaut, P. (2014). Randomized, double-blind placebo-controlled phase iii study of dysport, abobotulinumtoxina, in the treatment of adults with upper limb spasticity. <i>PM and R</i> , 6(9), S327–S327 |
| Gracies, J. M., Brashear, A., Jech, R., & Picaut, P. (2014). Efficacy and safety of abobotulinumtoxina (dysport) in the treatment of adults with upper limb spasticity: randomized double-blind placebo-controlled phase III study. <i>PM and R</i> , 6(8), S85–S85. |

| |
|--|
| <p>Gracies, J.-M., Lejeune, T., Boyer, F. C., Serdar, K., Marque, P., & sanyi, A. (2015). AbobotulinumtoxinA (Dysport) in the treatment of adults with upper limb spasticity in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Toxicon</i>, 93, S30–S30</p> |
| <p>Wein, T., Dimitrova, R., Esquenazi, A., Jost, W. H., Ward, A., & Pan, G. (2015). OnabotulinumtoxinA treatment in adult patients with post-stroke lower limb spasticity: results from a double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. <i>International Journal of Stroke</i>. Conference: 2015 Canadian Stroke Conference. Toronto, ON Canada.</p> |
| <p>Esquenazi, A., Wein, T., Jost, W. H., Ward, A. B., & Kwan, T. (2015). OnabotulinumtoxinA treatment in adult patients with post-stroke lower limb spasticity: results from a double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. <i>PM and R</i>, 7(9), S98–S99</p> |
| <p>Patel, A. T., Ward, A. B., Geis, C., Jost, W. H., Liu, C., & Dimitrova, R. (2020). Impact of early intervention with onabotulinumtoxinA treatment in adult patients with post-stroke lower limb spasticity: results from the double-blind, placebo-controlled, phase 3 REFLEX study. <i>Journal of Neural Transmission</i>.</p> |
| <p>Wein, T., Esquenazi, A., Jost, W. H., Ward, A., Kwan, T., Pan, G., & Dimitrova, R. (2016). OnabotulinumtoxinA treatment in post-stroke lower limb spasticity: long-term results from a phase 3 study. <i>Stroke</i>. Conference: American Heart Association/American Stroke Association 2016 International Stroke Conference and State-of-the-Science Stroke Nursing Symposium Los Angeles, CA United States. Conference Start: 20160216 Conference End: 20160219. Conferenc, 47.</p> |
| <p>Wein, T. H., Esquenazi, A., Ward, A. B., Geis, C., Liu, C., Dimitrova, R., Wein, T. H., Ward, A. B., Liu, C., Dimitrova, R., Esquenazi, A., Ward, A. B., Geis, C., Liu, C., & Dimitrova, R. (2016). Muscle selection patterns for injection of onabotulinumtoxinA in adult patients with post-stroke lower-limb spasticity influence outcome: Results from a double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial. <i>Movement Disorders</i>, 31(9), S306–S306</p> |
| <p>Análise conjunta de estudos já incluídos na nossa revisão sistemática</p> |
| <p>Kaňovský, P., Elovic, E. P., Munin, M. C., Hanschmann, A., Pulte, I., Althaus, M., Hiersemenzel, R., & Marciniak, C. (2021). Sustained efficacy of incobotulinumtoxinA repeated injections for upper-limb post-stroke spasticity: A post hoc analysis. <i>Journal of Rehabilitation Medicine</i>, 53(1), jrm00138–jrm00138.</p> |
| <p>Turkel, C. C., Bowen, B., Liu, J., & Brin, M. F. (2006). Pooled analysis of the safety of botulinum toxin type A in the treatment of poststroke spasticity. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>, 87(6), 786–792.</p> |
| <p>Wein, T., Ward, A. B., Esquenazi, A., Chapman, M. A., Shi, G., James, L., Thompson, C., & Dimitrova, R. (2014). Effect of onabotulinumtoxinA on patient-related outcomes for lower limb spasticity. <i>Annals of Physical and Rehabilitation Medicine</i>, 57, e46–e46.</p> |
| <p>Kaňovský, P., Elovic, E. P., Munin, M. C., Hanschmann, A., Pulte, I., Althaus, M., Hiersemenzel, R., & Marciniak, C. (2018). Sustained efficacy of incobotulinumtoxinA in upper-limb poststroke spasticity: Pooled analysis of 2 phase 3 trials. <i>Toxicon</i>, 156, S57–S57.</p> |
| <p>Marciniak, C., Kanovsky, P., Munin, M. C., Althaus, M., Hanschmann, A., Pulte, I., & Hiersemenzel, R. (2017). IncobotulinumtoxinA sustainably improves upper limb spasticity-pooled analysis of two phase 3 trials. <i>PM and R</i>, 9(9), S159–S160</p> |
| <p>Shaw, L., Rodgers, H., Price, C., van Wijck, F., Shackley, P., Steen, N., Barnes, M., Ford, G., & Graham, L. (2010). 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. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i>, 14(26), 1–113, iii–iv.</p> |
| <p>Esquenazi (2020). Duration of Symptom Relief Between Injections for AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in Spastic Paresis and Cervical Dystonia: Comparison of Evidence From Clinical Studies "Front Neurol. 2020 Sep 25;11:576117.</p> |
| <p>Rodgers H, Shaw L, Price C, et al. BoTULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. <i>Health Technol Assess</i> 2010; 14: 1–141.</p> |
| <p>Resumo de congresso de análise conjunta de dados sem a possibilidade de identificação do estudo</p> |
| <p>James, L. M., Shi, G., Demos, G., Dimitrova, R., & Earl, N. (2013). OnabotulinumtoxinA in lower limb spasticity: safety results from a pooled analysis. <i>PM and R</i>, 5(9), S253–S253. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01024751/full</p> |
| <p>James, L., Dimitrova, R., Shi, G., Asare, C., & Thompson, C. (2014). Safety profile of repeat onabotulinumtoxinA doses of 400u for the treatment of upper limb spasticity. <i>PM and R</i>, 6(9), S303–S303.</p> |
| <p>Avaliação da escala de Ashworth acima de 4 semanas</p> |
| <p>Gordon, M. F., Brashear, A., Elovic, E., Kasscieh, D., Marciniak, C., Liu, J., & Turkel, C. (2004). Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. <i>Neurology</i>, 63(10), 1971–1973.</p> |
| <p>Meythaler, J. M., Vogtle, L., & Brunner, R. C. (2009). A preliminary assessment of the benefits of the addition of botulinum toxin a to a conventional therapy program on the function of people with longstanding stroke. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>, 90(9), 1453–1461.</p> |
| <p>Prazeres, A., Lira, M., Aguiar, P., Monteiro, L., Vilasbôas, Í., & Melo, A. (2018). Efficacy of physical therapy associated with botulinum toxin type A on functional performance in post-stroke spasticity: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. <i>Neurology International</i>, 10(2), 7385.</p> |
| <p>Basumatary, L. (2018). Evaluation of Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type-A (BTX-A) for Chronic Focal Post-Stroke Upper Limb Spasticity in Indian Stroke Patients. <i>Movement Disorders</i>, 33, S502–S502.</p> |

| |
|---|
| Bhakta, B. B., Cozens, J. A., Chamberlain, M. A., & Bamford, J. M. (2000). Randomized double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin treatment on the disabling effects of severe arm spasticity in stroke. <i>Clinical Rehabilitation</i> , 14, 213. |
| Tao W, Yan D, Li JH, Shi ZH. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. <i>Phys Ther Sci</i> . 2015;27(3):759–762. |
| Smith, S. J., Ellis, E., White, S., & Moore, A. P. (2000). A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. <i>Clinical Rehabilitation</i> , 14(1), 5–13. |
| Análise post-hoc de estudo já incluído com desfechos ou população que não são de interesse |
| Gracies, J.-M., Jech, R., Valkovic, P., Marque, P., Vecchio, M., Denes, Z., Vilain, C., Delafont, B., & Picaut, P. (2021). When can maximal efficacy occur with repeat botulinum toxin injection in upper limb spastic paresis? <i>Brain Communications</i> , 3(1), fcaa201–fcaa201. |
| Esquenazi, A., Wein, T. H., Ward, A. B., Geis, C., Liu, C., & Dimitrova, R. (2019). Optimal Muscle Selection for OnabotulinumtoxinA Injections in Poststroke Lower-Limb Spasticity: A Randomized Trial. <i>American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation</i> , 98(5), 360–368. |
| Marciniak, C., McAllister, P., Walker, H., Brashear, A., Edgley, S., Deltombe, T., Khatkova, S., Banach, M., Gul, F., Vilain, C., Picaut, P., Grandoulier, A.-S., & Gracies, J.-M. (2017). Efficacy and Safety of AbobotulinumtoxinA (Dysport) for the Treatment of Hemiparesis in Adults With Upper Limb Spasticity Previously Treated With Botulinum Toxin: Subanalysis From a Phase 3 Randomized Controlled Trial. <i>PM & R : The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation</i> , 9(12), 1181–1190. |
| O’Dell, M. W., Brashear, A., Jech, R., Lejeune, T., Marque, P., Bensmail, D., Ayyoub, Z., Simpson, D. M., Volteau, M., Vilain, C., Picaut, P., & Gracies, J. M. (2018). Dose-Dependent Effects of AbobotulinumtoxinA (Dysport) on Spasticity and Active Movements in Adults With Upper Limb Spasticity: Secondary Analysis of a Phase 3 Study. <i>PM & R : The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation</i> , 10(1), 1–10. |
| Marciniak, C. M., Brashear, A., McAllister, P., Rubin, B., Hedera, P., Isaacson, S., Picaut, P., & Gracies, J.-M. (2015). Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adult hemiparetic patients with upper limb spasticity previously treated with botulinum toxins. <i>PM and R. (Var.Pagings)</i> , 7(9), S100–S101. |
| Marciniak, C., Brashear, A., McAllister, P., Rubin, B., Hedera, P., & Isaacson, S. (2017). Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA (dysport) in adult hemiparetic patients with upper limb spasticity previously treated with botulinum toxins. <i>Neurorehabilitation and Neural Repair</i> , 31(2), NP13–NP13 |
| Não relata os resultados para o grupo controle ou intervenção |
| Kanovsky, P., Pulte, I., Grafe, S., & Barnes, M. (2013). Significant and sustained efficacy of incobotulinumtoxinA in upper limb spasticity. <i>Toxicon.</i> , 68, 115–116. |
| Yoo, S. D., Kim, D. W., & Jeong, Y. S. (2010). The efficacy of chemodenervation using botulinum toxin in post stroke spasticity: ultrasonography guidance application. <i>International Journal of Stroke</i> , 5, 309. |
| Gracies, J.-M., Esquenazi, A., Brashear, A., Edgley, S. R., O’Dell, M., Hedera, P., Rubin, B. S., & Picaut, P. (2016). Efficacy and safety of repeated abobotulinumtoxinA injections in adults with lower limb spasticity. <i>PM and R</i> , 8(9), S254–S254. |
| Burbaud, P., Wiart, L., Dubos, J. L., Gaujard, E., Debelleix, X., Joseph, P. A., Mazaux, J. M., Bioulac, B., Barat, M., & Lagueny, A. (1996). A randomised, double blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 61(3), 265–269. |
| Jacobson, D., Lowing, K., Kullander, K., Rydhberner, B.-M., Ljung, M., & Tedroff, K. (2019). Botulinum toxin-a for chronic pain in spastic cerebral palsy: a randomized placebo-controlled double-blinded trial. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 61, 34–34 |

Análise e apresentação dos resultados

Foram avaliadas 43 publicações de 41 estudos diferentes, sendo 25 deles referentes à avaliação de membros superiores^{4–29}, 13 de membros inferiores^{30–43} e 3 de ambos os membros^{44–46}. Nos estudos, foram avaliadas quatro TBAs, todas elas disponíveis no Brasil: Botox® (Allergan), Dysport® (Ipsen), Xeomin® (Merz Pharmaceuticals) e Prosigne® (Cristália). A maior parte dos estudos envolveu apenas pacientes adultos com espasticidade secundária a AVC^{4–8,10–13,15–18,21,22,24–27,29,31,33,35,40,41,43,46,47}. Outras condições encontradas foram traumatismo craniano, lesão da medula espinhal, paraplegia espástica hereditária, hipóxia cerebral difusa, tumor e esclerose múltipla. No

Quadro D, estão descritas as principais características dos estudos clínicos incluídos divididos por membros avaliados.

Quadro D. Características dos estudos clínicos avaliando toxina botulínica do tipo A (TBA) no tratamento da espasticidade em adultos

| Autor, ano (registro do estudo) | Número de pacientes randomizados | Condição primária | Toxina avaliada / Nome comercial | Desfechos de interesse avaliados |
|--|--|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Membros superiores | | | | |
| Masakado, 2020 (J-PURE; JapicCTI Number: CTI-153029) ¹² | TBA 400 U: 44; Placebo alta dose: 22 TBA 250 U: 23; Placebo baixa dose: 11 | AVC | IncobotulinumtoxinA / Xeomin | - redução do escore EA |
| Rosales, 2018; ONTIME ; NCT02321436 ¹⁵ | TBA: 28 Placebo: 14 | AVC | AbobotulinumtoxinA / Dysport | - redução do escore EA - eventos adversos |
| Elovic, 2016; Elovic, 2014 (Estudo PURE / NCT01392300 / EudraCT 2010-023043-15) ^{26,27} | Avaliação de segurança: 317 (TBA: 210; Placebo: 107) Análise completa: 259 (TBA: 171; Placebo: 88) | AVC | IncobotulinumtoxinA / Xeomin | - redução do escore EA - evento adverso |
| Gracies, 2015 (NCT01313299) ²⁸ | Intention-to-treat: 238 (TBA 500 U: 80; TBA 1000 U: 79; Placebo:79) Segurança: 243 (TBA 500 U: 81; TBA 1000 U: 81; Placebo: 81) | AVC e traumatismo craniano | AbobotulinumtoxinA / Dysport | - redução do escore EA - qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D) - eventos adversos |
| O'Dell, 2015 ¹⁴ | TBA 500U ou 1000U: 14 Placebo: 9 | Traumatismo craniano | AbobotulinumtoxinA / Dysport | - redução do escore EA |
| Marciniak, 2012 (NCT00661089) ¹⁰ | TBA: 10; placebo: 11 | AVC | OnabotulinumtoxinA / Botox | - redução do escore EA - dor |
| Wolf, 2012 (IIT-000121) ²¹ | TBA 100 U: 12; Placebo: 13; | AVC | OnabotulinumtoxinA / Botox | - qualidade de vida (SIS) |
| Rosales, 2012 (NCT00234546) ¹⁷ | TBA: 80; Placebo: 83 | AVC | AbobotulinumtoxinA / Dysport | - redução do escore EA - dor - eventos adversos |
| Lam, 2012 ⁹ | TBA: 30; Placebo: 25 | Não relatado | AbobotulinumtoxinA / Dysport | - redução do escore EA - dor |
| Kaji, 2010 (NCT00460564) ⁶ | TBA baixa dose (120U):21; Placebo baixa dose: 11 TBA alta dose (200): 51; Placebo alta dose:26 | AVC | OnabotulinumtoxinA / Botox | - redução do escore EA - eventos adversos |
| Kanovský, 2009 (NCT00465738) ⁷ | TBA:73; Placebo:75 | AVC | IncobotulinumtoxinA / Xeomin | - redução do escore EA - eventos adversos |
| McCrary, 2009 ¹³ | TBA: 54; Placebo: 42 | AVC | AbobotulinumtoxinA / Dysport | - dor - qualidade de vida (AQoL) |
| Simpson, 2009 (NCT00430196) ¹⁹ | TBA intramuscular + placebo oral: 20; Placebo intramuscular + placebo oral: 19 | AVC ou traumatismo craniano | OnabotulinumtoxinA / Botox | - redução do escore EA - eventos adversos |
| De Boer, 2008 ²⁵ | TBA: 10; Placebo: 11 | AVC | OnabotulinumtoxinA / Botox | - dor |
| Jahangir, 2007 ²⁹ | TBA 80 U: 27; Placebo: 25 | AVC | OnabotulinumtoxinA / Botox | - redução do escore EA |

| | | | | |
|--|---|---|------------------------------|--|
| | | | | - qualidade de vida (EQ-5D e EQ-VAS) |
| Yelnik, 2007 ²² | TBA 500 U: 15; Placebo: 10. | AVC | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - dor - eventos adversos |
| Marco, 2007 (RHBESPE/TOXIN-1) ¹¹ | Placebo + transcutaneous electrical nerve Stimulation (TENS): 15 TBA 500U + TENS :16 | AVC | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - dor |
| Suputtitada, 2005 ²⁰ | TBA 350 U: 15; TBA 500 U: 15; TBA 1000: 5; Placebo: 15; | AVC, lesão cerebral traumática, lesão da medula espinhal, esclerose múltipla e doenças degenerativas. | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - dor |
| Kong, 2004 ⁸ | TBA: 8; Placebo: 9 | AVC | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - dor - eventos adversos |
| Childers, 2004 ²⁴ | TBA 90U -baixa dose: 21 TBA 180U -dose média: 23 TBA 360U -alta dose: 21 Placebo: 26 | AVC | Onabotulinumtoxina / Botox | - redução do escore EA - qualidade de vida (SF 36) - dor - eventos adversos |
| Brashear, 2002 ²³ | TBA: 64; Placebo: 62 | AVC | Onabotulinumtoxina / Botox | - redução do escore EA |
| Bakheita, 2001 ⁴ | TBA 1000 U: 27; Placebo: 32 | AVC | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - eventos adversos |
| Bakheita, 2000 ⁵ | TBA 500U: 22 TBA 1000U: 22 TBA 1500U: 19 Placebo: 19 | AVC | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - eventos adversos |
| Bhakta, 2000 ¹⁶ | TBA 1000U: 20; Placebo: 20 | AVC | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - eventos adversos |
| Simpson, 1996 ¹⁸ | TBA 75U: 9 TBA 150U: 9 TBA 300U: 9 Placebo: 10 | AVC | Onabotulinumtoxina / Botox | - redução do escore EA |
| Membros inferiores | | | | |
| Diniz, 2021 (SPASTOX / NCT02604186) ³⁰ | TBA:27; Placebo:28 | Paraplegia espástica hereditária | Prosigne | - dor - eventos adversos |
| Masakado, 2020 (J-PURE; JapicCTI Number: CTI-153030) ⁴³ | TBA: 104; Placebo: 104 | AVC | Incobotulinumtoxina / Xeomin | - redução do escore EA - eventos adversos |
| Kerzoncuf, 2020 (NCT03405948) ⁴¹ | TBA 300 U:19; Placebo: 21 | AVC | Onabotulinumtoxina /Botox | - redução do escore EA |
| Napoli, 2018; Gracies, 2017 (CT01249404) ^{32,37} | TBA 1000 U: 125 TBA 1500U: 128 Placebo: 128 | AVC e traumatismo craniano | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D) - eventos adversos |
| Wein, 2018 (NCT01575054 - REFLEX) ³⁵ | TBA: 233; placebo: 235 | AVC | Onabotulinumtoxina /Botox | - redução do escore EA - dor |

| | | | | |
|--|---|--|------------------------------|---|
| Fietzek, 2014 ³⁶ | TBA: 26; Placebo: 26 | AVC, traumatismo craniano ou hipóxia cerebral difusa | Onabotulinumtoxina / Botox | - eventos adversos - redução do escore EA |
| Dunne, 2012 (BTOX-702-8051) ³¹ | TBA 200U: 28 TBA 300U: 28 Placebo: 29 | AVC | Onabotulinumtoxina / Botox | - dor - eventos adversos |
| Maanum, 2011 (NCT00432055) ⁴² | TBA 50 U: 33; Placebo: 33 | Paralisia Cerebral | Onabotulinumtoxina / Botox | - qualidade de vida (SF-36) - eventos adversos |
| Kaji, 2010 (NCT00460655) ⁴⁰ | TBA 300U: 58; Placebo: 62 | AVC | Onabotulinumtoxina / Botox | - redução do escore EA - eventos adversos |
| Gusev, 2008 ³⁸ | TBA 1000 – 1500 U: 55; Placebo: 51 | Esclerose múltipla | Abobotulinumtoxina / Dysport | - dor - eventos adversos |
| Verplancke, 2005 ³⁴ | Gesso + solução salina: 12 Gesso + TBA 200U: 12 | Traumatismo craniano | Onabotulinumtoxina / Botox | - redução do escore EA |
| Pittock, 2003 ³³ | TBA 500 U: 59 TBA 1000 U: 60 TBA 1500 U: 60 Placebo: 55 | AVC | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - dor - eventos adversos |
| Hyman, 2000 ³⁹ | TBA 500U: 21 TBA 1000U: 20 TBA 1500U: 17 Placebo: 16 | Esclerose múltipla | Abobotulinumtoxina / Dysport | - redução do escore EA - dor - eventos adversos |
| Membros superiores + inferiores | | | | |
| Jacobson, 2021 (NCT02434549) ⁴⁴ | TBA: 8; Placebo: 8 | Paralisia Cerebral | Abobotulinumtoxina / Dysport | - dor - eventos adversos |
| Wissel, 2016 (BEST (BOTOX Economic Spasticity Trial / NCT00549783) ⁴⁶ | TBA + tratamento padrão: 139 Placebo + tratamento padrão: 134 | AVC | Onabotulinumtoxina / Botox | - dor |
| Richardson, 2000 ⁴⁵ | Membro superior: TBA 100 U: 16; Placebo: 16 Membro inferior: TBA 100 U: 11; Placebo: 9 | AVC, traumatismo craniano, lesão medular incompleta, tumor, paralisia cerebral e episódios anóxicos. | Onabotulinumtoxina / Botox | - redução do escore EA |

Notas: AVC: Acidente vascular cerebral; AqoL: *Assessment of Quality of Life*; EA: escala de Ashworth; EQ-VAS: *EuroQol-visual analogue scales*; EQ-5D: *EuroQol 5 Dimensions*; SF-36: *Short Form-36*; SIS: *Stroke Impact Scale*; TBA: toxina botulínica do tipo A.

Fonte: autoria própria.

Avaliação do risco de viés

De acordo com o Rob 2.0¹, para a alteração média da EA, apenas cinco estudos apresentaram risco de viés baixo^{6,26,28,35,48} e para a proporção de pacientes que tiveram redução ≥ 1 ponto na EA, apenas três estudos apresentaram risco de viés baixo^{26,28,35}. Os demais estudos foram classificados como tendo algumas preocupações ou alto risco de viés atribuídos, principalmente, por não fornecerem informações a respeito do cegamento dos participantes ou dos avaliadores, do processo de randomização, do sigilo de alocação e por não apresentar informações de maneira satisfatória sobre as características basais para ambos os desfechos. Sobre o desfecho dor, parte

dos estudos não usou escalas validadas, enquanto para eventos adversos, não ficava clara a forma de mensuração do desfecho. A avaliação completa do risco de viés é apresentada no Material Suplementar 1.

Redução do escore da escala de Ashworth

A avaliação da eficácia foi feita utilizando a EA e sua versão modificada (EAM), instrumentos validados e aceitos para avaliação da espasticidade⁴⁹⁻⁵³. Para o relato da redução da EA/EAM foram consideradas a redução média do escore na semana 4 em comparação ao valor basal e a proporção de pacientes que tiveram redução de 1 ponto ou mais na escala dentro desse período. Procurou-se avaliar a eficácia em um período curto, por esse motivo, quando o estudo não relatava especificamente os resultados na semana 4, foram coletados os dados das semanas anteriores.

Para a avaliação da redução média do escore da EA/EAM entre a semana 4 e o valor basal, foram avaliados 15 estudos clínicos para os membros superiores (Figura 2) e seis para os membros inferiores (Figura 3). As análises de eficácia indicam que a alteração das médias da pontuação na escala EA/EAM foi maior no grupo tratado com TBA em comparação com o placebo: Diferença de média [IC 95%]: 0,80 [0,63; 0,97] para os membros inferiores e 0,27 [0,15; 0,39] para os membros superiores. Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada baixa para os membros superiores e moderada para os inferiores.

Para ambos os membros, apenas um estudo relatou esse desfecho, o qual apresentou maior redução no grupo que recebeu a TBA em comparação ao placebo ($p < 0,0001$)⁴⁵.

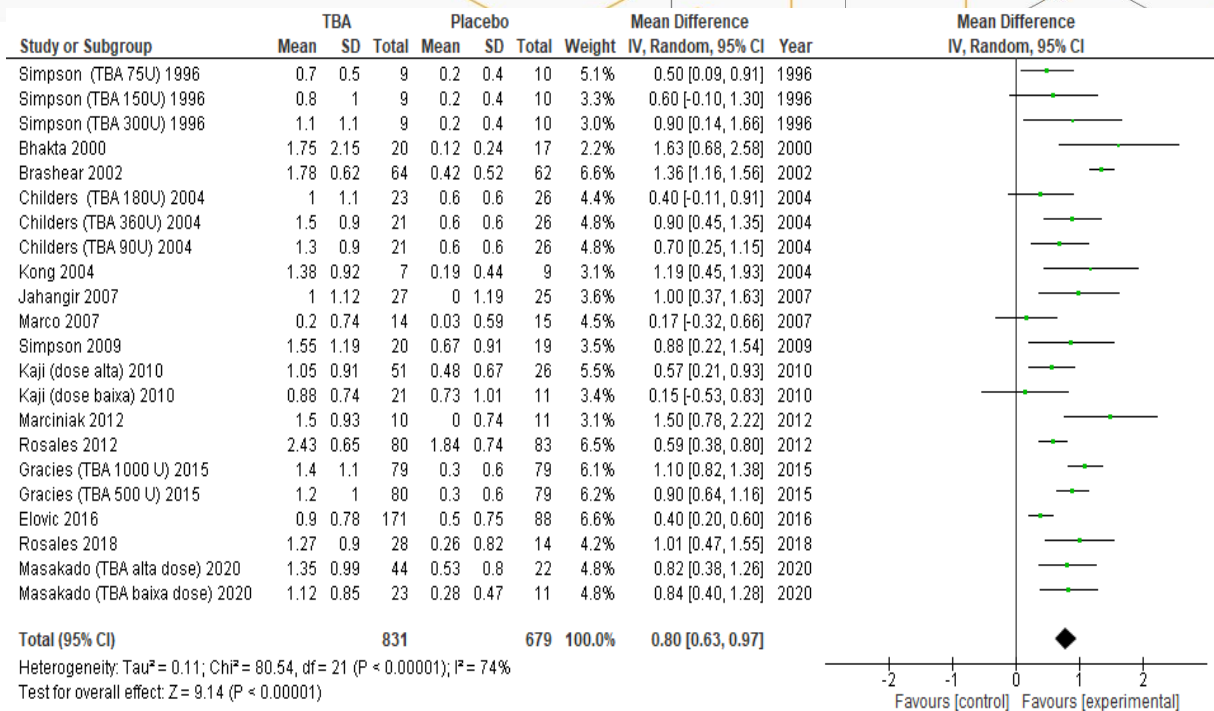


Figura 2. Forest plot da diferença média da redução do escore da escala de Ashworth (EA) e da escala de Ashworth modificada (EAM) – Membros Superiores

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A. Para os estudos que apresentam os resultados por região do corpo de aplicação, foram selecionados os resultados com os maiores valores basais na escala de Ashworth ^{8,10,16,18,19,23,24,29}. Dois estudos foram excluídos da análise por não possuírem informação suficiente para a imputação de dados ^{9,20}.

Fonte: autoria própria

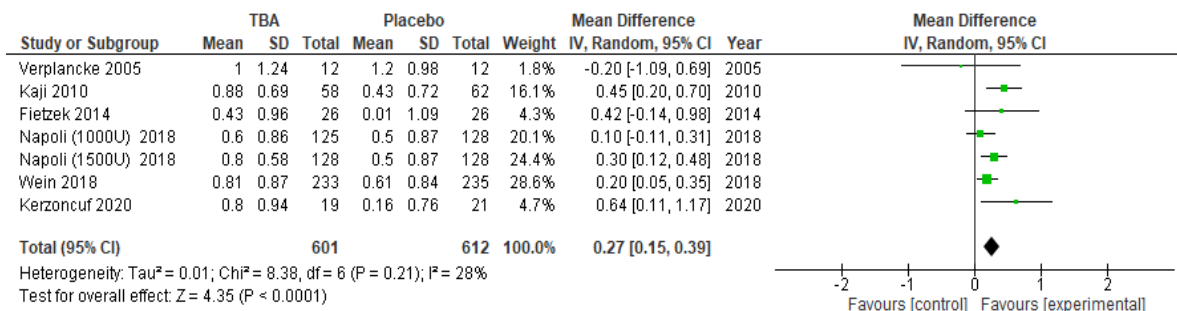


Figura 3. Forest plot da diferença média da redução do escore da escala de Ashworth (EA) e da escala de Ashworth modificada (EAM) – Membros Inferiores

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A. Para o estudo que apresenta os resultados por região do corpo de aplicação, foi incluído na metanálise o resultado com o maior valor basal na escala de Ashworth ⁴¹. Um estudo foi excluído da análise por não possuir informação suficiente para a imputação de dados ⁴³ e outro por ter reportado valores muito superiores e irreais da escala de Ashworth ³⁹.

Fonte: autoria própria

Assim como a redução na média da EA/EAM, a proporção de pacientes que tiveram redução de 1 ponto ou mais na escala de EA/EAM foi maior no grupo que fez uso da TBA em comparação ao do placebo: (i) membros superiores (n=7 estudos; Figura 4): Risco relativo (RR) 1,60 [IC 95%: 1,22;

2,08] (Certeza da evidência baixa); (ii) membros inferiores (n=2 estudos, Figura 5): RR [IC 95%] de 2,32 [1,30; 4,14] (Certeza da evidência baixa). Os estudos que avaliaram os membros superiores e inferiores de forma conjunta não relataram esse desfecho

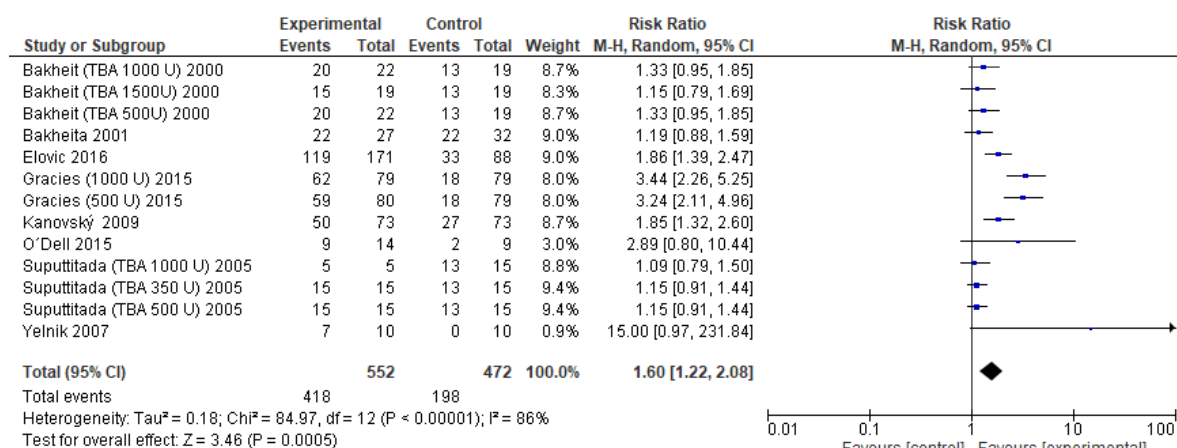


Figura 4. Forest plot da proporção de pacientes que tiveram redução de 1 ponto ou mais na escala de Ashworth (EA) e na escala de Ashworth modificada (EAM) – Membros Superiores

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A. Para o estudo que apresenta os resultados por região do corpo de aplicação, foi selecionado o resultado com o maior número de pacientes ⁷.

Fonte: autoria própria

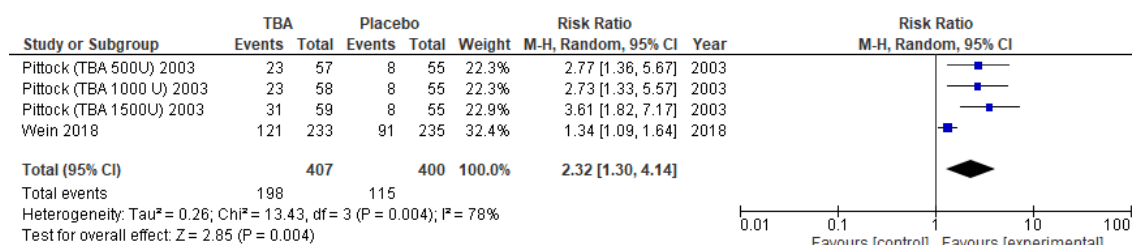


Figura 5. Forest plot da proporção de pacientes que tiveram redução de 1 ponto ou mais na escala de Ashworth (EA) e na escala de Ashworth modificada (EAM) – Membros Inferiores

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

Redução da dor associada à espasticidade

No Quadro E, estão descritos os ECR que avaliaram a dor associada à espasticidade. Diferentes instrumentos e tempo de avaliação foram utilizados, impossibilitando a realização de metanálise dos dados. Por esse motivo, os resultados foram relatados de forma descritiva.

Dos estudos que avaliaram os membros superiores, seis relataram diferença estatisticamente significativa na redução de dor, favorecendo a TBA em comparação ao placebo^{8-10,13,24,25}. Três estudos relataram

diferença não estatisticamente significativa entre os grupos^{11,17,22} e um descreveu uma redução numericamente superior da dor no grupo TBA, sem tratamento estatístico do resultado²⁰. Para os membros inferiores, houve uma maior redução da dor em pacientes do grupo TBA em comparação ao placebo em dois estudos^{31,38}. Dois estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos TBA e placebo^{30,35} e outros dois não fizeram nenhuma análise de inferência, sendo que um demonstrou maior proporção de pacientes sem dor no grupo da TBA³³ e um maior proporção sem dor no grupo do placebo³⁹.

Para os estudos que avaliaram tanto os membros superiores quanto inferiores, um estudo encontrou superioridade da TBA na redução da dor⁴⁶ e outro não encontrou diferença entre os grupos⁴⁴.

Quadro E. Avaliação da redução da dor associada a espasticidade após o tratamento com toxina botulínica do tipo A (TBA) em comparação a placebo

| Autor, ano | Escala utilizada | Resultados |
|---|---|---|
| Membro Superior | | |
| Lam, 2012 ⁹ | <i>Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale</i> ^a (escala numérica 0 a 10) Avaliação: Semanas 2, 6, 8, 12, 16, 20 e 24 | Os pacientes no grupo de tratamento tiveram uma melhora significativa na pontuação PAINAD em repouso na semana 6. No entanto, não houve diferença significativa na mudança entre os dois grupos nas 24 semanas do estudo. Diferença média entre grupos na mudança da linha de base (IC 95%): Semana 6 – dor no descanso: 1,27 [0,21; 2,34], p=0,02 Semana 6 – dor em cuidados básicos: -0,11 (-1,45; 1,24) p=.874 Semana 24 – dor no descanso: 1,20 (-0,08; 2,48); p=0,065 Semana 24 – dor em cuidados básicos: 0,03 (-1,56; 1,62), p=0,972 |
| Marciniak, 2012 (NCT00661089) ¹⁰ | <i>McGill Pain Questionnaire - Short Form</i> ^b e questionário diário sobre dor (pior dor, melhor dor, dor para se vestir e dor interferindo no sono) Diferença de 2 pontos foi considerada clinicamente significativa Avaliação: semanas 2, 4 e 6 | A redução dos descritores de dor avaliados pelo Questionário de Dor McGill não foi estatisticamente significativa na comparação entre os grupos: Média (SD) Semana 2 - TBA: -1,60 (-7,42 a 4,22) vs Placebo: -2,09 (-6,83 a 2,64), p=0,884 Semana 4 - TBA: - 1,00 (-6,85 a 4,85) vs Placebo: -2,00 (-6,71 a 2,71), p= 0,766 Semana 6 – TBA: -3,80 (-11,33 a 3,73) vs Placebo: -2,27 (-8,09 a 3,55) No questionário diário sobre dor, não houve, também, diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. |
| Rosales, 2012 (NCT00234546) ¹⁷ | Escala visual analógica (EVA; 0–100 mm) Avaliação: semanas 2, 4, 8, 12 e 24 | Embora nem todos os participantes tenham relatado dor (placebo: 34/83; TBA: 40/80), os participantes que receberam a TBA relataram reduções na dor relacionada à espasticidade em comparação com o valor basal ao longo do estudo, e isso foi significativamente maior do que o placebo nas semanas 4 e 24. Redução da dor TBA vs Placebo – diferença (IC 95%) ^f : Semana 2: -3,50 (-9,43, 2,43); Semana 4: -7,87 (-13,28, -2,46); Semana 8: -5,84 (-12,61, 0,94); Semana 12: -5,93 (-12,63, 0,77); Semana 24: -7,15 (-13,76, -0,54). |
| McCrary, 2009 ¹³ | Escala visual analógica (EVA; 0-100mm) | Menos da metade dos pacientes relatou dor significativa. O tratamento com TBA não mostrou melhora significativa |

| | | |
|---|---|---|
| | Avaliação: semanas 8, 12, 20 e 24 | <p>na dor em comparação com o placebo. Diferença entre TBA vs placebo (IC 95%): Semana 8: 5,07 (-10,9, 21,0); p=0,53 Semana 20: 10,14 (-8,1; 27,4); p=0,25</p> <p>Uma subanálise da mudança no escore de dor em movimento foi conduzida apenas para aqueles com uma classificação de dor ≥ 25 em movimento no início do estudo (n = 40).</p> <p>Dentro deste subconjunto, ambos os grupos mostraram redução significativa nos níveis de dor nas semanas 8 e 20. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos na semana 12, mas não nas semanas 8 e 20. Destaca-se, porém, que aqueles tratados com TBA tiveram níveis significativamente mais elevados de dor ao movimento no início do estudo e isso pode ser responsável pela redução da dor relativamente maior neste grupo. Os dados não são relatados pelos autores.</p> |
| De Boer, 2008 ²⁵ | <p>Escala visual analógica (EVA; 0–100mm).</p> <p>Avaliação: semanas 6 e 12</p> | <p>Ao final do período de acompanhamento, observou-se melhora média da redução do escore de dor EVA (p = 0,08). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre a TBA e o placebo (p= 0,61)</p> |
| Marco, 2007 (RHBESPE/TOXIN-1) ¹¹ | <p>Escala visual analógica (EVA; 0-100mm) ^c</p> <p>Clinicamente significativa: 33,3 mm</p> <p>Avaliação: semana 1 e meses 1, 3 e 6 (ao imobilizar o ombro)</p> | <p>A TBA é mais eficaz do que o placebo na redução da dor. A redução na EVA foi observada nos dois grupos na primeira semana, sendo que a magnitude dessa diminuição foi maior no grupo da TBA em comparação com o grupo do placebo. Os valores da EVA continuaram nos meses subsequentes (primeiro, terceiro e sexto) para os dois grupos, com uma diferença estatisticamente significativa entre eles (p = 0,035). EVA - média (DP):</p> <p>Antes da infiltração: TBA:76,4 (15,6) vs Placebo:70,1 (15,3)</p> <p>Semana 1- TBA: 44,4 (25,9) vs Placebo: 59,3 (21,0)</p> <p>Mês 1- TBA:38,7 (27,0) vs Placebo: 60,1 (22,1)</p> <p>Mês 3 – TBA: 35,4 (25,3) vs Placebo: 56,7 (23,4)</p> <p>Mês 6 – 30,1 (26,9) vs Placebo: 48,3 (29,4)</p> <p>Efeitos de interação: 0,035</p> |
| Yelnik, 2007 ²² | <p>Escala verbal (0 a 10 pontos)</p> <p>Avaliação: semana 4</p> | <p>Houve melhora da dor no período observado após a administração da TBA, enquanto mudanças mínimas pós-tratamento foram observadas no grupo do placebo. A melhora da dor apareceu logo na semana 1 e foi significativamente diferente na semana 4. Redução na escala de dor (mediana):</p> <p>Semana 1 - TBA: -2,8 vs Placebo: -1,3; p=0,234</p> <p>Semana 2: TBA: -3,6 vs Placebo: -1,6; p=0,098</p> <p>Semana 4: TBA: -4,0 vs Placebo: -1,0; p=0,025</p> |
| Suputtitada, 2005 ²⁰ | <p>Escala visual analógica (EVA; 0 -10)</p> <p>Avaliação: semanas 2, 4, 8, 16 e 24</p> | <p>No grupo que foi tratado com TBA, houve maior redução da média de EVA em comparação ao placebo. Redução média do EVA (DP):</p> <p>4 semanas - TBA 350 U: -4,1 vs TBA 500 U: -5,6 vs TBA 1000: -8,4 vs Placebo: -0,5</p> <p>8 semanas - TBA 350 U: -5,27 (3,06) vs TBA 500 U: -7,93 (2,73) vs TBA 1000: -9,20 (1,10) vs Placebo: -0,87 (0,64)</p> |
| Childers, 2004 ²⁴ | <p>Escala de frequência de dor de 5 pontos (0, nunca; 4, constante), uma escala de gravidade de dor de 5 pontos (0, nenhuma; 4, muito grave, intolerável)</p> | <p>Apenas 27% (25/91) dos indivíduos indicaram que sentiam dor na avaliação inicial (basal).</p> <p>Os escores médios de frequência de dor no início do estudo eram baixos, variou de 1,0 (ocorre às vezes) no placebo e grupo de TBA 90U, para 1,3 nos grupos TBA 180 U e TBA 360 U. Os escores de intensidade basal variaram de 1,3 (dor leve) no grupo de TBA 90 U para 1,5 nos grupos TBA 180 U e TBA 360 U.</p> <p>Não foi observada diferenças significativas na frequência e intensidade entre os grupos. Os dados não são relatados pelos autores.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| Kong, 2004 ⁸ | Escala visual analógica (EVA; 0 - 10) Diferença de 2 pontos foi considerada como clinicamente significativa Avaliação: semanas 4, 8 e 12 | Após a injeção, houve redução na pontuação da EVA em ambos os grupos em todos os períodos de acompanhamento. Nenhuma diferença estatística pôde ser detectada entre os dois grupos: Mediana (IQ) Semana 4 - TBA: -2,0 (-2,0 a -1,0) vs Placebo: - 3,0 (-4,0 a -1,3), p=0,21 Semana 8 - TBA: -2,0 (-1,5 a 3,0) vs Placebo: -2,0 (-5,4 a 1,3), p=0,48 Semana 12 - TBA: -3,0 (-3,5 a -0,5) vs Placebo: -2,0 (-4,0 a -1,8), p=0,50 |
| Membro Inferior | | |
| Diniz, 2021 (SPASTOX / NCT02604186) ³⁰ | <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI) ^d , que foi separado em 2 domínios: intensidade da dor (BPI-S; intervalo, 0 - 10) e interferência da dor (BPI-I; intervalo 0 - 10) Avaliação: semana 8 | Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo TBA em comparação ao placebo: BPI-S pré vs pós-média (DP): TBA: 1,76 ± 2,35 vs 1,58 ± 2,32 / Placebo: 1,81 ± 2,20 vs 1,56 ± 2,16, p=0,83 BPI-I pré vs pós-média (DP): TBA: 1,29 ± 2,21 vs 1,16 ± 2,22 / Placebo: 1,10±1,66 vs 1,13±1,92; p= 0,75 |
| Wein, 2018 (NCT01575054 - REFLEX) ³⁵ | Escala de 11 pontos: 0 (sem dor) a 10 (a pior dor que se pode imaginar) nas últimas 48 horas durante caminhada Avaliação: semanas 4, 6 | Sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento em qualquer momento da fase duplo-cega do estudo. Os autores não relatam os resultados. |
| Dunne, 2012 (BTOX-702-8051) ³¹ | Escala visual analógica (EVA; 0-100mm) ^e Avaliação: 12 semanas | Houve diferença estatisticamente significativa da melhora da dor em 20% no grupo TBA em comparação ao do placebo: Melhora da dor em 20% em 12 semanas - TBA:8/14 vs Placebo:1/8; p=0,02 |
| Gusev, 2008 ³⁸ | A intensidade da dor na coxa foi avaliada pedindo aos pacientes que classificassem o grau de dor associado a espasticidade em ambas as coxas em repouso de acordo com uma escala de quatro pontos [0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = forte]. Avaliação semanas 4, 8 e 12 | A proporção de respondentes foi maior no grupo da TBA em comparação ao do placebo: Perna direita - Semana 4: TBA x placebo: p=0,092; Semana 8: TBA x placebo: p=0,008; Semana 12: TBA x placebo: p = 0,013; Perna esquerda: Semana 4: TBA 1000 – 1500 U x placebo: p=0,027; Semana 8: TBA1000–1500 U x placebo: p=0,008; Semana 12: TBA1000–1500 U x placebo: p=0,008 |
| Pittock, 2003 ³³ | Uma avaliação subjetiva da dor no joelho, perna, tornozelo ou pé foi pontuada em uma escala de 4 pontos [sem dor (0), dor leve (1), dor moderada (2), dor intensa (3)]. A pontuação geral foi a soma das pontuações de cada articulação. Avaliação: semanas 4, 8 e 12 | No início do estudo, os escores de dor foram significativamente maiores naqueles que receberam a TBA 1.000 U e TBA 1.500 U em comparação com o placebo. Nos grupos tratados com TBA, uma redução na dor foi registrada em cada momento, com pouca mudança observada no grupo placebo. As maiores reduções foram observadas em 8 semanas na TBA 1.000 unidades, mas também na TBA 1.500 unidades na semana 4 e na 12. Proporção de pacientes que tiveram redução da dor – n (%) Semana 4 – TBA 500: 14 (24%) vs TBA 1000: 23 (38%) vs TBA 1500: 20 (33%) vs Placebo: 11 (20%) Semana 8 - TBA 500: 20 (34%) vs TBA 1000: 25 (42%) vs TBA 1500: 23 (38%) vs Placebo: 10 (18%) Semana 12 - TBA 500: 18 (31%) vs TBA 1000: 22 (37%) vs TBA 1500: 17 (28%) vs Placebo: 10 (18%) |
| Hyman, 2000 ³⁹ | Escala de quatro pontos (ausente, leve, moderado e forte) Avaliação: semanas 2, 4, 8 e 12 | A proporção de pacientes sem dor aumentou para todos os grupos na semana 4 em comparação com a semana 0. Embora a maior melhora tenha sido no grupo do placebo, as proporções de pacientes sem dor na semana 4 foram semelhantes para todos os grupos. Proporção de pacientes sem dor na perna – n (%): |

| | | |
|--|--|---|
| | | Semana 0 – TBA 500 U: 11 (52%) vs TBA 1000 U: 6 (30%) vs TBA 1500 U: 7 (41%) vs Placebo: 3 (19%) Semana 4 - TBA 500 U: 11 (61%) vs TBA 1000 U: 7 (41%) vs TBA 1500 U: 11 (65%) vs Placebo: 10 (67%) |
| Os dois membros | | |
| Jacobson, 2021 (NCT02434549) ⁴⁴ | BPI, <i>Brief Pain Inventory–Short Form</i> ^d – avaliou o número de respondentes ao tratamento (definido como uma redução da pontuação de interferência média de ≥ 1 no BPI) Avaliação: semana 6 e 10 | Não houve diferenças significativas entre os grupos na interferência da dor (conforme avaliado com o BPI) 10 semanas após o tratamento. Os resultados não foram relatados pelos autores. |
| Wissel, 2016 (BEST (BOTOX Economic Spasticity Trial / NCT00549783) ⁴⁶ | Escala de avaliação numérica de dor de 11 pontos (0 = sem dor a 10 = dor tão forte quanto pode ser imaginada) Avaliação: semana 12 | Na semana 12, a redução média da dor em relação ao início do estudo foi maior no grupo TBA em comparação ao placebo. Redução média em relação a linha de base Placebo + tratamento padrão: -0,13 [IC 95% -0,51; 0,24] TBA + tratamento padrão: -0,77 [IC 95% -1,14; -0,40]; P< 0,05 |

Notas: DP: desvio padrão; TBA: toxina botulínica do tipo A; EVA= Escala Visual Analógica a) Lam (2012); utilizou a *Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale*, publicada por Warden V. *et al.* (2003)⁵⁴; b) Marcianiak (2012): utilizou *The short-form McGill pain questionnaire*, publicado por Melzack R. (1987)⁵⁵; c) Marco (2007): utilizou a escala visual publicada por Collins *et al.* (1997)⁵⁶; d) Diniz (2021) e Jacobson (2021): utilizou o *Brief Pain Inventory (BPI)* publicado por Ferreira *et al* (2011)⁵⁷; e) Dunne (2012): utilizou a escala visual analógica publicada por Farrar, *et al* (2001)⁵⁸; f) Rosales, 2012¹⁷: Semana 2: não estatisticamente significativas; Semana 4: p=0,0043; Semana 8: não estatisticamente significativas; Semana 12: não estatisticamente significativas; Semana 24: p=0,340
Fonte: autoria própria

Melhora da qualidade de vida relacionada à saúde

Dos sete estudos que avaliaram a qualidade de vida, apenas um deles demonstrou melhora significativa entre os grupos TBA e placebo²⁴. Essa melhora, no entanto, foi observada apenas no domínio que avalia aspectos sociais do *Short Form-36 (SF-36)*. No Quadro F, estão descritos os instrumentos utilizados por cada estudo, bem como seus resultados. Assim como na avaliação da dor, não foi possível realizar a metanálise dos dados, uma vez que foram utilizados diferentes instrumentos e tempos de avaliação.

Quadro F. Avaliação da melhora da qualidade de vida após o tratamento com toxina botulínica do tipo A (TBA) em comparação a placebo

| Autor, ano | Instrumento utilizado | Resultados encontrados |
|------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Membro Superior | | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Gracies, 2015 (NCT01313299)²⁸</p> | <p>SF-36 e EQ-5D</p> <p>Avaliação: semana 12</p> | <p>Foi relatado que os subescores de qualidade de vida (SF-36 e EQ-5D) no final do estudo ou retirada precoce permaneceram inalterados em cada um dos três grupos. Não houve, também, diferença estatisticamente significativas entre os grupos. Média (SD):</p> <p>SF-36 (componente mental): Placebo: 1,28 (8,67) TBA 1000 U: -0,00 (11,06); p=0,8720 TBA 500 U: 0,48 (91,2); p=0,9406</p> <p>SF-36 (componente físico): Placebo: 1,77 (7,53) TBA 500 U: 0,68 (6,03); p=0,1878 TBA 1000 U: 1,16 (6,01); p=0,7696</p> <p>EQ-5D VAS Placebo: 2,0 (19,6) TBA 500 U: 2,4 (18,9), p=0,8102 TBA 1000 U: 2,9 (15,9), p=0,4536</p> |
| <p>Wolf, 2012 (IIT-000121)²¹</p> | <p>Stroke Impact Scale (SIS)</p> <p>Avaliação: 24 meses</p> | <p>Não foram observadas diferenças entre os grupos para nenhum dos domínios do SIS: Função manual: P=0,89; Domínio físico; p=0,86; Recuperação da mão: p=0,09. Domínios de força; p=0,40.</p> |
| <p>McCrory, 2009¹³</p> | <p>AQoL</p> <p>Avaliação: semana 20</p> | <p>Não foi observada diferença entre grupos em comparação aos resultados basais: -0,03 [IC 95% -0,09; 0,02]; p=0,27</p> |
| <p>Jahangir, 2007²⁹</p> | <p>EQ-5D e EQ-VAS</p> <p>Avaliação: semanas 4 e 12</p> | <p>Tanto os pacientes do grupo TBA, quanto do placebo tiveram melhora nas pontuações medianas do EQ-5D e VAS em todas as visitas de acompanhamento em comparação com os valores basais. No entanto, não houve mudanças significativas entre os grupos em todas as visitas de acompanhamento. Mediana (Q1, Q3):</p> <p>TBA - EQ-5D: Semana 0 - TBA: 0,205 (0,205; 0,682) vs Placebo: 0,364 (0,205; 0,682); p=0,846 Semana 4 - TBA: 0,364 (0,205; 0,682) vs Placebo: 0,364 (0,046; 0,841); p=0,712 Semana 12 - TBA: 0,523 (0,205; 0,682) vs Placebo: 0,523 (0,046; 0,921); p=0,941</p> <p>TBA - EQ VAS: Semana 0 - TBA: 60 (50; 70) vs Placebo: 55 (40; 72,5); p=0,427 Semana 4 - TBA: 70 (60; 80) vs Placebo: 60 (45; 80); p=0,442 Semana 12 - TBA: 70 (55; 80) vs Placebo: 60 (45; 80); p=0,363</p> |
| <p>Childers, 2004²⁴</p> | <p>SF-36</p> <p>Avaliação: semana 6</p> | <p>A única melhora significativa em comparação com placebo foi no grupo TBA 90U, na semana 6 na seção de funcionamento social (Média [SD]: 20,8 [34,0] vs. -10,0 [24,2]; p=0,002). Uma relação dependente da dose não foi observada. Mudança média em comparação aos resultados basais: Placebo: -10,0 (24,2) TBA 90U: 20,8(34,0) TBA 180U: -5,1 (42,7) TBA 360U: -4,4 (27,9)</p> |
| Membro inferior | | |
| <p>Napoli, 2018; Gracies, 2017 (CT01249404)^{32,37}</p> | <p>SF-36 EQ-5D</p> | <p>Não relatam os resultados, só mencionam que não houve diferença dos resultados em comparação aos valores basais.</p> |
| <p>Maanum, 2011 (NCT00432055)⁴²</p> | <p>SF-36</p> <p>Avaliação: 8 semanas</p> | <p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Média ajustada (IC 95%) – diferença entre os grupos: Capacidade funcional: -1,2 (-7,6 a 5,2) Limitação por aspectos físicos: -11,6 (-29,1 a 5,9) Dor: -4,4 (-12,9 a 4,2) Estado geral de saúde: -4,7 (-11,8 a 2,4) Vitalidade: -0,27 (-7,8 a 7,7) Aspectos sociais: 3,4 (-4,0 a 10,9) Aspectos emocionais: 5,7 (-8,1 a 19,5)</p> |

Saúde mental: 1,4 (-4,4 a 7,2)

Notas: AqOL: *Assessment of Quality of Life*; EQ-VAS: *EuroQol-visual analogue scales*; EQ-5D: *EuroQol 5 Dimensions*; SF-36: *Short Form-36*

Fonte: autoria própria

Frequência de eventos adversos

O risco de apresentar algum evento adverso foi maior no grupo do TBA quando comparado ao placebo apenas para a análise dos membros superiores (Figura 6): Risco relativo (RR): 1,15 [IC 95%: 1,02; 1,30]. Para os membros inferiores, não houve diferença entre os grupos (Figura 7): RR: 1,18 [IC 95% 0,99; 1,41] e o risco de apresentar algum evento adverso grave não diferiu entre os grupos TBA e placebo nem para os membros superiores (RR: 1,51 [IC 95% 0,94;2,42]), nem para os membros inferiores (RR: 0,88 [IC 95% 0,50; 1,57]). Apenas um estudo que avaliou ambos os membros apresentou dados de eventos adversos, sendo que o grupo do placebo apresentou maior frequência que o grupo da TBA (Eventos adversos graves – TBA: 75%; Placebo: 88%)⁴⁴. Para todas as avaliações, a certeza da evidência foi considerada baixa.

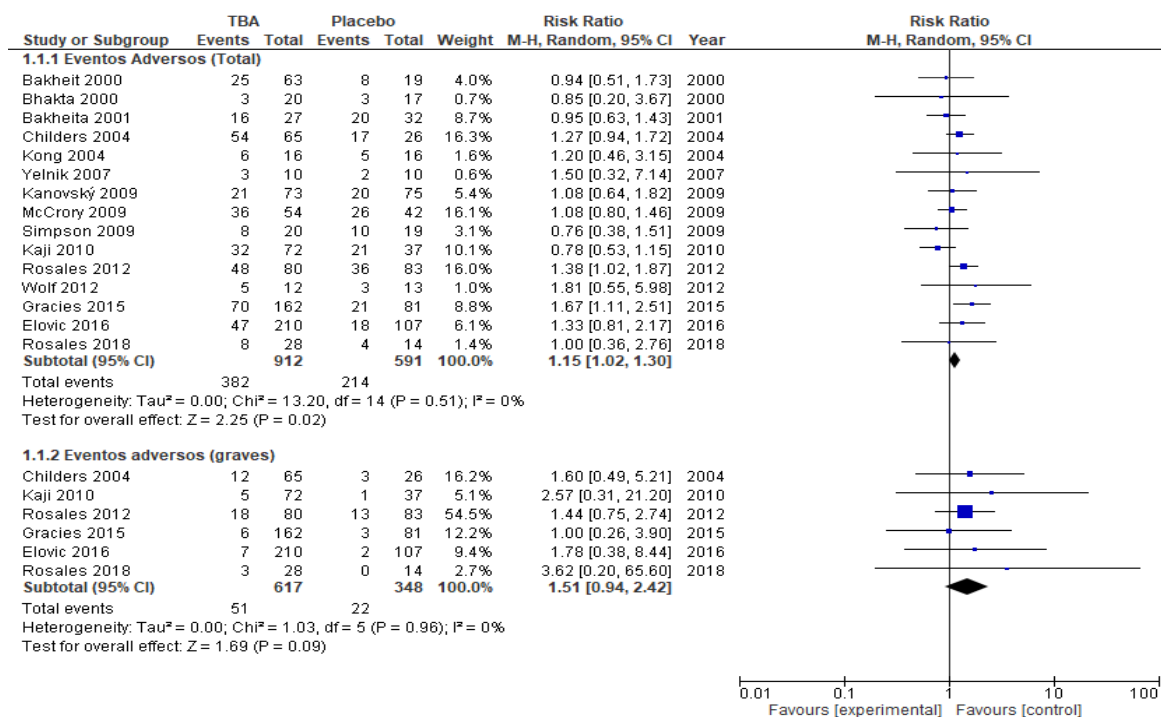


Figura 6. Forest plot da frequência de eventos adversos (total e graves) - Membros Superiores

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

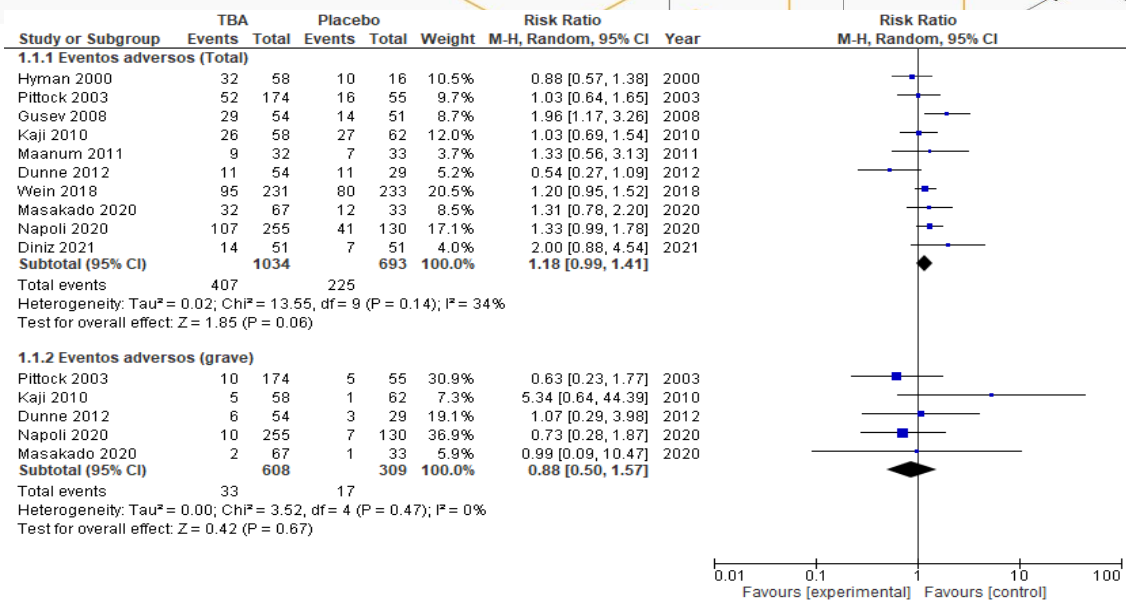


Figura 7. Forest plot da frequência de eventos adversos (total e graves) - Membros Inferiores

Notas: TBA: Toxina Botulínica do Tipo A.

Fonte: autoria própria

Perfil de evidências:

Nas tabelas 1 e 2, são apresentados os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos alteração da média da EA/EAM, proporção de pacientes com redução de um ponto ou mais na escala de EA/EAM e a frequência de eventos adversos.

Tabela 1. Toxina botulínica do tipo A comparada a placebo, para o tratamento de espasticidade na população adulta

| Nº dos estudos | Avaliação da certeza | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|--|-------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------|--|---------------------|-------------|
| | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Toxina Botulínica A | Placebo | Relativo (95% IC) | Absoluto (95% IC) | | |
| Alteração da média Escala de Ashworth - membros superiores (Escala de: 1 para 5) | | | | | | | | | | | | |
| 15 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | grave ^b | não grave | não grave | nenhum | 831 | 679 | - | MD 0.8 mais alto (0.63 mais alto para 0.97 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Alteração da média da escala de Ashworth - membros inferiores (Escala de: 1 para 5) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | ensaios clínicos randomizados | grave ^c | grave ^b | não grave | não grave | nenhum | 601 | 612 | - | MD 0.27 mais alto (0.15 mais alto para 0.39 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Redução de um ponto ou mais na escala de Ashworth - membros superiores | | | | | | | | | | | | |
| 8 | ensaios clínicos randomizados | grave ^d | não grave | não grave | não grave | nenhum | 418/552 (75.7%) | 198/472 (41.9%) | RR 1.60 (1.22 para 2.08) | 25 mais por 100 (de 9 mais para 45 mais) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Redução de um ponto ou mais na escala de Ashworth - membros inferiores | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^e | grave ^b | não grave | grave ^f | nenhum | 198/407 (48.6%) | 115/400 (28.7%) | RR 2.32 (1.30 para 4.14) | 379 mais por 1.000 (de 86 mais para 903 mais) | ⊕○○○ Muito baixa | CRÍTICO |
| Frequência de eventos adversos (Total) - membros superiores | | | | | | | | | | | | |
| 15 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^d | não grave | não grave | não grave | nenhum ^g | 382/912 (41.9%) | 214/591 (36.2%) | RR 1.15 (1.02 para 1.30) | 54 mais por 1.000 (de 7 mais para 109 mais) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Frequência de eventos adversos (graves) - membros superiores | | | | | | | | | | | | |
| 6 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^d | não grave | não grave | não grave | nenhum ^g | 51/617 (8.3%) | 22/348 (6.3%) | RR 1.15 (0.94 para 2.42) | 9 mais por 1.000 (de 4 menos para 90 mais) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Frequência de eventos adversos (Total) - membros inferiores | | | | | | | | | | | | |
| 10 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^d | não grave | não grave | não grave | nenhum | 407/1034 (39.4%) | 225/693 (32.5%) | RR 1.18 (0.99 para 1.41) | 58 mais por 1.000 (de 3 menos para 133 mais) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Frequência de eventos adversos (graves) - membros inferiores | | | | | | | | | | | | |
| 5 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^d | não grave | não grave | não grave | nenhum ^g | 33/608 (5.4%) | 17/309 (5.5%) | RR 0.88 (0.50 para 1.57) | 7 menos por 1.000 (de 28 menos para 31 mais) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |

Notas: IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença média; OR: Odds ratio; RR: Risco relativo



a. Houve algumas preocupações sobre vieses provenientes da randomização, devido a desvios da intervenção, na aferição do desfecho e na seleção do resultado a ser relatado. Houve risco alto de viés no processo de randomização e devido a dados faltantes de desfecho; **b.** Inconsistência: o teste do Chi² tem p-valor < 0.1 e o valor do I² é igual ou maior que 70%. No entanto, a maioria dos intervalos de confiança estão sobrepostos e eles possuem a mesma direção de efeito; **c.** Houve algumas preocupações sobre vieses provenientes da randomização, devido a desvios da intervenção, na aferição do desfecho e na seleção do resultado a ser relatado. Houve risco alto de viés no processo de randomização; **d.** Houve algumas preocupações sobre vieses provenientes da randomização, devido a desvios da intervenção, na aferição do desfecho e na seleção do resultado a ser relatado. Houve risco alto de viés no processo de randomização e desvios da intervenção; **e.** Para um dos dois estudos incluídos, houve risco de viés proveniente do processo de randomização, devido a desvios da intervenção pretendida, na aferição do desfecho e na seleção do resultado a ser relatado; **f.** Apesar de não apresentar desfecho nulo, o intervalo de confiança é largo, o que pode ter sido causado pelo baixo número de participantes; **g.** Assimetria no *funnel plot*, indicando talvez, a não publicação pelos autores dos eventos adversos graves. No entanto, como se espera que os eventos adversos graves não estejam associados à toxina botulínica, não foi rebaixada a qualidade da evidência

Fonte: autoria própria



Tabela 2. Toxina botulínica do tipo A comparada a placebo, para o tratamento de espasticidade na população adulta – desfechos qualidade de vida e dor

| Avaliação da certeza | | | | | | | Sumário dos resultados | Certeza | Importância |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------|----------------------|---|---------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Impacto | | |
| Dor - membro superior | | | | | | | | | |
| 10 (n= 571) | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | grave ^b | não grave | não grave | nenhum | Diversas escalas foram utilizadas pelos estudos para avaliar a dor e tiveram resultados diferentes: 1) para membros superiores, diferença estatisticamente significativa na redução da dor favorecendo TBA ^{8-10,13,24,25} , diferença não estatisticamente significativa ^{11,17,22} , e uma redução numericamente superior da dor no grupo TBA, sem tratamento estatístico do resultado ²⁰ ; 2) para membros inferiores, redução significativa da dor favorecendo TBA ^{31,38} , sem diferença estatisticamente significativa ^{30,35} e sem alguma análise de inferência, mostrando maior proporção de pacientes sem dor no grupo da TBA ³³ e no grupo do placebo ³⁹ ; 3) para membros superiores e inferiores, superioridade da TBA na redução da dor ⁴⁶ e sem diferença entre os grupos ⁴⁴ . Dentre os resultados que demonstraram que a TBA é mais eficaz que o placebo na redução da dor, é possível citar: - Rosales (2012) ¹⁷ , que utilizou a escala visual analógica e indicou redução significativamente maior na semana 4, em que a diferença (IC 95%) da redução da dor TBA vs placebo foi de -7,84 [-13,28; -2,46]. No entanto, o mesmo estudo demonstrou que, na semana 2, a diferença não é estatisticamente significativa, visto que foi -3,50 [-9,43; 2,43]. -Childers (2004) ²⁴ , que utilizou uma escala numérica para avaliar frequência e intensidade de dor, apesar de não detalhar os dados. Concluiu que não foi observada diferença significativa entre os grupos e que 27% (25/91) participantes do estudo relataram que sentiam dor na avaliação inicial. | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Dor - membro inferior | | | | | | | | | |
| 9 (n=1022) | ensaios clínicos randomizados | grave ^c | grave ^d | não grave | não grave | nenhum | Diversas escalas foram utilizadas pelos estudos para avaliar dor. O estudo que incluiu o maior número de participantes, Wein (2018) ³⁵ , utilizou uma escala de 11 pontos e embora os autores não relatem os resultados, concluíram que não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento, em qualquer momento da fase duplo-cega do estudo. Por outro lado, o estudo conduzido por Dunne (2012) ³¹ , que utilizou a escala visual analógica, concluiu que na semana 12 houve uma diferença estatisticamente significante da | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |



| Avaliação da certeza | | | | | | | Sumário dos resultados | Certeza | Importância |
|--|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Impacto | | |
| | | | | | | | melhora da dor em 20% no grupo tratado com TBA em comparação ao placebo, isto é, no grupo que recebeu TBA 8/14, enquanto no grupo placebo 1/8. | | |
| Dor - ambos os membros | | | | | | | | | |
| 2 (n=289) | ensaios clínicos randomizados | grave ^e | grave ^f | não grave | grave ^g | nenhum | Foram utilizadas escalas diferentes para avaliação. O estudo conduzido por Jacobson (2021) ⁴⁴ utilizou a Brief Pain Inventory–Short Form e apesar de não relatar os resultados concluiu que não houve diferença significativa entre os grupos na interferência da dor 10 semanas após o tratamento. Enquanto o estudo conduzido por Wissel (2016) ⁴⁶ utilizou uma escala numérica e demonstrou que na semana 12 a redução média da dor em relação ao início do estudo foi maior no grupo tratado com TBA em comparação ao placebo, sendo que a redução no grupo placebo foi -0,13 [IC 95% -0,51; 0,24] e no grupo que recebeu TBA foi -0,77 [IC 95% -1,14; -0,40]. | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Qualidade de vida – membro superior | | | | | | | | | |
| 5 (n=502) | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Foram utilizados vários instrumentos para avaliar a qualidade de vida, no entanto a maioria dos estudos relata que não houve diferença significativa entre os grupos, como demonstrou o estudo conduzido por Gracies (2015) ²⁸ , que utilizou SF-36 e EQ-5D. O estudo McCrory (2009) ¹³ , que utilizou AQL, relatou que não foi observada diferença entre os grupos em comparação aos resultados basais. Já o estudo Childers (2004) ²⁴ , que utilizou o instrumento SF-36, relatou uma única melhora significativa que ocorreu no grupo tratado com TBA 90 U em comparação ao placebo, na seção de funcionamento social em que a média (DP), foi 20,8 (34,0) vs. -10,0 (24,2); p=0,002. | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |
| Qualidade de vida – membro inferior | | | | | | | | | |
| 2 (n=447) | ensaios clínicos randomizados | grave ^h | não grave | não grave | grave ⁱ | nenhum | Ambos os estudos utilizaram o instrumento SF-36. O estudo conduzido por Napoli (2018) ³² não forneceu os resultados, apenas menciona que não houve diferença dos resultados em comparação aos valores basais. O estudo Maanum (2011) ⁴² , também relatou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |

DP: Desvio padrão. **IC:** Intervalo de confiança. **TBA:** Toxina botulínica tipo A.

a. Os estudos apresentaram algumas preocupações e alto risco de viés, principalmente por não fornecerem informações suficientes sobre o processo de randomização, sigilo de alocação, cegamento das partes envolvidas e por não apresentarem protocolo; **b.** Determinados estudos, como Lam (2012)⁹ e Marciniak (2012)¹⁰, demonstram que não houve diferença significativa na redução de dor entre os grupos, enquanto outros estudos,



como Rosales (2012)¹⁷ e Marco (2007)¹¹, demonstram que a TBA é mais eficaz do que o placebo; **c.** Apenas um estudo apresentou baixo risco de viés. Três estudos apresentaram algumas preocupações sendo que um apresentou informação diferente do protocolo e significativa perda de participantes e os outros dois estudos não apresentaram protocolo. Dois estudos apresentaram alto risco de viés devido à ausência de informações sobre randomização, sigilo de alocação e cegamento; **d.** Alguns estudos apresentaram diferença significativa, enquanto outros não; **e.** Um estudo apresentou baixo risco de viés, enquanto o outro apresentou alto risco porque o desfecho avaliado não consta no protocolo e os que foram apresentados não são exatamente iguais aos registrados; **f.** Um estudo relatou que não houve diferença significativa entre os grupos, enquanto o outro relatou que houve uma redução maior no grupo tratado com TBA; **g.** Um estudo relatou que não houve diferença significativa entre os grupos, enquanto o outro relatou redução da dor no grupo tratado com TBA; apenas 2 estudos e tamanho amostral; **h.** Estudo conduzido por Maanum apresentou baixo risco de viés, enquanto Napoli apresentou algumas preocupações devido à falta de informações a respeito do cegamento e pelos dados utilizados na análise; **i.** Apenas 2 estudos incluídos, sendo que um deles não relata de maneira satisfatória os resultados.

Fonte: autoria própria



Considerações

A TBA já está disponível no SUS e recomendada no PCDT de espasticidade publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº2/2017¹¹⁰. Essa revisão sistemática, portanto, teve por objetivo revisar a literatura no que diz ao seu uso para o tratamento da espasticidade na população adulta. Como resultado, foi verificado que a TBA é superior ao placebo no que diz respeito à redução do escore EA/EAM tanto em membros superiores quanto em inferiores. Além disso, a maioria dos estudos incluídos, que avaliou o desfecho dor associada à espasticidade, demonstrou maior redução nos grupos que fizeram uso da TBA. A melhora da espasticidade e da dor associada a ela, no entanto, não refletiu em melhora da qualidade de vida dos pacientes. Em relação à segurança, foi demonstrado não haver diferença na frequência dos eventos adversos no uso da TBA em comparação ao placebo. Dessa forma, manteve-se a recomendação do uso da TBA no tratamento da espasticidade em adultos.

QUESTÃO 2: A TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A (TBA) É EFICAZ E SEGURA PARA O TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM CRIANÇAS?

Recomendação: A TBA é recomendada para o tratamento da espasticidade em crianças (recomendação não graduada por já ser preconizado no PCDT de espasticidade publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº2/2017).

A seleção das evidências para a revisão sistemática do uso da TBA em crianças foi realizada em duas etapas: (1) foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) com meta-análise que avaliam o efeito da TBA em crianças; (2) a revisão sistemática selecionada foi atualizada, incluindo-se ensaios clínicos randomizados publicados a partir da data da busca da revisão.

Etapa 1:

Na figura 8, está descrita a seleção das RS sobre a TBA para o tratamento de espasticidade em crianças. Das 13 RS identificadas (Quadro G), as duas mais recentes eram de 2019, sendo uma delas publicada pela Colaboração Cochrane (Blumetti *et al*, 2019⁵⁹).

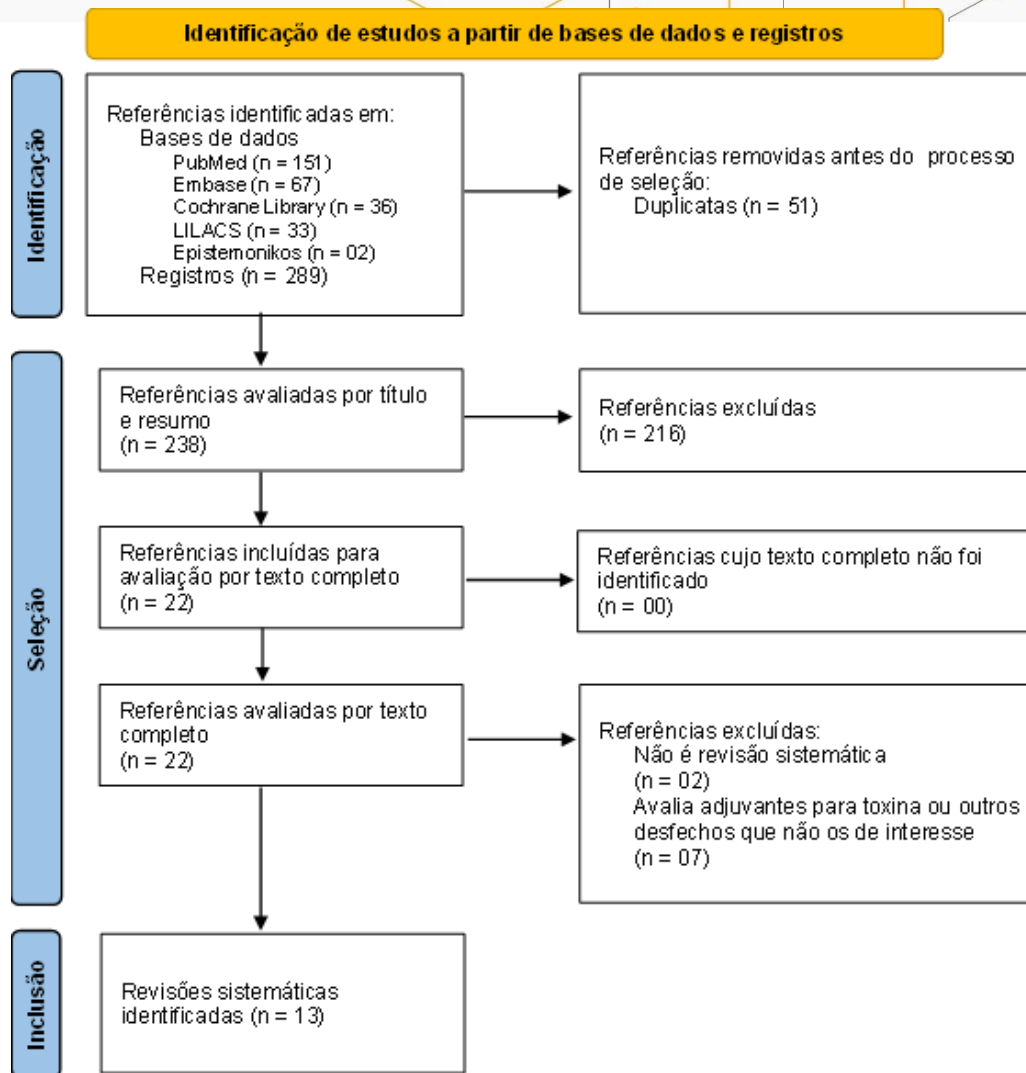


Figura 8. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre toxina botulínica no tipo A (TBA) para o tratamento da espasticidade

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria

**Quadro G. Relação das revisões sistemáticas avaliadas na etapa 1 - toxina botulínica A em crianças**

| Revisões Sistemáticas sobre o uso da toxina botulínica A em crianças |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Boyd RN, Hays RM. Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. <i>Eur J Neurol</i> 2001; 8 Suppl 5: 1–20.2. Ryll U, Bastiaenen C, De Bie R, et al. Effects of leg muscle botulinum toxin A injections on walking in children with spasticity-related cerebral palsy: a systematic review. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2011; 53: 210–216.3. Blumetti FC, Belloti JC, Tamaoki MJ, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy. <i>Cochrane database Syst Rev</i> 2019; 10: CD001408.4. Pin TW, Elmasry J, Lewis J. Efficacy of botulinum toxin A in children with cerebral palsy in Gross Motor Function Classification System levels IV and V: a systematic review. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2013; 55: 304–313.5. Koog YH, Min B-I. Effects of botulinum toxin A on calf muscles in children with cerebral palsy: a systematic review. <i>Clin Rehabil</i> 2010; 24: 685–700.6. Albavera-Hernández C, Rodríguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. <i>Clin Rehabil</i> 2009; 23: 394–407.7. Kahraman A, Seyhan K, Değer Ü, et al. Should botulinum toxin A injections be repeated in children with cerebral palsy? A systematic review. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2016; 58: 910–917.8. Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2013; 55: 885–910.9. Wasiak J, Hoare B, Wallen M. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. <i>Cochrane database Syst Rev</i> 2004; CD003469.10. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, et al. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). <i>Cochrane database Syst Rev</i> 2010; 2010: CD003469.11. Reeuwijk A, van Schie PEM, Becher JG, et al. Effects of botulinum toxin type A on upper limb function in children with cerebral palsy: a systematic review. <i>Clin Rehabil</i> 2006; 20: 375–387.12. Guyot P, Kalyvas C, Mamane C, et al. Botulinum Toxins Type A (Bont-A) in the Management of Lower Limb Spasticity in Children: A Systematic Literature Review and Bayesian Network Meta-analysis. <i>J Child Neurol</i> 2019; 34: 371–381.13. García Salazar LF, dos Santos GL, Pavão SL, et al. Intrinsic properties and functional changes in spastic muscle after application of BTX-A in children with cerebral palsy: systematic review. <i>Dev Neurorehabil</i> 2015; 18: 1–14. |

Fonte: autoria própria

Etapa 2

Diante dos resultados de uma busca exploratória por revisões sistemáticas que tenham avaliado a TBA no tratamento de espasticidade, optou-se por realizar atualização de uma revisão sistemática da Colaboração Cochrane (Blumetti *et al*, 2019⁵⁹), que avaliou a TBA no tratamento de espasticidade em crianças com paralisia cerebral (membros inferiores).

Deste modo, a estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Crianças com paralisia cerebral, diagnosticadas com espasticidade

Intervenção: Toxina botulínica do tipo A

Comparador: Placebo ou fisioterapia/terapia padrão

Desfechos: Primários: dor, amplitude do movimento, qualidade de vida, eventos adversos, alteração da Escala de Ashworth ou da Escala de Ashworth Modificada; secundários: capacidade funcional durante as atividades de vida diária mensurada por escalas de movimento funcional.

Métodos e resultados da busca:

A presente síntese consistiu em uma atualização de uma revisão sistemática com meta-análise



realizada em 2019⁵⁹. Foi realizada uma nova busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, CINAHL e EMBASE. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em 11 de agosto de 2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro H.

Quadro H. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o uso de toxina botulínica do tipo A no tratamento de espasticidade em crianças

| Bases de dados | Estratégia de busca |
|----------------------|--|
| MEDLINE (via Pubmed) | ((("Cerebral palsy"[MeSH Terms]) OR ("cerebral pals*")) AND (((((((((Botulinum toxins[MeSH Terms]) OR ("botulin*")) OR (Botox)) OR (Dysport)) OR (Prosigne)) OR (Xeomin)) OR (OnabotulinumtoxinA)) OR (AbobotulinumtoxinA)) OR (IncobotulinumtoxinA))) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))) Filters: from 2018/10/1 - 2021/8/5 |
| EMBASE | ('cerebral palsy'/exp OR 'central paralysis' OR 'cerebral palsy' OR 'cerebral paralysis' OR 'cerebral paresis') AND ('botulinum toxin a'/exp OR 'abobotulinum toxin a' OR 'abobotulinumtoxin a' OR 'botox' OR 'botulinium a toxin' OR 'botulin toxin a' OR 'botulinum a toxin' OR 'botulinum toxin type a' OR 'botulinum toxins, type a' OR 'incobotulinum toxin a' OR 'incobotulinumtoxin a' OR 'incobotulinumtoxina' OR 'onabotulinum toxin a' OR 'onabotulinumtoxin a' OR 'onabotulinumtoxina' OR 'prosigne' OR 'abobotulinumtoxina') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [1-10-2018]/sd NOT [6-8-2021]/sd AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) |
| Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Cerebral Palsy] explode all trees #2 cerebral pals* #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees #5 (botulinum or botulinium) and (toxin or toxins) #6 botulin* #7 Botox #8 Dysport #9 Prosigne #10 Xeomin #11 OnabotulinumtoxinA #12 AbobotulinumtoxinA #13 IncobotulinumtoxinA #14 (#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13) #15 #3 AND #14 |
| CINAHL (EBSCO Host) | MH "Clinical Trials" OR PT clinical trial OR TX clinic* n1 trial* OR (TX ((singl* n1 blind*) or(singl* n1 mask*)) or TX ((doubl* n1 blind*) or(doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or(tripl* n1 mask*)) or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))) OR TX randomi* control* trial* OR MH "Random Assignment" OR TX random* allocat* OR TX placebo* OR MH "Placebos" OR MH "Quantitative Studies" OR TX allocat* random* AND MH "Botulinum toxins" OR ((botulinum OR botulinium) AND (toxin OR toxins)) OR botulin* OR botox OR dysport OR prosigne OR xeomin OR OnabotulinumtoxinA OR AbobotulinumtoxinA OR IncobotulinumtoxinA AND MH "Cerebral palsy" OR cerebral pals |
| Web of Science | ((TS=(random* or placebo* or assign* or allocat* or "cross-ove"r or crossover or control or controls or((singl* or doubl* ortripl* ortrebl*) AND (blind* or mask*)) or prospective or factorial*)) AND TS=(botulin or botox or Dysport or Prosigne or Xeomin or OnabotulinumtoxinA or AbobotulinumtoxinA or IncobotulinumtoxinA) OR TS=((botulinum OR botulinium) NEAR/3 (toxin OR toxins))) AND "cerebral pals*" (All Fields) Timespan: 2018-10-01 to 2021-08-05 |

Fonte: autoria própria

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se estudos clínicos randomizados (ECR) que avaliassem a TBA para o tratamento da espasticidade. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: crianças (indivíduos com idade entre o nascimento e 18 anos) com paralisia cerebral (PC) que foram tratadas para espasticidade de membros inferiores. Foram incluídos estudos envolvendo diagnósticos mistos somente se os dados do grupo com PC pudessem ser extraídos separadamente. Não foram feitas restrições quanto ao nível funcional ou distribuição topográfica.

(b) Tipo de intervenção: TBA nos músculos dos membros inferiores. O grupo de tratamento deve ter recebido toxina botulínica A, e o grupo controle não deve ter recebido toxina botulínica A. Co-intervenções foram permitidas, desde que aplicadas em ambos os grupos.

(c) Tipos de estudos: foram considerados ECR comparando TBA a placebo ou fisioterapia.

(d) Desfechos: medidas de função e estrutura corporal (amplitude de movimento e espasticidade), bem como atividade e participação (análise de marcha e função). Outras medidas, como qualidade de vida e satisfação, também são consideradas relevantes.

(e) Idioma: não foram feitas restrições.

Para todos os ECR incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado, sendo empregada a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0), tanto a versão para ECR paralelos, quanto para ECR cruzados^{1,91}. Para a avaliação do grau de certeza das evidências foi utilizada a abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)^{1,92}.

Resultados da busca

A revisão original⁵⁹ incluiu 31 estudos com quatro comparações principais com base nas intervenções de controle: (1) toxina botulínica e fisioterapia/exercícios; (2) toxina botulínica e placebo; (3) toxina botulínica e gesso seriado; (4) toxina botulínica e órtese. Nesta atualização foram incluídos 23 estudos a partir da revisão anterior, os estudos das comparações três e quatro da revisão original foram excluídos. Foram excluídos também um estudo, e seu relato secundário,

que utilizou uma co-intervenção (órtese SWASH®) apenas no grupo intervenção^{60,61}, outros dois estudos que não relataram nenhum desfecho de interesse^{62,63}. Um relato secundário (publicação secundária) do estudo de Scholtes 2006⁶⁴ também foi excluída por não abordar nenhum desfecho de interesse para esta revisão.

Inicialmente, foram identificadas 548 publicações a partir das novas buscas. Após a exclusão das duplicatas (n = 156) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 51 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo (Figura 9). Foram incluídas duas publicações na presente atualização. Totalizando 25 estudos incluídos na revisão. Foi realizada busca manual na lista de referências de revisões sistemáticas recentemente publicadas, mas nenhum outro estudo foi incluído por essa busca. A lista de estudos excluídos e a razão para exclusão é apresentada no Quadro I.

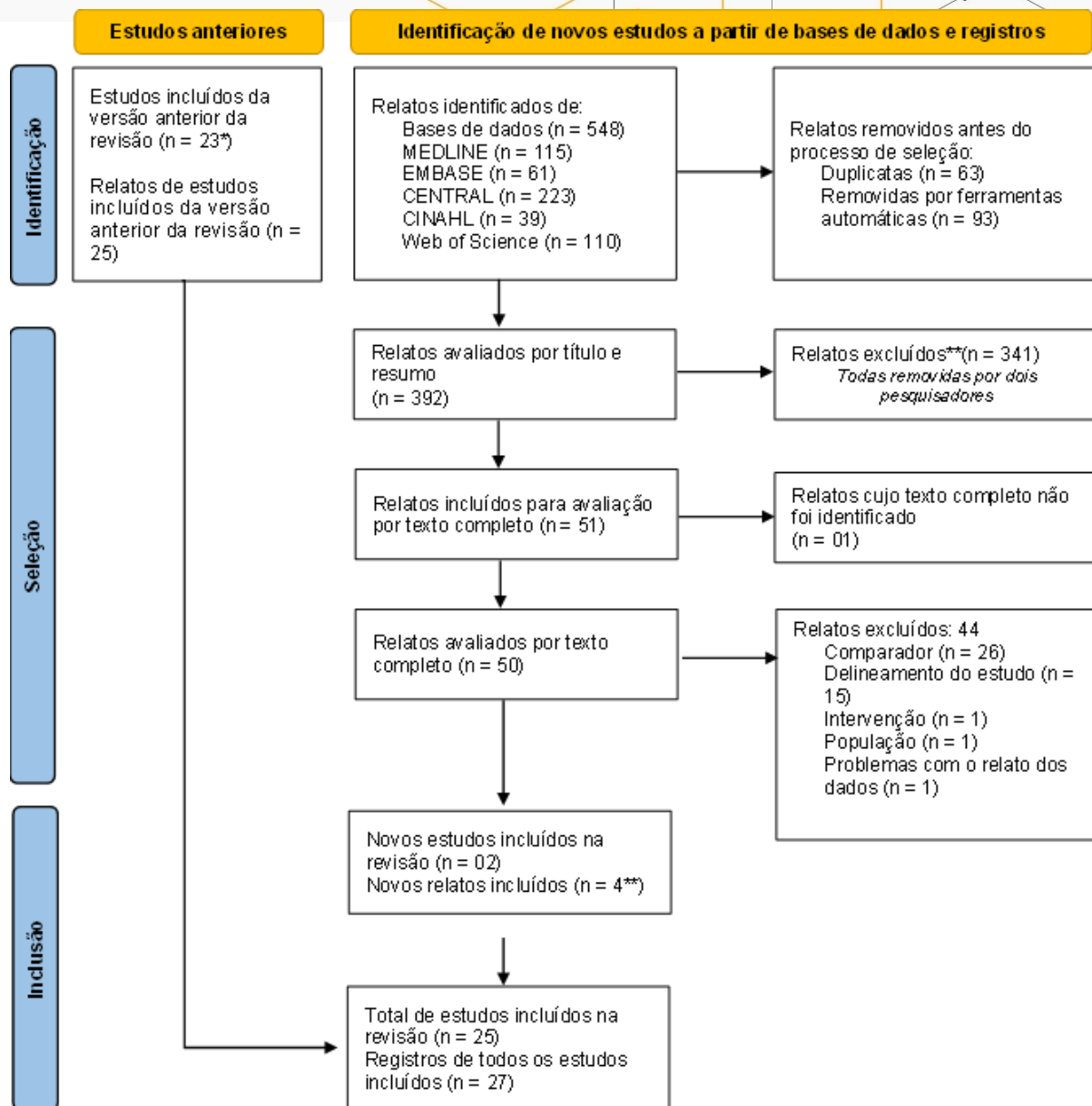


Figura 9. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre toxina botulínica no tipo A (TBA) para o tratamento da espasticidade em crianças

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Notas: * Para fins desta revisão, os estudos das comparações três e quatro da revisão original foram excluídos. Foram excluídos também um estudo que utilizou uma co-intervenção apenas no grupo intervenção e outros dois estudos que não relataram nenhum desfecho de interesse; ** Várias publicações (resumo) de um mesmo registro de estudo (NCT01603628) ainda não publicado de forma completa, mas com dados disponíveis no ClinicalTrials.gov

Fonte: autoria própria

Quadro I. Lista de referências excluídas na fase de elegibilidade por leitura de texto completo dos estudos clínicos – sínteses sobre toxina botulínica do tipo A em adultos

| Comparador |
|---|
| ACTRN12607000326493. A randomised controlled trial to determine the optimum frequency of Botulinum Toxin injections to the calf in children with cerebral palsy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000326493 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01838248/full (2007). |
| ChiCTR-IPR-15006318. A clinical study on different doses of botulinum toxin A injection on the lower extremities spasm in children with cerebral palsy by ultrasound guidance. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006318 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01829975/full (2015). |
| Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA for upper- or combined upper- and lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: results of the Phase 3 XARA study. <i>Toxicon</i> 2021; 190: S14–S15. |
| Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. IncobotulinumtoxinA Efficacy/Safety in Upper-Limb Spasticity in Pediatric Cerebral Palsy: Randomized Controlled Trial. <i>Pediatr Neurol</i> 2021; 123: 10–20. |
| Dabrowski E, Chambers HG, Heinen F, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA for upper-limb or combined upper- and lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: XARA study design. <i>Toxicon</i> 2018; 156: S19–S19-. |
| Dabrowski E, Chambers HG, Heinen F, et al. Multi-level and multi-pattern lower-and upper-limb spasticity treatment with incobotulinumtoxinA in children and adolescents with cerebral palsy. <i>Mov Disord</i> 2020; 35: S522–S522-. |
| Dağ N, Cerit MN, Şendur HN, et al. The utility of shear wave elastography in the evaluation of muscle stiffness in patients with cerebral palsy after botulinum toxin A injection. <i>J Med Ultrason (2001)</i> 2020; 47: 609–615. |
| Esquenazi A, Gracies J-M, Picaut P, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) improves functional outcomes after single and repeat dosing in adults and children with spasticity. <i>Toxicon</i> 2018; 156: S30–S31. |
| Esquenazi A, Gracies J-M, Picaut P, et al. AbobotulinumtoxinA improves functional outcomes after single and repeat dosing in adults and children with spasticity. <i>PM R</i> 2019; 11: S85–S85. |
| EUCTR2005-001794-10-GB. A Phase IV, Randomised, Double-blind, Dose-ranging, Study in Children and Young People to determine the Optimal Dose of Botulinum Toxin Type-A (Dysport®) in Managing the Symptoms of Hip Muscle Spasticity due to Cerebral Palsy - Use of Dysport in Managing Symptoms of Hip Muscle Spasticity in Cerebral Palsy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001794-10-GB , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01858212/full (2006). |
| EUCTR2014-002539-32-NO. Does botox make walking easier i in children with cerebral palsy? http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002539-32-NO , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01859032/full (2014). |
| Heinen F, Kanovsky P, Schroeder AS, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA for lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy. <i>Toxicon</i> 2018; 156: S44–S44-. |
| Heinen F, Kaňovský P, Schroeder AS, et al. Improvement of spasticity-related pain with incobotulinumtoxinA treatment in children/adolescents with cerebral palsy: Pooled analysis of three Phase 3 studies. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2021; 63: 38. |
| Heinen F, Kaňovský P, Schroeder AS, et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. <i>J Pediatr Rehabil Med</i> 2021; 14: 183–197. |
| Influence of combined use of botulinum therapy and robotic kinesiotherapy on indicators of general motor function in children with cerebral palsy. <i>Toxicon</i> 2018; 156: S6–S6-. |
| ISRCTN24558210. Single blinded cross over trial of two, versus multiple, injections of Botulinum A (Dysport), into the gastrocnemius muscle of children with cerebral palsy, to compare efficacy and discomfort of either method. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24558210 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01832642/full (2004). |
| Kanovsky P, Gaebler-Spira D, Schroeder AS, et al. Pooled efficacy/safety analysis of incobotulinumtoxinA for upper-/lower-limb spasticity in children with severe cerebral palsy (GMFCS level IV-V). <i>Dev Med Child Neurol</i> 2021; 63: 39–39-. |
| Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (IncobotulinumtoxinA) in the treatment of patients with cerebral palsy. <i>Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova</i> 2017; 117: 37–44. |
| Long-term safety and efficacy of incobotulinumtoxinA for lower- or combined upper- and lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy. <i>Toxicon</i> 2018; 156: S56–S56-. |
| Love S, Cole J, Valentine J, et al. Should we be using botulinum toxin earlier? <i>Dev Med Child Neurol</i> 2010; 52: 35–35-. |

| |
|---|
| Meilahn J, Kim H, Racette B, et al. Long-term safety and efficacy of onabotulinumtoxinA for the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy: Open-label extension study. <i>Ann Neurol</i> 2019; 86: S99–S100. |
| NTR41. Effect of botulinum toxin treatment in children with cerebral palsy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR41 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01854802/full (2005). |
| Oleszek J, Tilton A, Carranza J, et al. Dosing from a phase 3, pivotal study of abobotulinumtoxinA injection in upper-limb muscles in pediatric patients with cerebral palsy. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2020; 62: 116–116-. |
| Pooled efficacy and safety analysis of incobotulinumtoxinA in the treatment of upper- and lower-limb spasticity in children with severe cerebral palsy (GMFCS levels IV and V). <i>Toxicon</i> 2021; 190: S36–S36-. |
| Schroeder AS, Kanovsky P, Chambers HG, et al. Sustained efficacy of incobotulinumtoxinA over 6 injection cycles for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy. <i>Toxicon</i> 2021; 190: S67–S68. |
| Yigitoglu P, Kozanoglu E. Effectiveness of electrical stimulation after administration of botulinum toxin in children with spastic diplegic cerebral palsy: a prospective, randomized clinical study. <i>Turkish J Phys Med Rehabil</i> 2019; 65: 16–23. |
| Delineamento do estudo |
| ACTRN12607000484448. The effect of botulinum toxin-A on the functional ability of the very young child with spastic hemiplegia due to cerebral palsy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000484448 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01880012/full . |
| Boyd RN. The central and peripheral effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02272486/full . |
| EUCTR2013-002896-17-AT. Functional evaluation of two therapy concepts: dynamic orthoses and BoNT. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002896-17-AT , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01886962/full (2013). |
| Goldberg MJ. Botulinum toxin type A improved ankle function in children with cerebral palsy and dynamic equinus foot deformity. <i>J Bone Joint Surg Am</i> 2000; 82: 874–874-. |
| ISRCTN85066174. Botulinum Toxin in the management of spasticity in children with cerebral palsy: a randomised double blind trial. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN85066174 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01849456/full (2004). |
| Mall V, Berweck S, Kirschner J, et al. Treatment of spastic movement disorders during childhood with botulinum toxin A. <i>Klin Neurophysiol</i> 2001; 32: 218–224. |
| NCT03704155. Effect of Botulinum Toxin Type A Associated With Physical Therapy on Children With Spastic Cerebral Palsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03704155 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01648830/full (2018). |
| NCT04328168. Comparison Of The Effectiveness Of Physiotherapy Methods. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04328168 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02089492/full (2020). |
| NTR1655. Kosten-effectiviteit van combinatie behandeling botuline-toxine injecties en intensieve fysiotherapie bij kinderen met spastische Cerebrale Parese. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1655 , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01824634/full (2009). |
| RBR-5qzs8h. Static Balance in Children with Cerebral Palsy Submitted to Neuromuscular Block and Neuromuscular Electrical Stimulation. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5qzs8h , https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01839521/full (2012). |
| SCHASFOORT F, PANGALILA R, SNEEKES E, et al. INTRAMUSCULAR BOTULINUM TOXIN PRIOR TO COMPREHENSIVE REHABILITATION HAS NO ADDED VALUE FOR IMPROVING MOTOR IMPAIRMENTS, GAIT KINEMATICS AND GOAL ATTAINMENT IN WALKING CHILDREN WITH SPASTIC CEREBRAL PALSY. <i>J Rehabil Med (Stiftelsen Rehabiliteringsinformation)</i> 2018; 50: 732–742. |
| Sobti A, Magill N, Norman-Taylor F. Preoperative botulinum toxin a for children with bilateral cerebral palsy undergoing major hip surgery: a randomised double-blind placebo-controlled trial with 6 months follow-up. <i>Arch Dis Child</i> 2020; 105: A23–A23-. |
| Value of botulinum toxin injections preceding a comprehensive rehabilitation period for children with spastic cerebral palsy: a cost-effectiveness study. <i>J Rehabil Med</i> 2018; 50: 22–29. |
| Will E, Magill N, Arnold R, et al. Preoperative botulinum neurotoxin A for children with bilateral cerebral palsy undergoing major hip surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2019; 61: 1074–1079. |
| Intervenção |

Elnaggar RK, Alqahtani BA, Elbanna MF. Functional outcomes of botulinum neurotoxin-A injection followed by reciprocal electrical stimulation in children with cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci* 2020; 38: 431–441.

População

EUCTR2005-004685-17-BE. A prospective placebo controlled study of botulinum toxin (BOTOX) on gait disorder induced by spastic equinovarus foot. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004685-17-BE>, <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01837625/full> (2006).

Dados incompletos para análise

Dursun N, Bonikowski M, Dabrowski E, Matthews D, Gormley M, Tilton A, Carranza J, Grandoulier A S, Picaut P & Delgado Mauricio R (2020) Efficacy of Repeat AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Injections in Improving Gait in Children with Spastic Cerebral Palsy, *Developmental Neurorehabilitation*, 23:6, 368-374, DOI: 10.1080/17518423.2019.1687602

Análise e apresentação dos resultados

Foram avaliadas 27 publicações de 25 estudos diferentes, todos considerados ECR. Quatro⁶⁵⁻⁶⁸ estudos não relataram a distribuição motora e a maioria dos estudos (n=14) incluiu crianças com, pelo menos, um tipo de disfunção motora. Em relação aos músculos alvo, a maior parte dos estudos (n=15) envolveu injeções isoladas de TBA nos flexores plantares do tornozelo (gastrocnêmio ou sóleo; ou ambos) e por esse motivo as análises, em sua maioria, foram realizadas com foco nesse grupamento muscular. Nos quadros J e K, estão descritas as principais características dos estudos incluídos.

Os resultados da presente atualização foram agrupados em duas comparações principais: (1) TBA e fisioterapia/cuidado usual e (2) TBA e placebo. Ainda, foram analisados considerando o período em que foram avaliados, da seguinte forma:

Curto prazo: desfechos avaliados duas a oito semanas após a intervenção

Médio prazo: resultados avaliados em 12 a 16 semanas após a intervenção

Longo prazo: resultados avaliados em 24 semanas ou mais após a intervenção

Quadro J. Características dos estudos clínicos avaliando toxina botulínica A comparada à fisioterapia no cuidado de crianças com espasticidade.

| Autor (ano) | Características | Desfecho avaliado |
|------------------------------|---|---|
| Bertan (2020) ¹¹⁵ | <p>Objetivo: comparar a resposta do músculo gastrocnêmio após injeção de toxina botulínica com um programa de exercícios em casa, por meio de um método elastográfico (impulso de força de radiação acústica - ARFI) e examinar a relação entre os parâmetros elastográficos e clínicos (MTS, MAS e WeeFIM).</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA (50 U/músculo, 100 U total)</p> <p>Incluiu 33 crianças (49 membros inferiores) com idade entre 2 e 7 anos</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio medial e lateral</p> <p>Estudo clínico randomizado, simples-cego (avaliador cego), o grupo controle foi submetido a um programa de exercícios em casa. Não foi</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Rigidez muscular (avaliada por elastografia de onda de cisalhamento) · MTS · MAS · WeeFIM* <p><i>* O estudo não forneceu os valores da</i></p> |

| Autor (ano) | Características | Desfecho avaliado |
|---------------------------------|--|--|
| | descrito o tempo de seguimento total, mas foram feitas uma avaliação basal (início), após quatro e 12 semanas. | <i>WeeFim, este desfecho não foi incluído nas análises de nossa revisão.</i> |
| Chaturvedi (2013) ⁶⁶ | <p>Objetivo: comparar os efeitos combinados da fisioterapia e toxina botulínica com fisioterapia isolada em crianças com PC espástica usando imagens de tensor de difusão</p> <p>Tipo de toxina botulínica: abobotulinumtoxinA 100 a 500 U/músculo não excedendo 30 U/kg</p> <p>Local da injeção: variável, mas sempre em membros inferiores</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Incluiu 36 crianças com idade acima de 2 anos</p> <p>Tipo de estudo: randomizado, aberto, todos os pacientes receberam um protocolo de fisioterapia padronizado (controle e intervenção). Os pacientes tiveram uma avaliação basal e após seis meses.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Imagens de tensor de difusão · GMFM |
| Çağlar (2019) ⁶⁵ | <p>Objetivo: avaliar a mudança na capacidade de locomoção e espasticidade de crianças com PC que receberam injeção de toxina botulínica tipo A e foram submetidas a terapia de reabilitação</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxina 3 UI/kg/músculo</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio, sóleo, tibial anterior e posterior, quadríceps, adutores do quadril e isquiotibiais</p> <p>GMFCS: não descrito por participantes</p> <p>Incluiu 30 crianças com idade entre dois e 15 anos.</p> <p>Tipo de estudo: estudo randomizado, aberto, o grupo controle e intervenção receberam 5 sessões de fisioterapia por semana (20 sessões), seguidas dos exercícios mantidos em casa. O seguimento foi de 12 semanas, com avaliações basal, na semana 4 e 12.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · MAS · GAS · Teste de controle motor seletivo · GMFCS* <p><i>*Neste estudo a GMFCS foi utilizado como medida de desfecho em vez de descrever as características dos participantes</i></p> |
| El-Etribi (2004) ⁶⁹ | <p>Objetivo: investigar a potencial eficácia do bloqueio neuromuscular usando toxina botulínica tipo A na diplegia espástica em crianças com PC crianças, especificamente espasticidade, amplitude de movimento e padrões de marcha</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxina 3 a 6 U/kg, não excedendo 200 U</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio, adutores do quadril e/ou isquiotibiais</p> <p>GMFCS: Não descrito</p> <p>Incluiu 40 crianças com idade entre 2 e 6 anos com pé equino móvel</p> <p>Tipo de estudo: randomizado, aberto, ambos os grupos receberam fisioterapia 3 vezes na semana por 3 meses. O tempo de seguimento foi de 12 semanas, com avaliações basal, na semana 4, 8 e 12.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · MAS · PRS (modificada) · Amplitude do movimento · Eletromiograma |
| Ibrahim (2007) ⁷⁰ | <p>Objetivo: comparar os efeitos da TBA quando administrada no gastrocnêmio ou adutores do quadril (ou ambos) em crianças deambulantes com hemiplegia espástica devido à paralisia cerebral.</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxina 6 a 12 IU/kg (dose máxima total 200U)</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio lateral e medial (grupo gastrocnêmio), adutor magnus, longus e brevis (grupo adutores) e ambos os grupamentos.</p> <p>GMFCS: Não descrito, mas de acordo com os critérios de inclusão, presumivelmente todos os GMFCS I ou II</p> <p>Incluiu 60 crianças com idade entre 3 e 7 anos.</p> <p>Tipo de estudo: clínico randomizado, cegamento não descrito (provavelmente aberto pela natureza da intervenção). A duração total do acompanhamento não é clara. As crianças foram observadas 6 meses após o último dos 3 ciclos de injeções de TBA, cada um separado por um intervalo de 3 a 4 meses</p> | <ul style="list-style-type: none"> · O estudo utilizou um índice de espasticidade Composto: · Escala de Ashworth modificada obtida para o quadril e tornozelo (escala original de 0 a 4 com nota +1 foi ajustado para dar uma pontuação de 0 a 5). As pontuações foram somadas, dando um índice de 0 a 10 · Principais parâmetros de marcha |
| Love (2001) ⁷¹ | <p>Objetivo: avaliar o efeito das injeções de TBA, nas extremidades inferiores, sobre a capacidade funcional de crianças com hemiplegia espástica devido à PC</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxina 2,8 a 7,3 U/kg</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio (tríceps sural) e tibial posterior</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Amplitude de movimento passiva do tornozelo · MTS · MAS |

| Autor (ano) | Características | Desfecho avaliado |
|---|---|---|
| | <p>GMFCS: todos os pacientes nível I Incluiu 24 crianças de 3 a 13 anos Tipo de estudo: clínico randomizado, cegamento não descrito (provavelmente aberto pela natureza da intervenção). Seguimento de 6 meses com avaliações no início do estudo e nos meses 1, 3 e 6.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Medida da função motora bruta · Satisfação dos pais (escala visual analógica) |
| Navarrete (2010) ⁷² | <p>Objetivo: avaliar o nível de independência funcional de crianças com PC do tipo diplegia e hemiplegia espástica submetidas a uma terapia com TBA multinível associada às terapias abrangentes (ocupacional, ortótica e fisioterapia) nas extremidades inferiores Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA 15 U/kg de peso (dose máxima) Local da injeção: grupos musculares determinados individualmente para cada criança. Os músculos injetados foram selecionados usando a Escala de Tardieu (considerando uma diferença entre R1 e R2 > 20 °). Sofreram intervenções os músculos: gastrocnêmio bilateral, adutores bilaterais, isquiotibiais bilaterais, sóleo bilateral, tibial anterior bilateral, panturrilha unilateral, isquiotibiais unilaterais, tibial anterior unilateral. GMFCS: Grupo TBA: 0 nível I; 5 nível II; 4 nível III; 6 nível IV; 3 nível V Grupo placebo: 1 nível I; 7 nível II; 5 nível III; 4 nível IV; 1 nível V Incluiu 36 crianças com idade entre 3 e 10 anos. Tipo de estudo: randomizado, aberto. Acompanhamento por 6 meses, com avaliações no início do estudo, nos meses 1, 3 e 6.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · GMFM-88 · WeeFIM |
| Reddihough (2002) ⁷³ | <p>Objetivo: comparar e determinar o desfecho funcional de crianças com PC espástica submetidas a um programa de fisioterapia ou TBA, em um desenho <i>cross-over</i>, e verificar se as mudanças podem persistir em 6 meses após a injeção. Tipo de toxina botulínica: não descrito Local da injeção: grupos musculares determinados individualmente para cada criança de acordo com o protocolo GMFCS: Grupo TBA: 3 nível I; 6 nível II; 9 nível III; 4 nível IV Grupo controle: 4 nível I; 5 nível II; 11 nível III; 7 nível IV Incluiu 49 crianças de 2 a 6 anos (22 a 80 meses) Tipo de estudo: clínico randomizado, cegamento não descrito (provavelmente aberto pela natureza da intervenção). As crianças foram acompanhadas por 12 meses. Fase TBA: todas as crianças atendidas no início do estudo, 3 e 6 meses. Fase de controle: 30 crianças atendidas no início e 6 meses, enquanto 19 crianças atendidas no início do estudo, 3 e 6 meses</p> | <ul style="list-style-type: none"> · GMFM · Bateria de Avaliação Vulpe · MAS · Amplitude de movimento · Questionário de Percepção Parental |
| Scholtes (2006) ⁷⁴ ; Scholtes (2007) ⁷⁵ | <p>Objetivo: verificar o efeito da TBA de vários níveis nos membros inferiores e uma reabilitação abrangente, em comparação com o cuidado usual em crianças ambulatoriais com paralisia cerebral que caminham com os joelhos flexionados. Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA 4 a 6 U/kg Local da injeção: grupos musculares determinados individualmente para cada criança de acordo com o protocolo (psoas, isquiotibiais medial e lateral, adutores do quadril, reto femoral, gastrocnêmio, sóleo e músculo tibial posterior) GMFCS: grupo TBA: 9 nível I; 3 nível II; 10 nível III; 1 nível IV Grupo controle: 9 nível I; 4 nível II; 7 nível III; 3 nível IV Incluiu 46 crianças de 4 a 12 anos. Tipo de estudo: estudo clínico randomizado, aberto. Grupo TBA: avaliações no início do estudo, 6, 12 e 24 semanas. O acompanhamento foi realizado por 6 meses. A análise da marcha foi realizada apenas no início do estudo, nas semanas 6 e 24. Grupo de controle: 2 avaliações com intervalo médio de 24,61 semanas (DP 5,7; faixa de 18 a 30).</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Edinburgh visual Gait Analysis Interval Testing (GAIT) scale · GMFM-66 · Amplitude de movimento · Espasticidade (embora não tenha sido declarada, a descrição corresponde à Escala de Tardieu) |
| Steenbeek (2005) ⁷⁶ | <p>Objetivo: medir o efeito do tratamento com TBA em crianças com PC em relação às metas individuais relativas às habilidades funcionais, usando escala de alcance de metas. Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA 4 a 6 U/kg, máximo de 50 U/kg</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Escala de alcance de meta · MAS |

| Autor (ano) | Características | Desfecho avaliado |
|------------------------------|--|--|
| | Local da injeção: grupos musculares determinados individualmente para cada criança de acordo com o protocolo GMFCS: 4 nível I; 3 nível II; 3 nível III; 1 nível IV; 0 nível V Incluiu 12 crianças de 3 a 12 anos. Tipo de estudo: estudo clínico randomizado, aberto. Acompanhamento total de 14 semanas e semanal para ambos os grupos. | |
| Tedroff (2010) ⁷⁷ | Objetivo: avaliar o efeito do tratamento com TBA no tônus muscular, no desenvolvimento de contratura e no padrão de marcha em crianças pequenas com PC Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxina 6U/kg Local da injeção: flexores plantares do tornozelo GMFCS: não descrito Incluiu 16 crianças de 1 a 6 anos. Tipo de estudo: estudo clínico randomizado, aberto. Acompanhamento de 1 ano (denominado como a "fase de tratamento" do estudo). As crianças foram então acompanhadas e ambos os grupos receberam TBA conforme necessário. A avaliação final foi realizada em média 3,5 anos (DP 3,5 meses). Para os fins desta revisão, avaliamos apenas a parte controlada do estudo (avaliações no início do estudo e 1 ano após a intervenção) | <ul style="list-style-type: none"> · MAS · Amplitude do movimento · GMFM-66 · Pediatric Evaluation of Disability Inventory |
| Xu (2006) ⁶⁷ | Objetivo: Comparar os efeitos da injeção da TBA guiada por estimulação elétrica associada à fisioterapia, com a fisioterapia isolada na espasticidade do flexor plantar do tornozelo em crianças com PC. Tipo de toxina botulínica: ianbotulinumtoxina 12 U/kg Local da injeção: flexores plantares do tornozelo GMFCS: não descrito Incluiu 43 crianças de 2 a 10 anos. Tipo de estudo: estudo clínico randomizado, aberto. Acompanhamento de 3 meses. Avaliações no início do estudo, 1, 2 e 3 meses | <ul style="list-style-type: none"> · Amplitude do movimento passivo · MAS · GMFM (domínio D e E) · Velocidade da caminhada |
| Zhu (2016) ⁷⁸ | Objetivo: investigar a eficácia clínica a longo prazo e os efeitos adversos da TBA no tratamento da espasticidade gastrocnêmio em crianças de 9-36 meses com paralisia cerebral. Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxina 3 U/kg Local da injeção: gastrocnêmio GMFCS: não descrito Incluiu 80 crianças entre 9 e 36 meses. Tipo de estudo: estudo clínico randomizado, aberto. Acompanhamento de 6 meses. Avaliações no início do estudo, 1, 2, 3 e 6 meses. | <ul style="list-style-type: none"> · MTS · Eletromiografia de superfície · GMFM-88 · Eventos adversos |

Fonte: autoria própria

Quadro K. Características dos estudos clínicos avaliando toxina botulínica A comparada à placebo no cuidado de crianças com espasticidade.

| Autor (ano) | Características | Desfechos |
|-------------------------------|---|--|
| Baker (2002) ⁷⁹ | Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de três doses diferentes de Dysport® (10, 20 e 30 U/kg de peso corporal) no tratamento de espasticidade do pé equino em pacientes com PC. Tipo de toxina botulínica: abobotulinumtoxina 3 doses diferentes 10, 20 e 30 U/kg. Dose de 20U escolhida para análise. Local da injeção: junção do quarto proximal e os três quartos distais do gastrocnêmio GMFCS: TBA: 11 nível I; 1 nível II; Placebo: 14 nível I; 0 nível II Incluiu 126 crianças com idade entre 2 e 9 anos Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para os participantes, profissionais e pesquisadores. Seguimento de 16 semanas, com avaliação basal e nas semanas 4, 8 e 16. | <ul style="list-style-type: none"> · Mudança no componente dinâmico do encurtamento do gastrocnêmio · Eventos adversos · GMFM · Amplitude do movimento |
| Bjornson (2007) ⁸⁰ | Objetivo: verificar os efeitos da TBA nos músculos gastrocnêmios em crianças com diplegia espástica. Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxina 12U/kg | <ul style="list-style-type: none"> · Comprimento do passo (sistema de medição de espasticidade) |

| Autor (ano) | Características | Desfechos |
|-------------------------------|---|---|
| | <p>Local da injeção: cabeças medial e lateral do gastrocnêmio</p> <p>GMFCS: BA: 47% nível I; 41% nível II; 12% nível III; Placebo: 25% nível I; 50% nível II; 25% nível III</p> <p>Incluiu 33 crianças com idade entre 3 e 12 anos</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para os pesquisadores, coordenadores do estudo, fisioterapeutas e participantes. O estudo teve acompanhamento de 24 semanas, com avaliações basal e nas semanas 3, 8, 12 e 24.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · GMFM-66 e GMFM-88 · Cinesilogia eletromiográfica quantitativa · Escala de Ashworth · Reflexos tendinosos profundos · Clonus · Amplitude de movimento passivo do tornozelo · Torque voluntário máximo · Índice de custo de energia · COPM · GAS |
| Copeland (2014) ⁸¹ | <p>Objetivo: examinar a eficácia e a segurança do TBA intramuscular para reduzir a espasticidade e melhorar o conforto e facilidade de atendimento em crianças que não deambulam com paralisia cerebral</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA (0,5-4U/kg/ grupo muscular) não superior a 12 U/kg (ou total de 400 U)</p> <p>Local da injeção: não descrito, mas em membros inferiores e superiores</p> <p>GMFCS: Grupo TBA (IV / V): 3/20; grupo placebo (IV/V): 0/18</p> <p>Incluiu 41 crianças com idade entre 2 e 16 anos</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para pacientes, pais, cuidadores e avaliadores. A duração do acompanhamento foi de 16 semanas, com uma avaliação inicial, nas semanas 4 e 16</p> | <ul style="list-style-type: none"> · COPM · Prioridades do cuidador e índice de saúde infantil da vida com deficiência · Questionário de hipertonia de cuidado e conforto · Questionário de Qualidade de Vida em Paralisia Cerebral para Crianças · Perfil de dor pediátrica · Eventos adversos |
| Delgado (2016) ⁸² | <p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança da TBA (Dysport®) em comparação com placebo em crianças com espasticidade associada à PC.</p> <p>Tipo de toxina botulínica: abobotulinumtoxinA 10 e 15 U/kg/perna, num máximo de 1000 U ou 30 U/kg por criança.</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio e sóleo</p> <p>GMFCS: TBA 15 U / kg: 45 nível I; 24 nível II; 10 nível III; placebo: 40 nível I; 30 nível II; 7 nível II</p> <p>Incluiu 241 crianças entre 2 e 17 anos.</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para participantes, profissionais e avaliadores de desfecho. Os pacientes foram acompanhados por 12 semanas, com avaliações basal, nas semanas 4 e 12.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · MAS · Physician's Global Assessment · GAS · Escala de Tardieu · Eventos adversos |
| Tilton (2017) ⁸³ | <p>Objetivo: análise secundária de estudo duplo-cego randomizado avaliou a eficácia de 2 doses de abobotulinumtoxinA associada ao cuidado usual versus placebo, também associado ao cuidado usual, em crianças com equino dinâmico devido à paralisia cerebral utilizando a Goal Attainment Scaling.</p> <p>Ver informações de Delgado (2016)⁸².</p> | <ul style="list-style-type: none"> · GAS |
| Kanovsky (2004) ⁸⁴ | <p>Objetivo: avaliar o benefício funcional da toxina botulínica (Dysport®) no tratamento da espasticidade da PC de pé equino dinâmico</p> <p>Tipo de toxina botulínica: abobotulinumtoxinA 30 U/kg</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio</p> <p>GMFCS: Não descrito, mas de acordo com os critérios de inclusão, presumivelmente todos eram GMFCS I, II ou III.</p> <p>Incluiu 52 crianças com idade entre 2 e 7 anos</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para participantes e pesquisadores. Avaliações ocorreram no início do</p> | <ul style="list-style-type: none"> · GMFM · Avaliação videográfica da marcha · Avaliação funcional subjetiva · Eventos adversos |

| Autor (ano) | Características | Desfechos |
|----------------------------|--|---|
| | estudo e semanas 4, 8 e 16 pós-tratamento. Duração de 16 semanas de seguimento. | |
| Kim (2018) ⁶⁸ | <p>Objetivo: avaliar a segurança e eficácia de onabotulinumtoxinA para espasticidade/hipertonia de membros inferiores em crianças com PC quando comparada ao placebo</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA 4 e 8 UI/kg</p> <p>Local da injeção: Flexores plantares do tornozelo</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Incluiu 376 crianças com idade entre 2 e menores de 17 anos.</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para participantes e pesquisadores.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · MAS-B · CGI · GAS · Mudança em relação ao basal na gravidade da espasticidade do tornozelo calculado usando MTS |
| Koman (1994) ⁸⁵ | <p>Objetivo: avaliar a eficácia das injeções intramusculares locais de TBA no tratamento da deformidade equina dinâmica associada à PC</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA 1 U/kg por lado nas deformidades em equinovaro, o tibial posterior também sofreu intervenção</p> <p>Segunda injeção de TBA (onabotulinumtoxinA) 2 U/kg por lado nos mesmos locais de injeção</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio e tibial posterior</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Incluiu 12 crianças com idade entre 4 e 11 anos</p> <p>Tipo de estudo: randomizado, cego para os participantes e pesquisadores. A duração do seguimento foi de 12 semanas com avaliação inicial, nas semanas 2, 4, 8 e 12.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · PRS · Dinamometria computadorizada isocinética Biodex · Avaliações fisioterapêuticas · Eventos adversos · Avaliação dos pais/responsáveis |
| Koman (2000) ⁸⁶ | <p>Objetivo: avaliar a eficácia das injeções e segurança em curto prazo da TBA</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio (medial e lateral)</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Incluiu 114 crianças com idade entre 2 e 16 anos</p> <p>Tipo de estudo: clínico randomizado, cego para os participantes e pesquisadores. A duração do acompanhamento foi de 12 semanas, as avaliações ocorreram no início, nas semanas 2, 4, 8 e 12.</p> <p><i>1. Um total de 145 pacientes foram inicialmente inscritos e incluídos na avaliação de segurança. Os dados de 1 centro (n = 15) foram excluídos da análise de eficácia porque os regulamentos daquele país proibiam o uso de placebo em crianças; consequentemente, os dados deste centro não foram ocultados. Os dados de 16 crianças foram excluídos da avaliação de eficácia devido ao não cumprimento dos critérios de entrada.</i></p> <p><i>2. Uma vez que ambas as injeções foram administradas com 4 semanas de intervalo e com uma dose baixa cada, consideramos isso como um estudo de injeção única para os fins de nossa revisão.</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> · PRS · Médica · Amplitude de movimento passiva do tornozelo · Amplitude de movimento ativa do tornozelo · Medidas eletrofisiológicas · Eventos adversos · Anticorpos do soro sanguíneo |
| Mall (2006) ⁸⁷ | <p>Objetivo: testar a hipótese de a espasticidade do músculo adutor ser reduzida pelo tratamento com TBA.</p> <p>Tipo de toxina botulínica: abobotulinumtoxinA 30 UI/kg nos adutores (2/3 da dose total) e nos isquiotibiais mediais (1/3 da dose total)</p> <p>Local da injeção: músculos adutores e isquiotibiais mediais</p> <p>GMFCS: Grupo TBA: 1 nível I; 3 nível II; 12 nível III; 12 nível IV; 4 nível V; Grupo placebo: 2 nível I; 2 nível II; 5 nível III; 17 nível IV; 2 nível V</p> <p>Incluiu 61 crianças com idade entre 10 meses e 10 anos</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para participantes e pesquisadores/avaliadores de desfecho. O acompanhamento teve duração de 3 meses com avaliações inicial e nas semanas 4 e 12.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Distância joelho-joelho · Abdução do quadril (amplitude de movimento) · MAS · GMFM · GAS |
| Moore (2008) ⁸⁸ | <p>Objetivo: Avaliar a eficácia da TBA em longo prazo (até 2 anos).</p> <p>Tipo de toxina botulínica: abobotulinumtoxinA. Dose máxima de 15 U/kg no primeiro ciclo</p> <p>A dose máxima aumentou 5 U/kg a cada ciclo de 3 meses, até uma dose máxima de 30 U/kg. As injeções foram administradas a cada 3 meses, se clinicamente indicado, por 2 anos</p> | <ul style="list-style-type: none"> · GMFM · PEDI (aos 2 anos) · Alteração de peso · Eventos adversos |

| Autor (ano) | Características | Desfechos |
|---------------------------------|---|---|
| | <p>Local da injeção: grupos musculares determinados individualmente para cada criança de acordo com o protocolo</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Incluiu 64 crianças com idade entre 2 e 8 anos</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para participantes e pesquisadores/avaliadores de desfecho. O Acompanhamento foi realizado por dois anos. As crianças foram avaliadas no início do estudo, nas semanas 2, 6 e após 3 meses</p> <p>Este padrão continuou por até 8 vezes após as injeções ao longo de 2 anos.</p> | |
| Sutherland (1999) ⁸⁹ | <p>Objetivo: quantificar, usando a análise de marcha 3-D, quaisquer mudanças no desempenho funcional após a injeção de TBA nos músculos gastrocnêmios de crianças com paralisia cerebral que demonstraram um padrão de marcha em equino dinâmico.</p> <p>Tipo de toxina botulínica: onabotulinumtoxinA</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio (cabecas medial e lateral)</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Incluiu 20 crianças com idade entre 2 e 16 anos.</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para participantes e pesquisadores/avaliadores de desfecho. Avaliações no início do estudo e 8 semanas (4 semanas após a segunda injeção), num total de 8 semanas de acompanhamento</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Análise de marcha tridimensional <ul style="list-style-type: none"> * Dorsiflexão dinâmica do tornozelo * Parâmetros de tempo-distância * Eletromiografia dinâmica · Dorsiflexão passiva do tornozelo · Força do músculo flexor plantar (não disponível para todas as crianças) |
| Ubhi (2000) ⁹⁰ | <p>Objetivo: Para determinar se o BT-A intramuscular pode melhorar a marcha em crianças com paralisia cerebral.</p> <p>Tipo de toxina botulínica: abobotulinumtoxinA 25 U/kg para diplégicos e 15 U/kg para hemiplégicos.</p> <p>Local da injeção: gastrocnêmio e sóleo</p> <p>GMFCS: não descrito</p> <p>Incluiu 40 crianças com idade entre 2 a 16 anos.</p> <p>Tipo de estudo: estudo clínico randomizado controlado por placebo, cego para participantes e pesquisadores/avaliadores de desfecho. Avaliações basal (2 avaliações iniciais separadas por 2 semanas de intervalo) e nas semanas 2, 6 e 12, num total de 12 semanas de acompanhamento.</p> | <ul style="list-style-type: none"> · Análise de marcha em vídeo · Eventos adversos · Medida da função motora bruta · Dorsiflexão passiva do tornozelo · Custo de energia fisiológica (PCI) |

Fonte: autoria própria

Avaliação do risco de viés

De acordo com o Rob 2.0⁹¹, Para todos os desfechos de interesse avaliados nessa síntese, apenas seis estudos apresentaram baixo risco de viés^{68,81-83,86-88}. Os demais estudos foram classificados como apresentando algumas preocupações ou alto risco de viés causados, principalmente, por não fornecerem informações de maneira satisfatória sobre o processo de randomização e/ou sigilo de alocação, a respeito do cegamento das partes envolvidas no estudo ou pela ausência de cegamento de uma parte importante envolvida na avaliação do desfecho. A avaliação completa do risco de viés é apresentada no Material Suplementar 1.

A avaliação da função motora foi realizada, principalmente, utilizando a *Gross Motor Function Measure* (GMFM) e *Goal Attainment Scaling* (GAS). As análises foram realizadas considerando o período de avaliação, a curto prazo a diferença padronizada das médias [IC 95%] foi de 0,59 [0,23; 0,95] (Figura 10), para médio prazo 1,06 [0,17; 1,94] (Figura 11) e longo prazo 0,34 [-0,56; 1,24] (Figura 12). Foram realizadas análises de subgrupo para longo e médio prazo (Figuras 13 e 14). A certeza da evidência foi considerada como muito baixa.

Análise da função motora

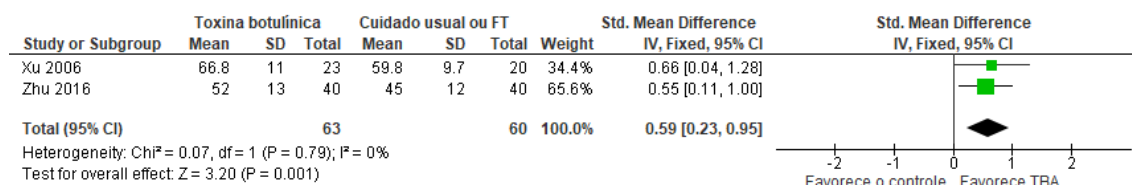


Figura 10. Forest plot da Análise de função motora - GMFM (pontuações total e alvo) - curto prazo
Fonte: autoria própria

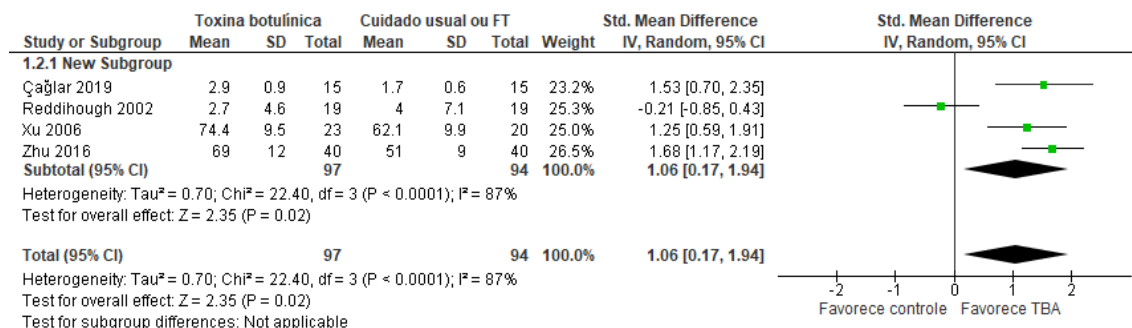


Figura 11. Forest plot da Análise de função motora - GMFM (pontuações total e alvo) e GAS - médio prazo
Fonte: autoria própria

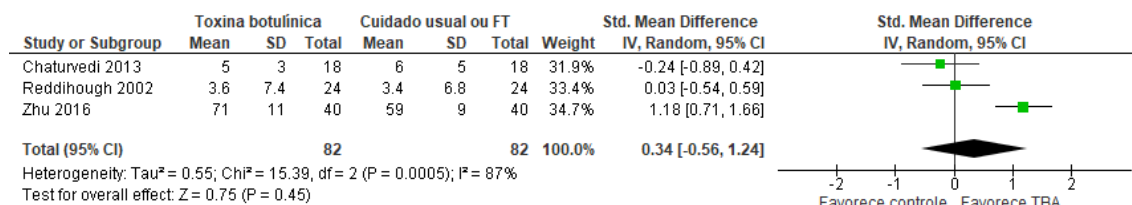


Figura 12. Forest plot da Análise de função motora - GMFM (vários domínios) - longo prazo
Fonte: autoria própria

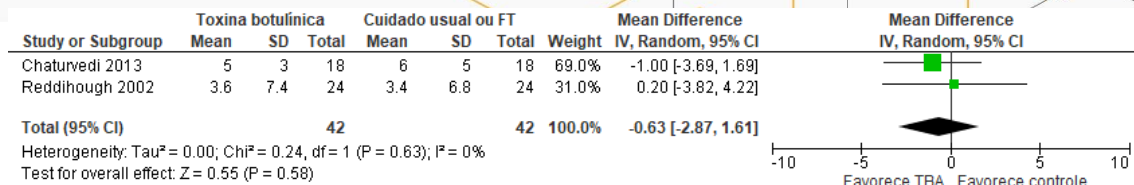


Figura 13. Forest plot da Análise de função motora - GMFM pontuação total - longo prazo (subgrupo)

Fonte: autoria própria

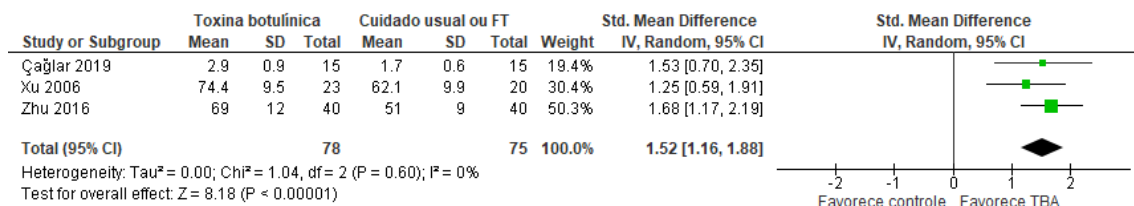


Figura 14. Forest plot da Análise de função motora - GMFM e GAS - médio prazo - análise de subgrupo

Fonte: autoria própria

Amplitude de movimento

Para análise desse desfecho foi considerada a amplitude do movimento passivo. Para a articulação do tornozelo, considerou-se preferencialmente a dorsiflexão passiva com o joelho estendido, que contrai o músculo gastrocnêmio. Na análise de curto prazo (Figura 15) foram avaliados dois estudos clínicos, que indicaram maior amplitude de movimento no grupo tratado com TBA em comparação a fisioterapia: diferença média [IC 95%]: 8,35 [1,19; 15,50]. Considerando o período de médio prazo (Figura 16), foram analisados cinco estudos, cujos resultados também favorecem a TBA, diferença média [IC 95%]: 6,37 [4,04; 8,71]. Para análise de longo prazo (Figura 17) foram considerados quatro estudos clínicos que também indicaram maior amplitude de movimento no grupo de indivíduos tratados com TBA, Diferença média [IC 95%]: 6,47 [4,42; 8,52]. Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada como muito baixa.

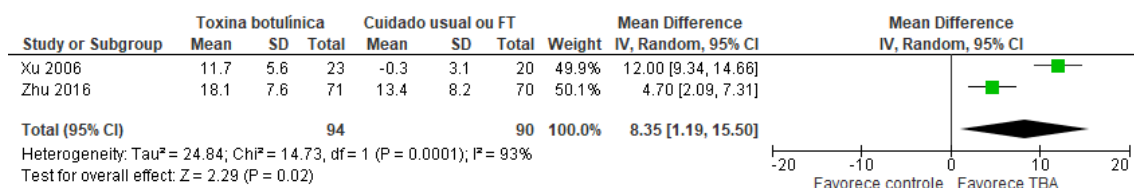


Figura 15. Forest plot da Amplitude do movimento - dorsiflexão passiva do tornozelo - curto prazo

Fonte: autoria própria

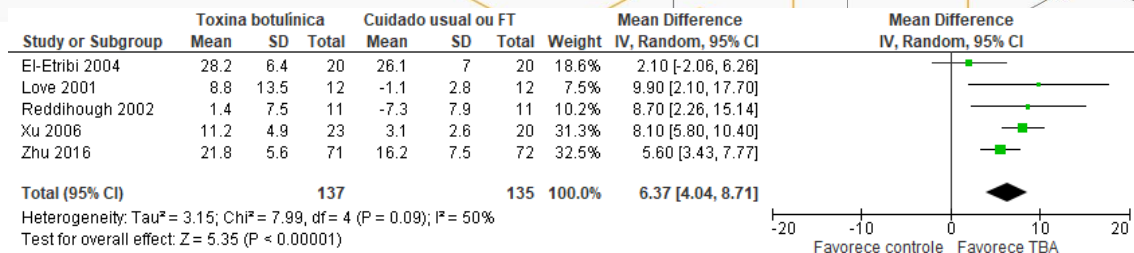


Figura 16. Forest plot da Amplitude do movimento - dorsiflexão passiva do tornozelo - médio prazo

Fonte: autoria própria

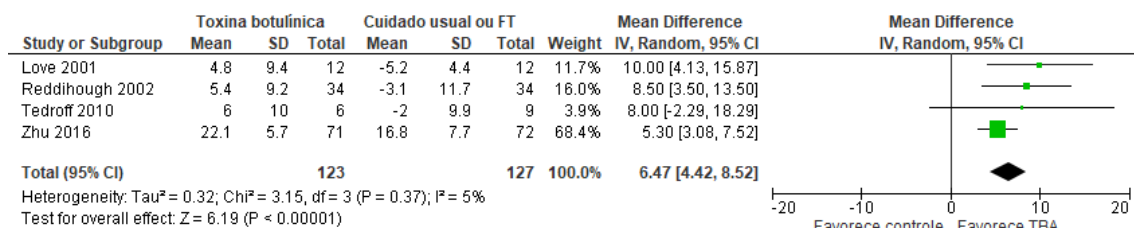


Figura 17. Forest plot da Amplitude do movimento - dorsiflexão passiva do tornozelo - longo prazo

Fonte: autoria própria

Espasticidade

A espasticidade foi avaliada com auxílio de diversas escalas. As escalas mais utilizadas pelos estudos clínicos foram a EAM (n=13) e a escala de Tardieu Modificada (n=7). Considerando a avaliação dos flexores plantares do tornozelo, as análises indicam que há maior redução nas pontuações das EA/EAM e Tardieu no grupo tratado com TBA, sendo a diferença padronizada das médias [IC 95%] de -0,77 [-1,68; 0,15] em curto prazo (Figura 18), -1,31 [-2,21; -0,41] em médio prazo (Figura 19) e -0,78 [-1,03; -0,52] em longo prazo (Figura 20). Outros grupos musculares também foram analisados a longo prazo (Figura 20). Foi realizada análise de subgrupo considerando a avaliação dos flexores plantares do tornozelo a médio prazo (Figura 21). Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada muito baixa.

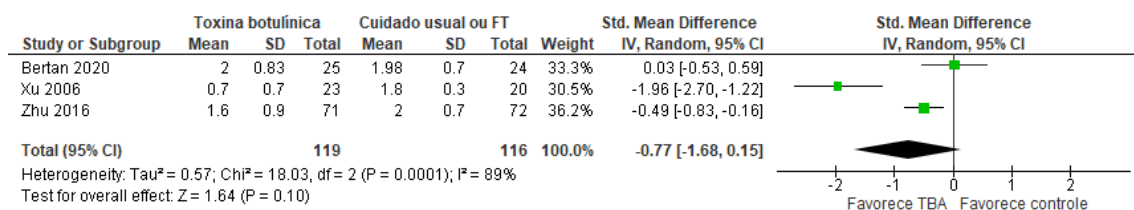


Figura 18. Forest plot da Espasticidade - flexores plantares do tornozelo - curto prazo

Fonte: autoria própria

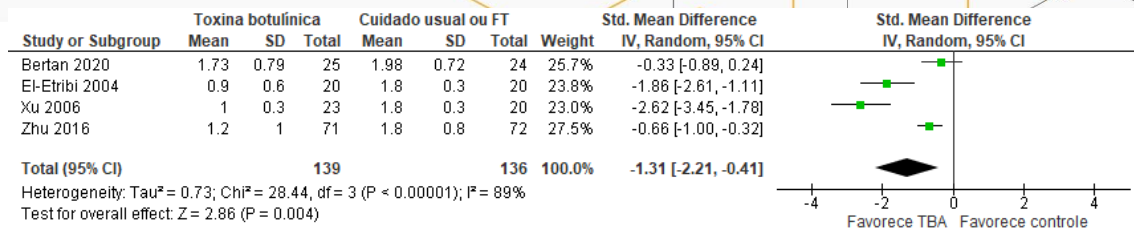


Figura 19. Forest plot da Espasticidade - flexores plantares do tornozelo - médio prazo

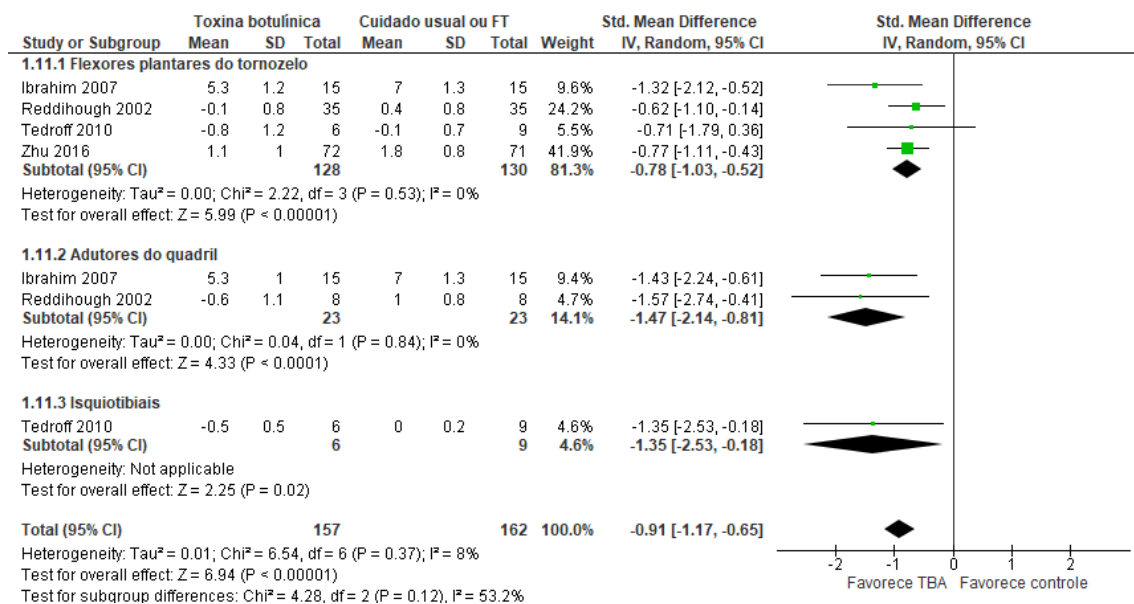


Figura 20. Forest plot da Espasticidade – vários grupos musculares - longo prazo

Fonte: autoria própria

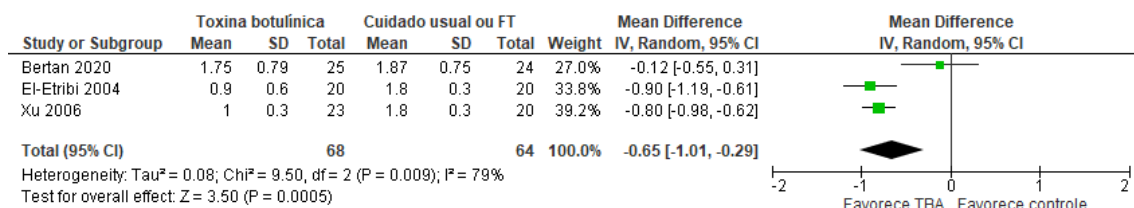


Figura 21. Forest plot da Espasticidade - flexores plantares do tornozelo - médio prazo (subgrupo)

Fonte: autoria própria

TBA comparada à placebo

Análise de marcha

Para avaliação da marcha, os estudos clínicos realizaram análise observacional utilizando uma versão da *Physician Rating Scale (PRS)* ou análise de vídeo da marcha (VGA) para classificar o padrão de marcha da criança em cinco categorias, de acordo com o contato inicial do pé. A análise realizada em curto prazo incluiu quatro estudos clínicos e a de médio prazo incluiu três. Ambas

indicaram que a utilização da TBA favorece a marcha, sendo o risco relativo [IC 95%] 1,66 [1,16; 2,37] no período de curto prazo (Figura 22) e 1,90 [1,32; 2,74] considerando médio prazo (Figura 23). Um estudo clínico realizou análise instrumental da marcha em curto prazo utilizando a goniometria avaliando o pico de dorsiflexão do tornozelo em posição e em balanço, o estudo obteve como resultado da análise diferença média [IC 95%] de 11,56 [6,17; 16,96] (Figura 24). Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada baixa.

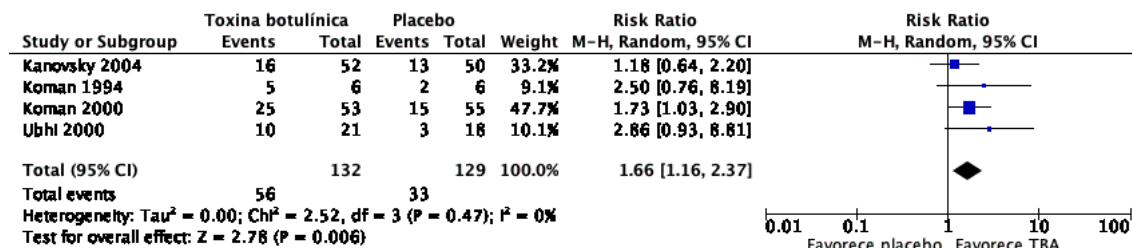


Figura 22. Forest plot da Análise observacional da marcha - VGA ou PRS – curto prazo

Fonte: autoria própria

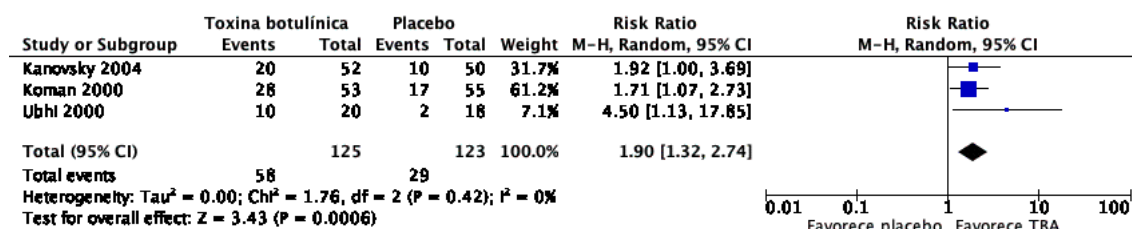


Figura 23. Forest plot da Análise observacional da marcha - VGA ou PRS - médio prazo

Fonte: autoria própria

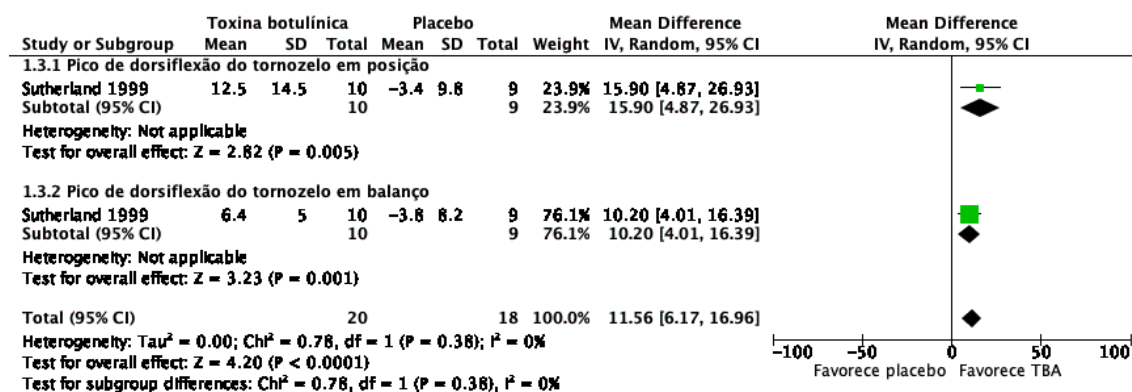


Figura 24. Forest plot da Análise instrumental da marcha – Goniometria - curto prazo

Fonte: autoria própria



Análise da função motora

Para avaliação da função motora, os estudos clínicos utilizaram a *Gross Motor Function Measure* (GMFM), *Canadian Occupational Performance Measure* (COPM) e *Physician's Global Assessment* (PGA). Na avaliação a curto prazo (Figura 25), dois estudos realizaram medida padrão, sendo que a diferença padronizada das médias [IC 95%] obtida foi -0,28 [-0,66; 0,10]. Outros dois estudos utilizaram medidas individualizadas e a diferença padronizada das médias [IC 95%] obtida foi 0,71 [0,43; 1,00]. Na avaliação a médio prazo (Figura 26), dois estudos utilizaram medida padrão e a diferença padronizada das médias [IC 95%] obtida foi 0,05 [-0,32; 0,43] e três estudos clínicos utilizaram medidas individualizadas e apresentaram como diferença padronizada das médias [IC 95%] 0,39 [0,12; 0,66]. A longo prazo, apenas um único estudo utilizou medida padrão e um outro estudo medida individualizada (Figura 27). A certeza da evidência foi considerada moderada para esse desfecho no curto e médio prazo e baixa para o longo prazo.

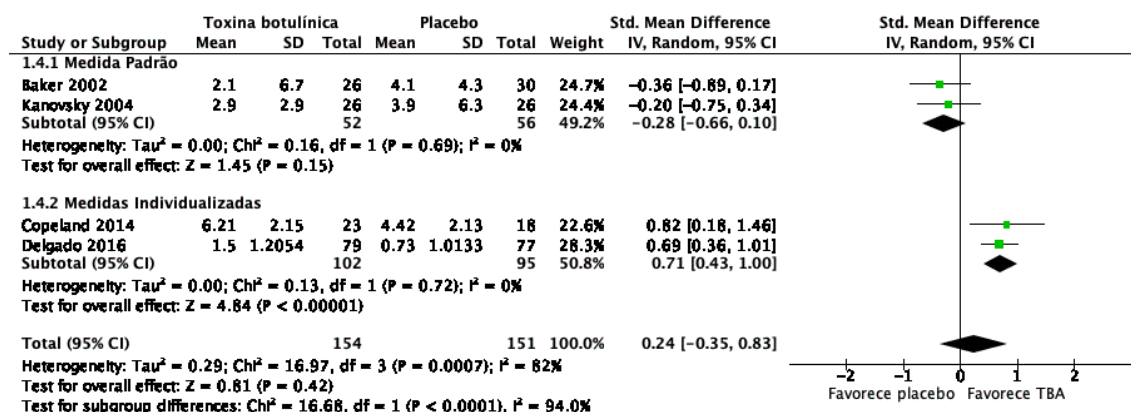


Figura 25. Forest plot da Função - GMFM, COPM ou PGA - curto prazo

Fonte: autoria própria

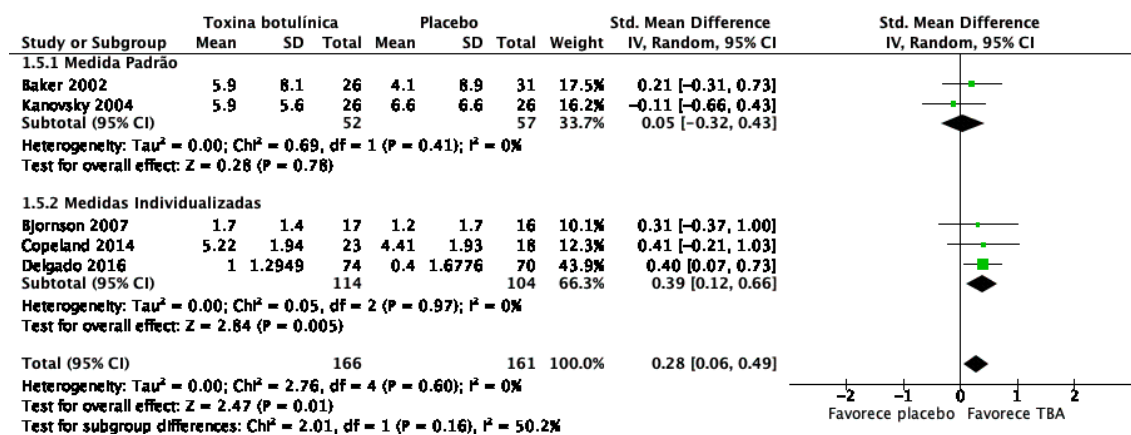


Figura 26. Forest plot da Função - GMFM, COPM ou PGA - médio prazo

Fonte: autoria própria

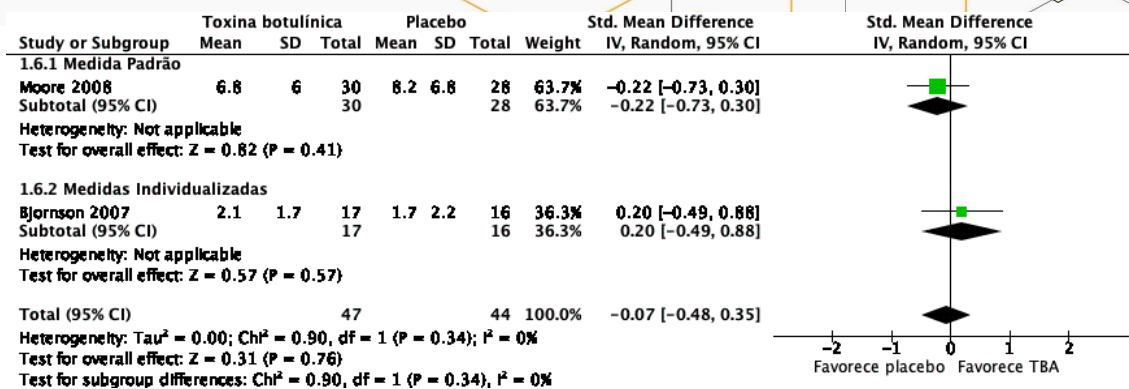


Figura 27. Forest plot da GMFM, COPM ou PGA - longo prazo
Fonte: autoria própria

Amplitude de movimento

Para análise desse desfecho foi considerada a amplitude de movimento passiva, utilizando a goniometria. Na análise de curto prazo (Figura 28) foram considerados três estudos clínicos, que indicaram maior amplitude de movimento no grupo tratado com TBA em comparação a placebo, diferença média [IC 95%]: 2,68 [0,12; 5,23]. Considerando o período de médio prazo (Figura 29), apenas dois estudos foram analisados e a diferença média [IC 95%] obtida foi 1,57 [-2,12; 5,25]. Para análise de longo prazo (Figura 30), um único estudo clínico foi considerado, com diferença média de -1,09 [-6,52; 4,33]. Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada muito baixa.

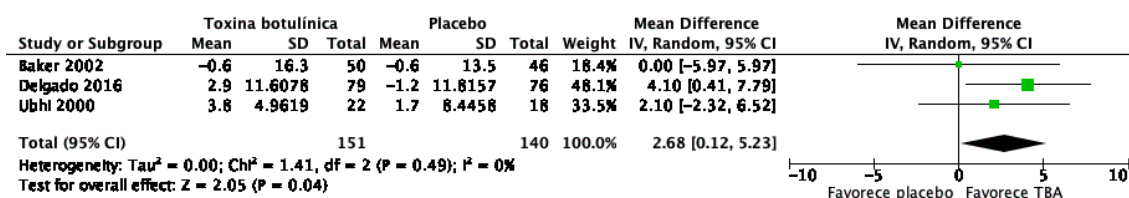


Figura 28. Forest plot da Amplitude do movimento passivo – Goniometria - curto prazo
Fonte: autoria própria

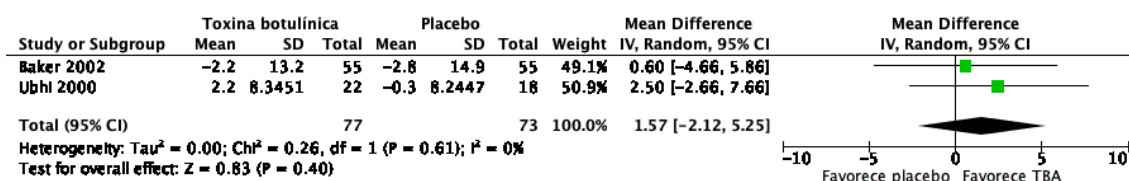


Figura 29. Forest plot da Amplitude do movimento passivo – Goniometria - médio prazo
Fonte: autoria própria

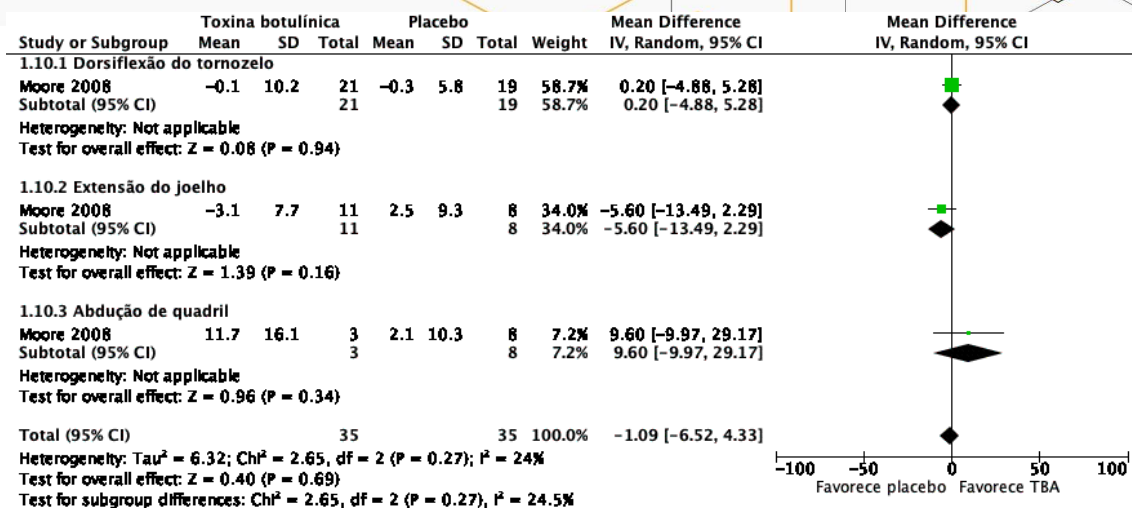


Figura 30. Forest plot da Amplitude do movimento passivo – Goniometria - longo prazo

Fonte: autoria própria

Espasticidade

A espasticidade foi avaliada com a EAM. Utilizando a avaliação dos flexores plantares do tornozelo, apenas um único ECR foi considerado na análise de curto e médio prazo (Figuras 31 e 32), o resultado obtido indica que o grupo tratado com TBA tem maior redução na pontuação da escala, sendo a diferença média [IC 95%]: -0,49 [-0,78; -0,20] e -0,50 [-0,78; -0,22], respectivamente. Na análise a longo prazo (Figura 33), outro único estudo foi considerado e a diferença média [IC 95%] foi 0,10 [-0,58; 0,78]. Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada moderada no curto e médio prazo e baixa no longo prazo.

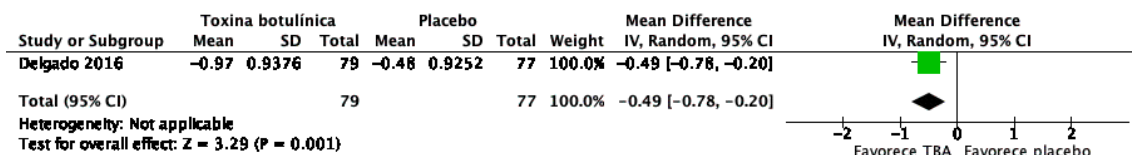


Figura 31. Forest plot da Espasticidade: flexores plantares do tornozelo – MAS - curto prazo

Fonte: autoria própria

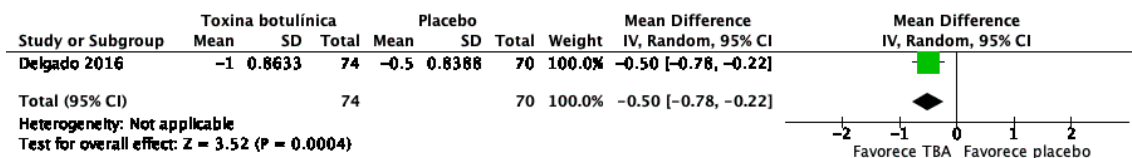


Figura 32. Forest plot da Espasticidade: flexores plantares do tornozelo – MAS - médio prazo

Fonte: autoria própria

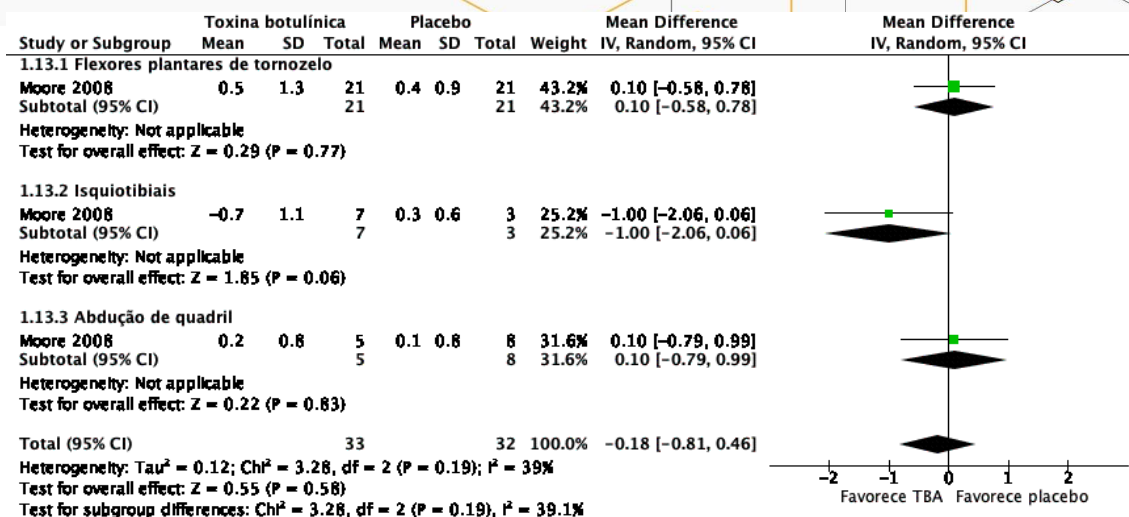


Figura 33. Forest plot da Espasticidade – MAS - longo prazo

Fonte: autoria própria

Satisfação

Para avaliar a satisfação, três estudos clínicos utilizaram uma avaliação subjetiva da percepção do cuidador sobre o benefício do tratamento. Na avaliação de curto prazo, dois ECR foram considerados com risco relativo [IC 95%] de 1,20 [0,72; 2,01] (Figura 34). Para médio prazo, também foram considerados dois estudos com risco relativo [IC 95%] obtido de 1,32 [0,94;1,83] (Figura 35). Ainda sobre esse desfecho, outros dois estudos clínicos utilizaram o domínio de satisfação da *Canadian Occupational Performance Measure (COPM)*, com análises de curto, médio e longo prazo realizadas e as diferenças médias [IC 95%] obtidas de 1,81 [0,25; 3,37], 0,96 [0,04; 1,88] e 0,10 [-1,27; 1,47] respectivamente – Figuras 36, 37 e 38. A certeza da evidência para esse desfecho foi considerada muito baixa quando utilizado o questionário subjetivo e baixa quando utilizado o COPM.

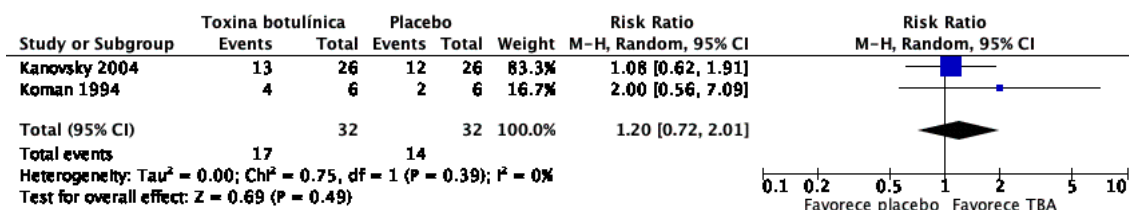


Figura 34. Forest plot da Satisfação - Questionário subjetivo - curto prazo

Fonte: autoria própria

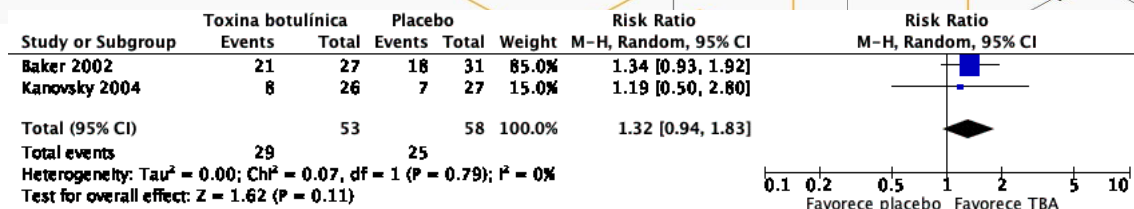


Figura 35. Forest plot da Satisfacção - Questionário subjetivo - médio prazo
Fonte: autoria própria

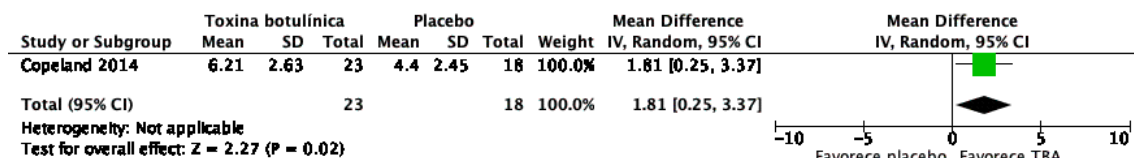


Figura 36. Forest plot da Satisfacção – COPM - curto prazo
Fonte: autoria própria

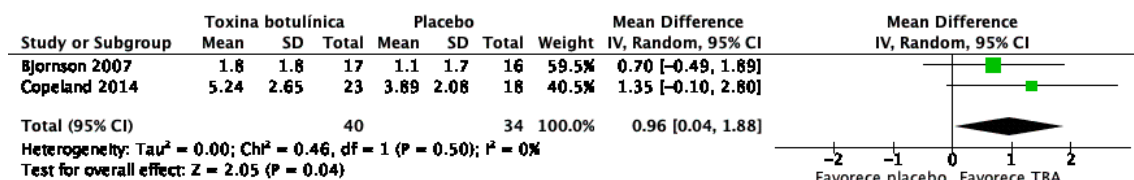


Figura 37. Forest plot da Satisfacção – COPM - médio prazo
Fonte: autoria própria

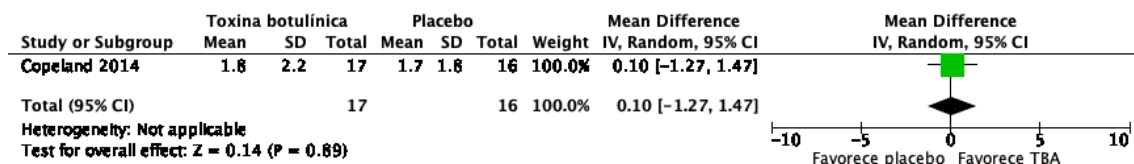


Figura 38. Forest plot da Satisfacção – COPM - longo prazo
Fonte: autoria própria

Eventos adversos

Para esse desfecho foram analisados resultados de 11 ECR. Foram considerados todos os eventos adversos relatados, independente da gravidade. A análise resultou em um risco relativo [IC 95%] de 1,29 [0,87; 1,93], conforme Figura 39. Para esse desfecho, a certeza da evidência foi considerada muito baixa.

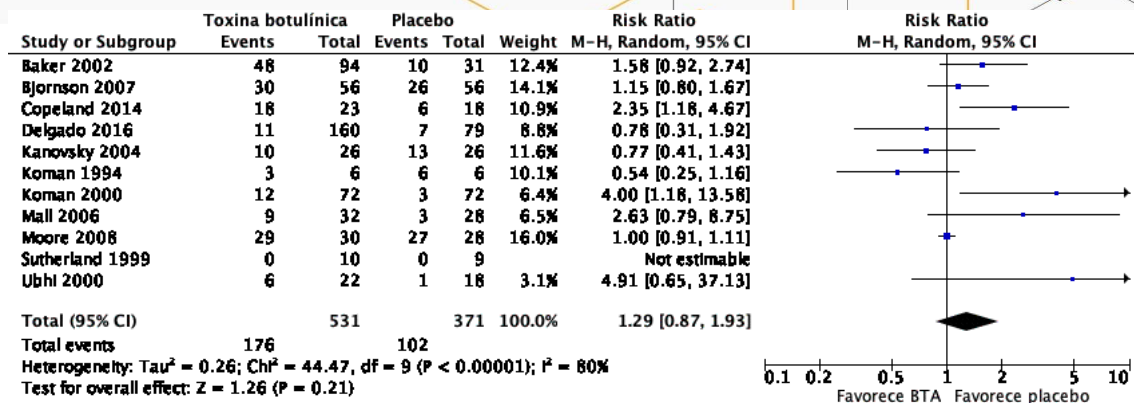


Figura 39. Forest plot de eventos adversos

Fonte: autoria própria

Perfil de evidências:

Nas tabelas 3 e 4, são apresentados os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) de TBA comparada à fisioterapia ou cuidado usual para os desfechos função motora, amplitude de movimento e espasticidade, sendo que na primeira considera-se o período de curto prazo, enquanto na segunda a avaliação o período de médio prazo. A tabela 5 apresenta os resultados e a avaliação da certeza da evidência para o período de longo prazo para os mesmos desfechos, além da satisfação. As tabelas 6 a 8 consideram o período de análise e apresentam avaliação da certeza da evidência de TBA comparada à placebo para os desfechos de marcha, função, espasticidade e satisfação. Já a tabela 9 apresenta os resultados para o desfecho de eventos adversos da comparação entre TBA e placebo.



Tabela 3. TBA comparado a cuidado usual ou fisioterapia para espasticidade em crianças – curto prazo 2 a 8 semanas

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|--|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº de estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Cuidado usual ou fisioterapia | Relativo (IC95%) | Absoluto (IC95%) | | |
| Análise de função motora - curto prazo (seguimento: variação 2 semanas para 8 semanas; avaliado com: GMFM pontuação total e alvo) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 63 | 60 | - | DMP 0.59 mais alto (0.23 mais alto para 0.95 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Amplitude do movimento - dorsiflexão passiva do tornozelo - curto prazo (avaliado com: Goniômetro (graus)) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | grave ^e | não grave | grave ^f | nenhum | 94 | 90 | - | DM 8.35 mais alto (1.19 mais alto para 15.5 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Espasticidade - flexores plantares do tornozelo - curto prazo (seguimento: variação 2 semanas para 8 semanas; avaliado com: várias escalas) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | muito grave ^c | não grave | muito grave ^{d,f} | nenhum | 119 | 116 | - | DMP 0.77 menor (1.68 menor para 0.15 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | CRÍTICO |

IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença de médias; DMP: Diferença padronizada de médias

a. Rebaixado dois níveis devido a diversas fontes de vieses; b. Penalizado em um nível devido ao tamanho amostral; c. Elevada heterogeneidade (> 75%); d. Amplo intervalo de confiança que inclui a nulidade de efeito; e. Apesar do I-quadrado elevado, foi rebaixado apenas um nível, os resultados tendem a apontar para a mesma direção; f. Penalizado devido ao tamanho amostral. Em um estudo, os membros inferiores foram utilizados como unidade de análise

Fonte: autoria própria

Tabela 4. TBA comparado a cuidado usual ou fisioterapia para espasticidade em crianças – médio prazo 12 a 16 semanas

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|--|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------|---|---------------------|----------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Cuidado usual ou fisioterapia | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Análise de função motora - médio prazo (seguimento: variação 12 semanas para 16 semanas; avaliado com: GMFM (pontuações total e alvo) e GAS) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | muito grave ^c | não grave | não grave | nenhum | 97 | 94 | - | DMP 1.06 mais alto (0.17 mais alto para 1.94 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANT E |
| Amplitude do movimento - dorsiflexão passiva do tornozelo - médio prazo (avaliado com: Goniômetro (graus)) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | grave ^e | não grave | não grave | nenhum | 137 | 135 | - | DM 6.37 mais alto (4.04 mais alto para 8.71 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANT E |
| Espasticidade - flexores plantares do tornozelo - médio prazo (seguimento: variação 12 semanas para 16 semanas; avaliado com: várias escalas) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | grave ^c | não grave | grave ^d | nenhum | 139 | 136 | - | DMP 1.31 menor (2.21 menor para 0.41 menor) | ⊕○○○ Muito baixa | CRÍTICO |

IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença de médias; DMP: Diferença padronizada de médias s; DP: Desvio padrão; GMFM: *Gross Motor Function Measure*; GAS: *Goal Attainment Scaling*.

a. Rebaixado dois níveis devido a diversas fontes de vieses; b. Penalizado em um nível devido ao tamanho amostral; c. Elevada heterogeneidade (> 75%); d. Amplo intervalo de confiança que inclui a nulidade de efeito; e. Apesar do I-quadrado elevado, foi rebaixado apenas um nível, os resultados tendem a apontar para a mesma direção; f. Penalizado devido ao tamanho amostral. Em um estudo os membros inferiores foram utilizados como unidade de análise; g. Moderada heterogeneidade (50%)

Fonte: autoria própria

Tabela 5. TBA comparado a cuidado usual ou fisioterapia para espasticidade em crianças – longo prazo

| Certeza da avaliação | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------|--|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Cuidado usual ou fisioterapia | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Análise de função motora - longo prazo (seguimento: variação > 24 semanas para mais; avaliado com: GMFM (vários domínios/pontuação total e alvo)) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensaios clínicos randomizados dos | muito grave ^a | muito grave ^c | não grave | muito grave ^d | nenhum | 82 | 82 | - | SMD 0.34 mais alto (0.56 menor para 1.24 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Amplitude do movimento - dorsiflexão passiva do tornozelo - longo prazo (avaliado com: Goniômetro (graus)) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensaios clínicos randomizados dos | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | 123 | 127 | - | MD 6.47 mais alto (4.42 mais alto para 8.52 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Espasticidade - Flexores plantares do tornozelo - longo prazo (seguimento: variação 24 semanas para mais; avaliado com: Várias escalas) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensaios clínicos randomizados dos | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | 128 | 130 | - | SMD 0.78 SD menor (1.03 menor para 0.52 menor) | ⊕○○○ Muito baixa | CRÍTICO |
| Satisfação (seguimento: variação 24 semanas para mais; avaliado com: Escala Visual Analógica; Escala de: 0 para 10) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados dos | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 12 | 12 | - | MD 1.57 mais (0.76 mais para 2.38 mais) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |

IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença de médias; DMP: Diferença padronizada de médias. GMFM: Gross Motor Function Measure; GAS: Goal Attainment Scaling

a. Rebaixado dois níveis devido a diversas fontes de vieses; b. Penalizado em um nível devido ao tamanho amostral; c. Elevada heterogeneidade (> 75%); d. Amplo intervalo de confiança que inclui a nulidade de efeito; e. Penalizado devido ao tamanho amostral. Em um estudo, os membros inferiores foram utilizados como unidade de análise.

Fonte: autoria própria

Tabela 6. TBA comparado a placebo para espasticidade em crianças – curto prazo 2 a 8 semanas

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|--|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|----------------|--------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Análise observacional da marcha em curto prazo (2 a 8 semanas) - VGA ou PRS | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 56/132 (42.4%) | 33/129 (25.6%) | RR 1.66 (1.16 para 2.37) | 169 mais por 1.000 (de 41 mais para 350 mais) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Análise instrumental de marcha em curto prazo (2 a 8 semanas) - Goniometria - Pico de dorsiflexão do tornozelo em posição | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{d,e} | nenhum | 10 | 9 | - | MD 15.9 mais alto (4.87 mais alto para 26.93 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Análise instrumental de marcha em curto prazo (2 a 8 semanas) - Goniometria - Pico de dorsiflexão do tornozelo em balanço | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{d,e} | nenhum | 10 | 9 | - | MD 10.2 mais alto (4.01 mais alto para 16.39 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Função em curto prazo (2 a 8 semanas) - GMFM, COPM ou PGA - Medida Padrão | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 52 | 56 | - | SMD 0.28 menor (0.66 menor para 0.1 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Função em curto prazo (2 a 8 semanas) - GMFM, COPM ou PGA - Medidas Individualizadas | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 102 | 95 | - | SMD 0.71 mais alto (0.43 mais alto para 1 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Amplitude do movimento passivo em curto prazo (2 a 8 semanas) - Goniometria | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | 151 | 140 | - | MD 2.68 mais alto (0.12 mais alto para 5.23 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |

Espasticidade: flexores plantares do tornozelo em curto prazo (2 a 8 semanas) - MAS



| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------------------------|----------------------|------------------|------------------|-----------------------------|--|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^f | nenhum | 79 | 77 | - | MD 0.49 menor (0.78 menor para 0.2 menor) | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |
| Satisfação em curto prazo (2 a 8 semanas) - Questionário subjetivo | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^g | não grave | não grave | muito grave ^{b,c,e} | nenhum | 17/32 (53.1%) | 14/32 (43.8%) | RR 1.20 (0.72 para 2.01) | 87 mais por 1.000 (de 123 menos para 442 mais) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |
| Satisfação em curto prazo (2 a 8 semanas) - COPM | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^d | nenhum | 23 | 18 | - | MD 1.81 mais alto (0.25 mais alto para 3.37 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference. a. Alguns estudos apresentaram algumas preocupações devido a informações insuficientes sobre o processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e na seleção do resultado a ser relatado; b. Tamanho da amostra relativamente pequeno; c. Poucos eventos; d. Desfecho relatado por um único estudo com amostra pequena; e. Possui amplo intervalo de confiança; f. Desfecho relatado por um único estudo; g. Alguns estudos apresentaram algumas preocupações devido a informações insuficientes sobre a seleção do resultado a ser relatado

Fonte: autoria própria

Tabela 7. TBA comparado a placebo para espasticidade em crianças – médio prazo 12 a 16 semanas

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------------------------|----------------------|-----------------|----------------|---------------------------|--|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Análise observacional da marcha em médio prazo (12 a 16 semanas) - VGA ou PRS | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | 58/125 (46.4%) | 29/123 (23.6%) | RR 1.90 (1.32 para 2.74) | 212 mais por 1.000 (de 75 mais para 410 mais) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Função em médio prazo (12 a 16 semanas) - GMFM, COPM ou PGA - Medida Padrão | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^{b,e,f} | nenhum | 52 | 57 | - | SMD 0.05 mais alto (0.32 menor para 0.43 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Função em médio prazo (12 a 16 semanas) - GMFM, COPM ou PGA - Medidas Individualizadas | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^{b,e,f} | nenhum | 114 | 104 | - | SMD 0.39 mais alto (0.12 mais alto para 0.66 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Função (melhoria da GMFM) em médio prazo (12 a 16 semanas) - GMFM | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^d | nenhum | 7/19 (36.8%) | 1/15 (6.7%) | RR 5.53 (0.76 para 40.14) | 302 mais por 1.000 (de 16 menos para 1.000 mais) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Amplitude do movimento passivo em médio prazo (12 a 16 semanas) - Goniometria | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | 77 | 73 | - | MD 1.57 mais alto (2.12 menor para 5.25 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Espasticidade: flexores plantares do tornozelo em médio prazo (12 a 16 semanas) - MAS | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^e | nenhum | 74 | 70 | - | MD 0.5 menor (0.78 menor para 0.22 menor) | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |
| Satisfação em médio prazo (12 a 16 semanas) - Questionário subjetivo | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^h | não grave | não grave | muito grave ^{b,c,e} | nenhum | 29/53 (54.7%) | 25/58 (43.1%) | RR 1.32 (0.94 para 1.83) | 138 mais por 1.000 (de 26 menos para 358 mais) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |



| Avaliação da certeza | | | | | | | No de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|---------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| No dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

Satisfação em médio prazo (12 a 16 semanas) - COPM

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----|----|---|--|---------------|------------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^h | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 40 | 34 | - | MD 0.96 mais alto (0.04 mais alto para 1.88 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|----|----|---|--|---------------|------------|

IC: Intervalo de confiança; **MD:** Diferença de médias; **RR:** Risco Relativo; **DMP:** Diferença padronizada de médias; **VGA:** Video gait analysis; **PRS:** Physician Rating Scale; **GMFM:** Gross Motor Function Measure; **COPM:** Canadian Occupational Performance Measure; **PGA:** Physician's Global Assessment; **MAS:** Modified Ashworth Scale.

a. Alguns estudos apresentaram algumas preocupações devido a informações insuficientes sobre o processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e na seleção do resultado a ser relatado.; b. Tamanho da amostra relativamente pequeno.; c. Poucos eventos; d. Desfecho relatado por um único estudo com amostra pequena.; e. Possui amplo intervalo de confiança; f. Diferentes tipos de escalas foram usados (medidas de função individualizada e escalas motoras padrão).; g. Desfecho relatado por um único estudo.; h. Alguns estudos apresentaram algumas preocupações devido a informações insuficientes a seleção do resultado a ser relatado.

Fonte: autoria própria

Tabela 8. TBA comparado a placebo para espasticidade em crianças – longo prazo >24 semanas

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|--|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|---------|-------------------|---|---------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Função em longo prazo (>24 semanas) - GMFM, COPM ou PGA - Medida Padrão | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{a,c} | nenhum | 30 | 28 | - | SMD 0.22 menor (0.73 menor para 0.3 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Função em longo prazo (>24 semanas) - GMFM, COPM ou PGA - Medidas Individualizadas | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{a,c} | nenhum | 17 | 16 | - | SMD 0.2 mais alto (0.49 menor para 0.88 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Amplitude do movimento passivo em longo prazo (>24 semanas) - Goniometria - Dorsiflexão do tornozelo | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{b,c} | nenhum | 21 | 19 | - | MD 0.2 mais alto (4.88 menor para 5.28 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Amplitude do movimento passivo em longo prazo (>24 semanas) - Goniometria - Extensão do joelho | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{b,c} | nenhum | 11 | 8 | - | MD 5.6 menor (13.49 menor para 2.29 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Amplitude do movimento passivo em longo prazo (>24 semanas) - Goniometria - Abdução de quadril | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{b,c} | nenhum | 3 | 8 | - | MD 9.6 mais alto (9.97 menor para 29.17 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Espasticidade em longo prazo (>24 semanas) - MAS - Flexores plantares de tornozelo | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{b,c} | nenhum | 21 | 21 | - | MD 0.1 mais alto (0.58 menor para 0.78 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Espasticidade em longo prazo (>24 semanas) - MAS - Isquiotibiais | | | | | | | | | | | | |



| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|---------|-------------------|---|---------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{b,c} | nenhum | 7 | 3 | - | MD 1 menor (2.06 menor para 0.06 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |

Espasticidade em longo prazo (>24 semanas) - MAS - Abdução de quadril

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|--------|---|---|---|---|---------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{b,c} | nenhum | 5 | 8 | - | MD 0.1 mais alto (0.79 menor para 0.99 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|--------|---|---|---|---|---------------|------------|

Satisfação em longo prazo (> 24 semanas) - COPM

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|--------|----|----|---|---|---------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | muito grave ^{b,c} | nenhum | 17 | 16 | - | MD 0.1 mais alto (1.27 menor para 1.47 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|--------|----|----|---|---|---------------|------------|

IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença de médias; RR: Risco Relativo; DMP: Diferença padronizada de médias; GMFM: Gross Motor Function Measure; COPM: Canadian Occupational Performance Measure; PGA: Physician's Global Assessment; MAS: Modified Ashworth Scale.

a. Tamanho da amostra relativamente pequeno.; b. Desfecho relatado por um único estudo com amostra pequena.; c. Possui amplo intervalo de confiança

Fonte: autoria própria

Tabela 9. TBA comparado a placebo para espasticidade em crianças – eventos adversos

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | TBA | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 11 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | grave ^c | não grave | grave ^b | nenhum | 176/531 (33.1%) | 102/371 (27.5%) | RR 1.29 (0.87 para 1.93) | 80 mais por 1.000 (de 36 menos para 256 mais) | ⊕○○○ Muito baixa | IMPORTANTE |

IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença de médias; RR: Risco Relativo; DMP: Diferença padronizada de médias .

a. Alguns estudos apresentaram algumas preocupações devido a informações insuficientes sobre o processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e na seleção do resultado a ser relatado.; b. Possui amplo intervalo de confiança; c. I2 alto e IC que não se sobrepõem

Fonte: autoria própria

QUESTÃO 3: O BACLOFENO VIA ORAL É EFICAZ E SEGURA PARA O TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM ADULTOS E CRIANÇAS?

Optou-se por realizar uma nova revisão sistemática. A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: pacientes com espasticidade (independentemente da causa da espasticidade e da idade dos pacientes).

Intervenção: baclofeno oral.

Comparador: placebo ou outras alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.

Desfechos: avaliação da espasticidade por escala de Ashworth; dor associada à espasticidade; capacidade funcional durante as atividades da vida diária; qualidade de vida; e segurança.

Métodos e resultados da busca:

Foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, EMBASE, PEDRO e LILACS (via BVS). Conduzimos ainda buscas no website *Opengrey* (<https://opengrey.eu>) e na plataforma de preprints Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>), além de realizar busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em 26/06/2021. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro L.

Quadro L. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de estudos clínicos sobre o uso de baclofeno no tratamento de espasticidade

| Bases de dados | Estratégias de busca |
|----------------------|--|
| MEDLINE (via Pubmed) | <p>(((((((("Muscle Hypertonia"[Mesh]) OR "Muscle Spasticity"[Mesh])OR (Spasticity, Muscle) OR (Spastic Clasp-Knife Spasticity) OR (Clasp Knife Spasticity) OR (Spasticity, Clasp-Knife) OR (spastic\$ or high tone))) OR (("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR • (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR (MS (Multiple Sclerosis)) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating)))))) OR (("Cerebral Palsy"[Mesh] OR (CP (Cerebral Palsy)) OR (Cerebral Palsy, Dystonic-Rigid) OR (Cerebral Palsies, Dystonic-Rigid) OR (Cerebral Palsy, Dystonic Rigid) OR (Dystonic-Rigid Cerebral Palsies) OR (Dystonic-Rigid Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Mixed) OR (Mixed Cerebral Palsies) OR (Mixed Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Monoplegic, Infantile) OR (Monoplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Monoplegic) OR (Cerebral Palsy, Quadriplegic, Infantile) OR (Quadriplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Quadriplegic) OR (Cerebral Palsy, Rolandic Type) OR (Rolandic Type Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Congenital) OR (Congenital Cerebral Palsy) OR (Little Disease) OR (Little's Disease) OR (Spastic Diplegia) OR (Diplegias, Spastic) OR (Spastic Diplegias) OR (Diplegia, Spastic) OR (Monoplegic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsies, Monoplegic) OR (Cerebral Palsy, Monoplegic) OR (Monoplegic Cerebral Palsies) OR (Cerebral Palsy, Athetoid) OR (Athetoid Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsies, Athetoid) OR (Cerebral Palsy, Dyskinetic) OR (Cerebral Palsies, Dyskinetic) OR (Dyskinetic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Atonic) OR (Atonic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Hypotonic) OR (Hypotonic Cerebral Palsies) OR (Hypotonic Cerebral Palsy) OR (Cerebral Palsy, Diplegic, Infantile) OR (Diplegic Infantile Cerebral Palsy) OR (Infantile Cerebral Palsy, Diplegic) OR (Cerebral Palsy, Spastic) OR (Spastic Cerebral Palsies) OR (Spastic Cerebral Palsy)))))) OR (("Stroke"[Mesh] OR (Strokes) OR (Cerebrovascular Accident) OR (Cerebrovascular Accidents) OR (CVA</p> |

| Bases de dados | Estratégias de busca |
|------------------|--|
| | (Cerebrovascular Accident) OR (CVAs (Cerebrovascular Accident)) OR (Cerebrovascular Apoplexy) OR (Apoplexy, Cerebrovascular) OR (Vascular Accident, Brain) OR (Brain Vascular Accident) OR (Brain Vascular Accidents) OR (Vascular Accidents, Brain) OR (Cerebrovascular Stroke) OR (Cerebrovascular Strokes) OR (Stroke, Cerebrovascular) OR (Strokes, Cerebrovascular) OR (Apoplexy) OR (Cerebral Stroke) OR (Cerebral Strokes) OR (Stroke, Cerebral) OR (Strokes, Cerebral) OR (Stroke, Acute) OR (Acute Stroke) OR (Acute Strokes) OR (Strokes, Acute) OR (Cerebrovascular Accident, Acute) OR (Acute Cerebrovascular Accident) OR (Acute Cerebrovascular Accidents) OR (Cerebrovascular Accidents, Acute)))) OR (((("Spinal Cord Injuries"[Mesh] OR (Spinal Cord Trauma) OR (Cord Trauma, Spinal) OR (Cord Traumas, Spinal) OR (Spinal Cord Traumas) OR (Trauma, Spinal Cord) OR (Traumas, Spinal Cord) OR (Myelopathy, Traumatic) OR (Myelopathies, Traumatic) OR (Traumatic Myelopathies) OR (Traumatic Myelopathy) OR (Injuries, Spinal Cord) OR (Cord Injuries, Spinal) OR (Cord Injury, Spinal) OR (Injury, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Injury) OR (Spinal Cord Transection) OR (Cord Transection, Spinal) OR (Cord Transections, Spinal) OR (Spinal Cord Transections) OR (Transection, Spinal Cord) OR (Transections, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Laceration) OR (Cord Laceration, Spinal) OR (Cord Lacerations, Spinal) OR (Laceration, Spinal Cord) OR (Lacerations, Spinal Cord) OR (Spinal Cord Lacerations) OR (Post-Traumatic Myelopathy) OR (Myelopathies, Post-Traumatic) OR (Myelopathy, Post-Traumatic) OR (Post Traumatic Myelopathy) OR (Post-Traumatic Myelopathies) OR (Spinal Cord Contusion) OR (Contusion, Spinal Cord) OR (Contusions, Spinal Cord) OR (Cord Contusion, Spinal) OR (Cord Contusions, Spinal) OR (Spinal Cord Contusions)))))) OR (("Brain Injuries, Traumatic"[Mesh] OR (Brain Injury, Traumatic) OR (Traumatic Brain Injuries) OR (Trauma, Brain) OR (Brain Trauma) OR (Brain Traumas) OR (Traumas, Brain) OR (TBI (Traumatic Brain Injury)) OR (Encephalopathy, Traumatic) OR (Encephalopathies, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathies) OR (Injury, Brain, Traumatic) OR (Traumatic Encephalopathy) OR (TBIs (Traumatic Brain Injuries)) OR (TBI (Traumatic Brain Injuries)) OR (Traumatic Brain Injury) OR (Apoplexy)))))) AND (Baclofen"[Mesh] OR Baclophen OR lioresal) |
| EMBASE | 'spasticity'/exp OR 'muscle hypertonia'/exp OR 'muscle rigidity'/exp OR 'clasp knife' OR 'muscle spasticity' OR 'multiple sclerosis'/exp OR 'cerebral palsy'/exp OR 'cerebrovascular accident'/mj OR 'spinal cord disease'/mj OR 'traumatic brain injury'/exp AND 'baclofen'/exp OR lioresal AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) |
| Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Baclofen] explode all trees |
| PEDRO | baclofen |
| LILACS (via BVS) | baclofen |
| Medrxiv | baclofen |
| OpenGrey | baclofen |

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®³. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se ECR que avaliassem o medicamento para a indicação analisada. As divergências, quando necessário, foram discutidas até chegar a um consenso ou discutidas com um terceiro pesquisador.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes: pacientes (adultos e crianças) com espasticidade, independentemente da doença de base.

(b) Tipo de intervenção: baclofeno oral, em monoterapia, administrada em qualquer dose.

(c) Tipos de estudos: ensaios clínicos randomizados comparando baclofeno oral a placebo ou outras alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.

(d) Desfechos: avaliação da espasticidade por escala de Ashworth; dor associada à espasticidade; capacidade funcional durante as atividades da vida diária; qualidade de vida; e segurança.

(e) Idioma: apenas textos publicados em inglês, português ou espanhol.

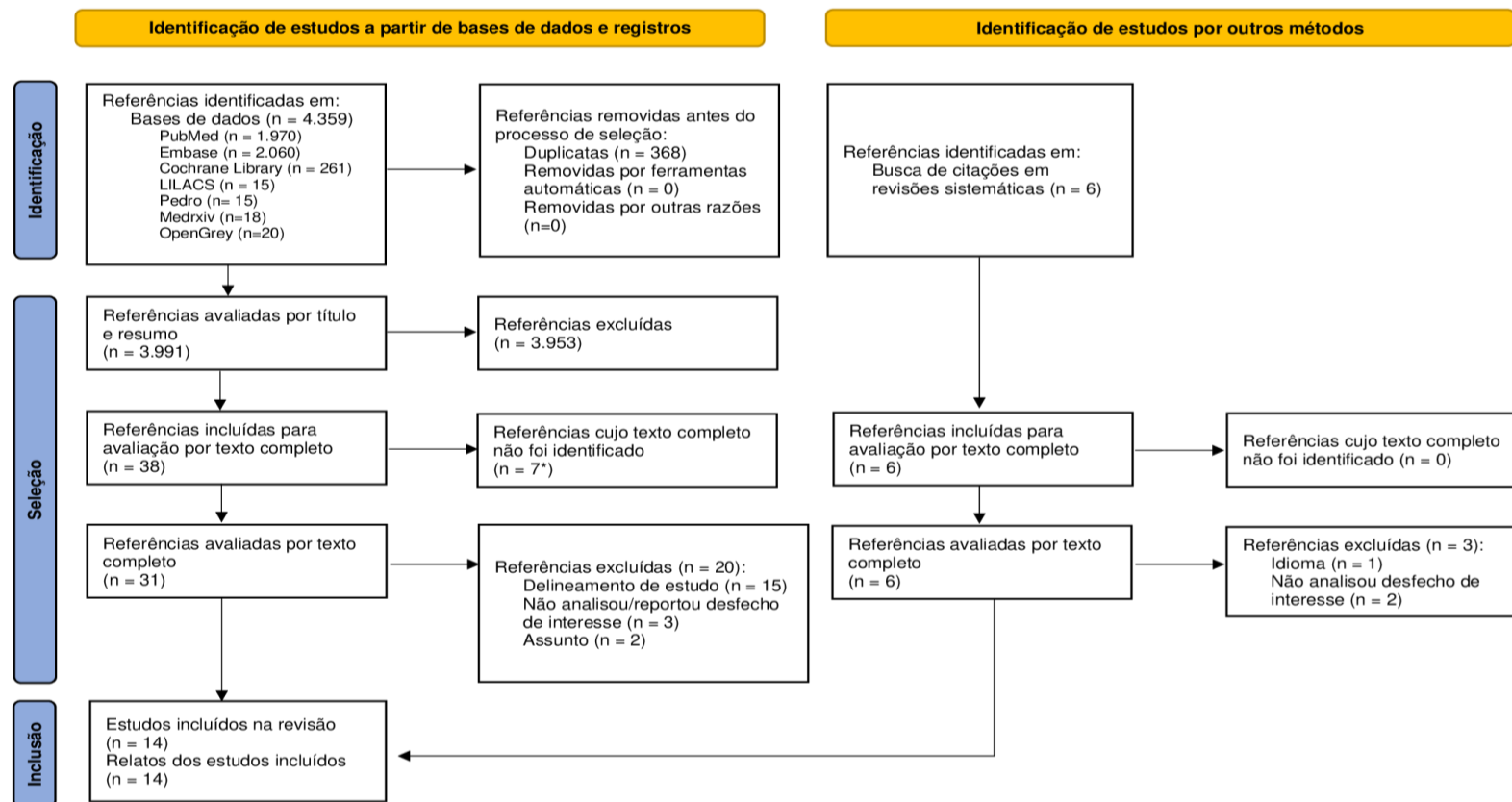
(f) Critérios de exclusão: foram excluídos estudos que não avaliassem espasticidade e com quaisquer outros delineamentos que não ECR; estudos com comparadores que não estivessem incorporados ao SUS ou intervenções não farmacológicas; estudos que não avaliassem os desfechos de interesse elencados na pergunta de pesquisa; estudos publicados em outros idiomas que não português, espanhol e inglês.

Para todos os ECR incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado, sendo empregada a ferramenta de avaliação de Risco de Viés da Cochrane (RoB 2.0), tanto a versão para ECR paralelos, quanto para ECR cruzados.^{1,91} Para a avaliação do grau de certeza das evidências foi utilizada a abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).^{1,92}

Optou-se por priorizar a avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth (e sua versão modificada) por ser um instrumento validado e amplamente aceito para avaliação dessa condição⁹³⁻⁹⁵. Essa foi uma alternativa adotada frente à variação das aferições entre os estudos encontrados na busca. Os resultados são apresentados de acordo com a população (adultos e crianças) e considerando o comparador (placebo ou diazepam – única alternativa terapêutica disponível no SUS comparada nos estudos incluídos); e não foram agrupados em metanálises devido à heterogeneidade das análises e da apresentação desses resultados nos estudos primários.

Resultados da busca

Foram identificadas 4.359 publicações inicialmente e 6 publicações na busca manual. Após a exclusão das duplicatas (n = 368) e triagem pela leitura de títulos e resumos, apenas 44 publicações foram triadas pela leitura do texto completo, sendo que para 7 delas não foram encontrados os textos completos - como pode ser observado na Figura 40. A lista de estudos excluídos na fase de elegibilidade por leitura de texto completo e a razão para exclusão é apresentada no Quadro M. Ao final, foram incluídos 14 ECR: nove deles avaliando adultos⁹⁶⁻¹⁰⁴ e cinco incluindo crianças.¹⁰⁵⁻



*Castro ML, Traldi S. The use of baclofen in cerebral spasticity. *Folha Med* 1977; 74: 561–564; Levine IM, Jossman PB, DeAngelis V. Lioresal, a new muscle relaxant in the treatment of spasticity - a double-blind quantitative evaluation. *Dis Nerv Syst* 1977; 38: 1011–1015; Medaer R, Hellebuyk H, Van Den Brande E, et al. Treatment of spasticity due to stroke. A double-blind, cross-over trial comparing baclofen with placebo. *Acta Ther* 1991; 17: 323–331; Roussan, M., Terrence, C., & Fromm, G. (1985). Baclofen versus diazepam for the treatment of spasticity and long-term follow-up of baclofen therapy. *Pharmatherapeutica*, 4(5), 278–284.; Hudson, P., Weightman, D., & Cartledge, N. E. (1972). Clinical trial of baclofen against placebo. *Postgraduate Medical Journal*, 48, Suppl 5:37-40; Calia RG, Santomauro E, Traldi S. The use of baclofen in children with cerebral palsy. *Folha Med* 1976; 73: 199–202. Schwartzman, J. S., Tilbery, C. P., Kogler, E., & Gusman, S. (1976). Effects of lioresal in cerebral palsy. *Folha Medica*, 72(3), 297–302.

Figura 40. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre baclofeno via oral para o tratamento da espasticidade

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: autoria própria



Quadro M. Lista de referências excluídas na fase de elegibilidade por leitura de texto completo dos estudos clínicos – síntese sobre baclofeno

| Delineamento de estudo |
|--|
| Aisen ML, Dietz MA, Rossi P, et al. Clinical and pharmacokinetic aspects of high dose oral baclofen therapy. <i>J Am Paraplegia Soc</i> 1992; 15: 211–216. |
| Cendrowski, W., & Sobczyk, W. (1977). Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. <i>European Neurology</i> , 16(1), 257–262. |
| Dai AI. Decreased side-effects of oral baclofen with add-on treatment of botulinum toxin type A in cerebral palsy: A study from Turkey. <i>Neurol Psychiatry Brain Res</i> 2006; 13: 155–158. |
| Hassan N, McLellan DL. Double-blind comparison of single doses of DS103-282, baclofen and placebo for suppression of spasticity. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1980; 43: 1132–1136. |
| Hedley, D. W., Maroun, J. A., & Espir, M. L. (1975). Evaluation of baclofen (Lioresal) for spasticity in multiple sclerosis. <i>Postgraduate Medical Journal</i> , 51(599), 615–618. |
| Jerusalem F. Double-blind study on the antispastic effect of beta-94-chlorophenyl-gammaaminobutyric acid (CIBA) in multiple sclerosis. <i>Nervenarzt</i> 1968;39:515–17 (in German). |
| Kemp E, Dass S, Issa M. Oral baclofen in children with cerebral Palsy, is it really effective? A 10 year retrospective study. <i>Dev Med Child Neurol</i> 2021; 63: 40. |
| Mizuno S, Takeda K, Maeshima S, et al. Effect of oral baclofen on spasticity poststroke: responders versus non-responders. <i>Top Stroke Rehabil</i> 2018; 25: 438–444. |
| Nielsen, J. F., & Sinkjaer, T. (2000). Peripheral and central effect of baclofen on ankle joint stiffness in multiple sclerosis. <i>Muscle & Nerve</i> , 23(1), 98–105. |
| Norris, F. H. J., U, K. S., Sachais, B., & Carey, M. (1979). Trial of baclofen in amyotrophic lateral sclerosis. <i>Archives of Neurology</i> , 36(11), 715–716. |
| Peck J, Urits I, Crane J, et al. Oral Muscle Relaxants for the Treatment of Chronic Pain Associated with Cerebral Palsy. <i>Psychopharmacol Bull</i> 2020; 50: 142–162. |
| Pedersen, E., & Arlien-Soborg, P. (1972). Studies on the effect and mechanism of a Gaba derivative (Lioresal R) in spasticity. <i>Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum</i> , 51, 485–486 |
| van Doornik J, Kukke S, McGill K, et al. Oral baclofen increases maximal voluntary neuromuscular activation of ankle plantar flexors in children with spasticity due to cerebral palsy. <i>J Child Neurol</i> 2008; 23: 635–639. |
| Young JA. Clinical experience in the use of baclofen in children with spastic cerebral palsy: A further report. <i>Scott Med J</i> 1980; 25: S 23-S 25. |
| Wininger M, Craelius W, Settle J, et al. Biomechanical analysis of spasticity treatment in patients with multiple sclerosis. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2015; 8: 203–211. |
| Não analisou ou relatou os resultados para desfechos de interesse |
| Basmajian JV, Yucel V. EDefts of GABA-derivative (BA-34647) on spasticity. Preliminary report of a double-blind cross-over study & rehabilitation. <i>American Journal of Physical Medicine</i> 1974;53(5):223-8. |
| Basmajian, J. V. (1975). Lioresal (baclofen) treatment of spasticity in multiple sclerosis. <i>American Journal of Physical Medicine</i> , 54(4), 175–177. |
| Dapas F, Hartman SF, Martinez L, et al. Baclofen for the treatment of acute low-back syndrome. A double-blind comparison with placebo. <i>Spine</i> 1985;10(4):345–349. |
| Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, et al. Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 1985; 29: 467–469. |
| Smith, M. B., Brar, S. P., Nelson, L. M., Franklin, G. M., & Cobble, N. D. (1992). Baclofen effect on quadriceps strength in multiple sclerosis. <i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i> , 73(3), 237–240. |
| Assunto |
| Anand JS, Zajac M, Waldman W, et al. Correlation between the single, high dose of ingested baclofen and clinical symptoms. <i>Ann Agric Environ Med</i> 2017; 24: 566–569. |
| Corston, R. N., Johnson, F., & Godwin-Austen, R. B. (1981). The assessment of drug treatment of spastic gait. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> , 44(11), 1035–1039. |
| Idioma |
| Liu W, Li L, Wang BS. Botulinum toxin A and lioresal for managing spasticity: Clinical comparative study. <i>Chinese J Clin Rehabil</i> 2002; 6: 1103–1104. |

O diazepam foi o único medicamento disponível no SUS (listado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica) identificado em estudos comparativos com baclofeno oral. Apesar da toxina botulínica do tipo A ser o único medicamento preconizado pelo Protocolo Clínico e Diretriz

Terapêutica de Espasticidade vigente (2017)¹¹⁰ e a tecnologia para a qual há mais evidências, foi identificado apenas um ECR comparando-a ao baclofeno oral e esse não foi incluído por ter sido publicado em chinês.

Todos os estudos são cruzados, exceto o de Sachais (1977)¹⁰¹ (para pacientes adultos) e Goyal (2016)¹⁰⁹ (para pacientes pediátricos). Dos ECR para população adulta, foram incluídos, de modo geral, participantes com espasticidade secundária à esclerose múltipla - mesmo aqueles que não incluíram somente esse tipo de pacientes, a maioria deles tinham essa condição^{99,104}. O tempo de seguimento variou de 10 dias até 10 semanas, com diferentes tempos de *washout* - quando informados. Por outro lado, em relação aos ECR para população pediátrica, todos consideraram pacientes com paralisia cerebral; e o tempo de seguimento variou entre oito semanas e três meses. As características dos estudos incluídos são apresentadas com mais detalhes no Quadro N.

Para todos os ECR incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés utilizando instrumento validado da Colaboração Cochrane (RoB 2.0)⁹¹. Para todos os desfechos de interesse analisados nos estudos incluídos, foi caracterizado alto risco de viés. Os principais vieses identificados nos ECR foram relacionados à randomização, ao sigilo de alocação e ao cegamento – processos que não foram descritos ou o foram de maneira superficial. Ainda, nenhum dos estudos tinha um protocolo publicado ou disponibilizado. Alguns apresentaram dados incompletos ou relataram perda deles ou do seguimento dos pacientes, sendo este último ponto importante porque a maioria dos ECR tinha pequeno número de participantes. A maioria dos estudos cruzados apresentou problema no relato do processo de *crossover*, mais especificamente sobre o equilíbrio das características basais dos grupos antes e após do período de *washout* – avaliado pelo Domínio S do RoB 2.0. O Material Suplementar 1 contém as avaliações do risco de viés para os ECR comparando baclofeno oral com placebo e com diazepam tanto para adultos quanto para crianças.

Quadro N. Características dos estudos clínicos randomizados e controlados que avaliaram baclofeno oral para o tratamento da espasticidade

| Autor (ano) | Design e pacientes | Objetivo | Dose do baclofeno oral | Tempo de seguimento | Desfechos de interesse avaliados |
|--------------------------------------|--|--|---|--|---|
| ECR com participantes adultos | | | | | |
| Baclofeno vs placebo | | | | | |
| Brar (1991) ⁹⁶ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=38) com esclerose múltipla | Examinar os efeitos de baclofeno oral em pacientes com espasticidade mínima a moderada na esclerose múltipla | 15 mg/dia, até o máximo de 20 mg/dia | 10 semanas | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária |
| Duncan (1976) ⁹⁷ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=22) com esclerose múltipla e lesões na medula espinhal | Avaliar o efeito do baclofeno em vários componentes em pacientes com lesões na medula espinhal | Dose inicial: 5 mg, 3x/dia. Incrementos em até 3 dias até melhora máxima ou uma dosagem máxima de 100 mg/dia. | 4 semanas com uma das intervenções, 1 semana de <i>washout</i> e 4 semanas com a outra intervenção | - Dor associada à espasticidade - Segurança |
| Feldman (1978) ⁹⁸ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=33) com esclerose múltipla | Estudar efeitos e segurança do baclofeno em pacientes com esclerose múltipla, que tiveram sinais e sintomas na medula espinhal, particularmente espasticidade. | Dose inicial: 5 mg, 3x/dia por 3 dias. Incremento: em intervalos de pelo menos 3 dias até o máximo de 80 mg. | 10 semanas de estudo duplo cego e 3 anos de estudo aberto | - Dor associada à espasticidade - Segurança |
| Hudgson (1971) ⁹⁹ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=23) com esclerose múltipla, mielopatia, doença do neurônio motor, paraplegia espástica familiar, paraparesia espástica progressiva. | Avaliar a eficácia de baclofeno oral no tratamento de espasticidade | 10 mg, 3x/dia | 10 dias | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária - Segurança |
| Orsnes (2000) ¹⁰⁰ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=14) com esclerose múltipla. | Medir a marcha e estabilidade postural por métodos objetivos em pacientes com esclerose múltipla espástica e avaliar o efeito do baclofeno na marcha e | Dose inicial: 5 mg, 3x/dia. Incremento de 15 mg, 3x/dia até tolerância. | 11 dias | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Segurança |

| | | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|---|---|
| | | estabilidade postural. | | | |
| Sachais (1977) ¹⁰¹ | ECR duplo-cego multicêntrico (16 centros), incluindo pacientes adultos (n=166) com esclerose múltipla | Comparar a eficácia do baclofeno e do placebo em pacientes com espasticidade secundária à esclerose múltipla. | – para pacientes ambulatoriais , 1ª semana: 5 mg 3x/dia durante 3 dias e 10 mg 3x/dia durante 4 dias; 2ª semana: 15 mg 3x/dia durante 3 dias e 20 mg 3x/dia durante 4 dias. – para pacientes internados , 1ª semana: 10 mg 3x/dia durante 3 dias e 15 mg 3x/dia durante 4 dias; 2ª semana: 20 mg 3x/dia (10 ou 20 mg adicionais, como requerido, até 80 mg/dia). | 5 semanas | - Dor associada à espasticidade - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária - Segurança |
| Sawa (1979) ¹⁰² | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=21) com esclerose múltipla. | Estudar a espasticidade dos membros inferiores em 21 pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida ou mielopatia crônica (esclerose múltipla presumida). | Dose inicial: 5 mg, 3x/dia. Incremento: até o máximo de 60 mg. | 21 dias de uma das intervenções, sete dias de <i>washout</i> e 21 dias da outra intervenção. | - Dor associada à espasticidade - Segurança |
| Baclofeno vs diazepam | | | | | |
| From (2009) ¹⁰³ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=17) com esclerose múltipla. | Fazer avaliação clínica entre baclofeno oral e diazepam para espasticidade associada à esclerose múltipla. | Dose média foi de 61,2 mg (30 a 120 mg) e de diazepam, de 26,8 mg (10 a 40 mg). | 4 semanas da 1ª intervenção (duas para ajuste de dose e outras duas para o tratamento) e 4 semanas para a 2ª (separadas por um “período conhecido de placebo”). | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Segurança |
| Cartlidge (1974) ¹⁰⁴ | ECR duplo-cego, incluindo pacientes adultos (n=40) com esclerose múltipla em remissão, paraparesia, mielopatia espondilítica, paraplegia espástica | Comparar as ações de baclofeno e de diazepam em relação ao alívio da espasticidade e à indução de efeitos colaterais. | Doses: para baclofeno, 30 mg/dia por 2 semanas (baixa dosagem) e 60 mg/dia por 2 semanas (alta dosagem); para diazepam, 15 mg/dia por 2 semanas (baixa dosagem) e 30 | 1 semana de <i>washout</i> e 8 semanas recebendo os tratamentos. | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Segurança |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|---|
| | hereditária e traumática. | | mg/dia por 2 semanas (alta dosagem). | | |
| ECR com participantes pediátricos | | | | | |
| Baclofeno vs placebo | | | | | |
| Scheinberg (2006) ¹⁰⁸ | ECR piloto, cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes pediátrico entre 4 e 15 anos (n=15) com paralisia cerebral. | Avaliar a eficácia do baclofeno oral na redução da espasticidade e na melhora da função em crianças com paralisia cerebral. | < 8 anos: Dose inicial: 2,5 mg/dia Incremento semanal até a 7ª semana até uma dose total de 10 mg/3x dia ≥ 8 anos Dose inicial: 5 mg/dia Incremento semanal até a 9ª semana até uma dose total de 20 mg/3x dia | 13 semanas com uma das intervenções, 2 semanas de <i>washout</i> e 13 semanas com a outra intervenção | - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária - Segurança |
| McKinlay (1980) ¹⁰⁶ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes pediátricos entre 7 e 16 anos (n=20) com paralisia cerebral. | Avaliar os efeitos do baclofeno oral nas atividades cotidianas dos pacientes. | 1ª semana: 0,5 mg/kg/dia dividida em 3 doses 2ª semana: 1 mg/kg/dia dividida em 3 doses 3ª semana: 2 mg/kg/dia dividida em 3 doses 4ª semana: 1 mg/kg/dia dividida em 3 doses Dose máxima: 60 mg/dia | 4 semanas com uma das intervenções, 1 semana de <i>washout</i> e 4 semanas com a outra intervenção | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária - Segurança |
| Lopez (1996) ¹⁰⁵ | ECR cruzado, incluindo pacientes pediátricos entre 3 e 26 anos (n=20) com paralisia cerebral. | Avaliar os efeitos do baclofeno oral na espasticidade devido à paralisia cerebral. | 12,5 mg 3x/dia Incremento semanal: 0,5 mg/kg/dia até uma dose total de 1 a 2 mg/kg/dia | 6 semanas com uma das intervenções, 2 semanas de <i>washout</i> e 6 semanas com a outra intervenção | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Capacidade funcional durante as atividades de vida diária - Segurança |
| Milla (1973) ¹⁰⁷ | ECR cruzado e duplo-cego, incluindo pacientes pediátricos entre 2 e 16 anos (n=20) com paralisia cerebral além de diplegia, hemiplegia ou tetraplegia. | Avaliar os efeitos do baclofeno em comparação com o placebo na incapacidade devido à espasticidade piramidal em crianças que sofrem de paralisia cerebral. | Dose inicial: 10 mg/dia em 2 doses Três incrementos ao longo de um período de nove dias considerando dosagem diária máxima de 60 mg (≥ 8 anos) ou de 30-40 mg (2 a 7 anos) | 4 semanas com uma das intervenções e 4 semanas com a outra intervenção (sem tempo de <i>washout</i>) | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Segurança |
| Baclofeno vs diazepam | | | | | |
| Goyal (2016) ¹⁰⁹ | ECR <i>open-label</i> , incluindo pacientes pediátricos entre 2 e 18 anos (n=67) | Avaliar e comparar os resultados de diazepam e baclofeno orais em crianças com | < 8 anos: Dose inicial: 2,5 mg 3x/dia Incremento semanal: 5 mg a | 3 meses | - Avaliação da espasticidade por Escala de Ashworth - Segurança |

| | | | | | |
|--|-----------------------------------|---|---|--|--|
| | com paralisia cerebral espástica. | paralisia cerebral espástica em termos de extensão da redução da espasticidade e do perfil de efeitos adversos. | um máximo de 40 mg / dia > 8 anos Dose inicial: 5 mg 3x/dia Incremento semanal: 5 mg a um máximo de 60 mg / dia | | |
|--|-----------------------------------|---|---|--|--|

Fonte: autoria própria

Análise e apresentação dos resultados

Os resultados detalhados dos estudos primários incluídos são apresentados de acordo com cada desfecho e comparador no Material Suplementar 2. Aqui, apresentamos uma síntese dos resultados dos estudos primários, considerando desfecho e comparador, para cada uma das populações estudadas (adultos e crianças).

ADULTOS

Foram sintetizados os resultados de 9 ECR e o sistema GRADE foi aplicado para avaliar a confiança das evidências para a comparação com placebo e diazepam. O desfecho qualidade de vida não foi avaliado em nenhum dos ECR. O resumo dos resultados foi realizado de maneira descritiva pela impossibilidade de realizar metanálise devido à heterogeneidade das análises e da apresentação desses resultados nos estudos primários. Além disso, para todos os desfechos, nas duas comparações (com placebo e com diazepam), a certeza da evidência foi julgada como “muito baixa” – exceto para dor associada à espasticidade na comparação de baclofeno com placebo, cuja certeza foi classificada como “baixa” – devido ao alto risco de viés dos estudos, à heterogeneidade principalmente nos métodos de avaliação e tipos de análises dos resultados, ao tamanho amostral pequeno do conjunto de evidências.

Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth

Não foram todos os ECR identificados que aplicaram a escala de Ashworth ou mesmo outras escalas validadas para avaliação da espasticidade. Mesmo quando utilizada, os resultados dos ECR foram apresentados de maneira heterogênea, descrevendo o resultado para avaliação clínica geral da espasticidade ou focando apenas no tônus muscular. Cinco ECR aplicaram a escala de Ashworth na comparação com placebo (Brar (1991)⁹⁶, Hudgson (1971)⁹⁹ e Orsnes (2000)¹⁰⁰) e dois na comparação com diazepam (From (2009)¹⁰³ e Cartlidge (1974)¹⁰⁴).

De forma geral, os estudos que compararam baclofeno oral com placebo sugerem tendência de efeitos mais positivos para a intervenção. Dois deles^{96,100}, porém, indicaram não haver diferença significativa entre os grupos, enquanto Hudson (1971)⁹⁹ mostrou diferença entre os grupos de $0,90 \pm 0,426$ ($p < 0,05$). Os que compararam este medicamento com diazepam, por outro lado, indicaram uma diferença pouco significativa entre as tecnologias em termos de efeito: um indicando uma variação da soma da pontuação da escala antes e após 4 semanas depois dos tratamentos e outro pela diferença média da pontuação para dose baixa (comparando antes e depois dos tratamentos) e para dose alta (imediatamente após a dose baixa)^{103,104}. No entanto, em ambos os casos, ou seja, considerando os estudos para os dois comparadores (placebo e diazepam), o número de pacientes é muito pequeno e os resultados são pouco expressivos, o que impede qualquer conclusão em ambas as comparações.

Dor associada à espasticidade

O desfecho dor foi avaliado de forma subjetiva pelos participantes em praticamente todos os estudos; e o relato dificulta a análise e conclusão. O ECR de Sachais (1977)¹⁰¹ foi o que fez uma análise mais completa em relação à dor associada à espasticidade para pacientes com esclerose múltipla. Foram avaliadas as diferenças entre o período basal e a última visita após os participantes já terem sido submetidos a baclofeno oral ou a placebo. Reduções estatisticamente significativas dos valores basais na dor foram vistas em pacientes tratados com baclofeno oral, principalmente quando se considerou a avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores (baclofeno: -1,10; placebo: -0,08; $p < 0,001$) e, também, a partir da impressão clínica geral do médico (baclofeno: -2,69; placebo: -2,26; $p < 0,025$). Por outro lado, a autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas não teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (baclofeno: -0,08; placebo: -0,12; $p =$ não especificado). Vale destacar que cada uma das abordagens foi feita por escalas graduadas distintas para classificação da dor, cujas diminuições do escore significam menores impressões de dor.

Capacidade funcional durante as atividades de vida diária

A capacidade funcional é relatada de diferentes formas pelos estudos. Hudgson (1971)⁹⁹ relatou as impressões dos pacientes durante o tratamento: dos 23, 13 que usaram baclofeno confirmaram melhora e, para o grupo controle, apenas cinco. Brar (1991)⁹⁶, por outro lado, fez uso de escala de autoavaliação dos pacientes para atividades funcionais diárias, avaliando a proporção de melhora para os grupos baclofeno, baclofeno + alongamento, placebo e placebo + alongamento para

deambulação de 100 jardas (10% vs 10% vs 17% vs 30%), subir escadas ou meio-fio (20% vs 23% vs 13% vs 7%) e atividades domésticas (17% vs 23% vs 20% vs 23%). Sachais (1977)¹⁰¹ fez uma abordagem por impressão geral do paciente (de 0,16 para ambos os grupos) e do médico, que, neste caso, envolveu o efeito do baclofeno e placebo para andar (2,30 vs 2,28), vestir ou despir (2,11 vs 2,31), função da bexiga (2,02 vs 2,1), dormindo (2,22 vs 2,14), destreza geral (2,17 vs 2,19) e fala ou mentação (1,93 vs 2,04). Orsnes (2000)¹⁰⁰ fez a avaliação funcional, mas não apresentou resultados. Os quatro ECR comparam baclofeno oral a placebo e indicaram não haver diferença estatisticamente significativa entre as duas intervenções analisadas.

Qualidade de vida

Não foram encontrados ECR durante realização desta síntese de evidências que avaliassem a qualidade de vida com o uso em adultos de baclofeno oral, então não é possível estabelecer qualquer influência da tecnologia sobre esse desfecho.

Segurança

Nenhum dos ECR identificados apresentaram dados estatísticos para a ocorrência de EAM, mas indicaram as quantidades de casos/eventos adversos ao medicamento e dos comparadores (placebo ou diazepam), sem realizar, inclusive, comparação entre os resultados encontrados. Detalhes presentes no Material Suplementar 2.

CRIANÇAS

Foram sintetizados os resultados de 5 ECR e o sistema GRADE também foi aplicado para avaliar a confiança das evidências para crianças. Para todos os desfechos, a certeza da evidência julgada foi como “muito baixa”, considerando os comparadores placebo e diazepam, exceto para o desfecho avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth para a evidência relacionada ao comparador diazepam – que foi classificada como “baixa”. Os desfechos qualidade de vida e dor associada à espasticidade não foram avaliados nos ECR incluídos. O resumo dos resultados também foi feito de maneira descritiva devido à heterogeneidade das análises e da apresentação desses resultados nos estudos primários.

Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth

Dos 5 ECR analisados, apenas um não utilizou a escala de Ashworth¹⁰⁸. Os estudos apresentaram os resultados de maneiras diferentes, também considerando avaliação geral da espasticidade ou apenas para tônus muscular. Goyal (2016)¹⁰⁹ comparou baclofeno oral com diazepam e indicou não haver diferença entre os tratamentos. Lopez (1996)¹⁰⁵, McKinlay (1980)¹⁰⁶ e Milla (1973)¹⁰⁷ compararam o baclofeno oral a placebo e seus resultados mostram pequena ou nenhuma diferença estatística entre os grupos, o que pode ser explicado tanto pelo pequeno número de pacientes em cada estudo quanto pela baixa magnitude de diferença do efeito. Os quatro ECR incluíram participantes com espasticidade secundária à paralisia cerebral.

Dor associada à espasticidade

Não foram encontrados ECR que avaliassem a dor associada à espasticidade com o uso em crianças de baclofeno oral.

Capacidade funcional durante as atividades de vida diária

Dos ECR, apenas três relataram sobre a capacidade funcional das crianças durante as atividades diárias. Todos compararam baclofeno oral a placebo. Lopez (1996)¹⁰⁵ avaliou a capacidade e autonomia por meio de escala aplicada aos responsáveis pelos pacientes. Os autores indicaram alterações favoráveis como maior facilidade nos alongamentos e nas trocas de roupas, mais mobilidade espontânea e um pequeno aumento da autonomia para se alimentar. McKinlay (1980)¹⁰⁶ relatou as percepções dos pais e professores também, que comentaram efeitos positivos de baclofeno nas atividades de vida diária, apesar dos autores indicarem não ter tido melhora por meio de exames clínicos, bem como no aprendizado em sala de aula ou na caligrafia.

Já Scheinberg (2006)¹⁰⁸ utilizou-se das escalas PEDI (*Pediatric Evaluation of Disability Inventory*) e GAS (*Goal Attainment Scaling*) para avaliação da capacidade funcional dos pacientes pediátricos. A primeira refere-se a uma ferramenta para determinar a capacidade de uma criança de realizar suas atividades de autocuidado em relação à sua idade de desenvolvimento (desempenho esperado)^{111,112}, enquanto a segunda é uma técnica para avaliar o alcance da meta funcional de crianças que recebem terapias para determinadas condições^{113,114}. Para GAS, baclofeno apresentou resultado favorável em relação ao placebo, os resultados não foram estatisticamente significativos para PEDI.

Também não foram identificados ECR que avaliassem a qualidade de vida com o uso em crianças de baclofeno oral.

Segurança

Todos os ECR apresentaram apenas o número de casos/eventos adversos ao medicamento e/ou comparadores (placebo ou diazepam), sem realizar comparações entre os resultados. Detalhes podem ser encontrados no Material Suplementar 2, mas cabe destacar que quase todos os eventos foram classificados como leves; destaque para a sedação, que foi o mais frequente para os grupos baclofeno e diazepam: respectivamente, 5 e 11 casos relatados em From (2009)¹⁰³ ; e, para dose baixa, 6 e 5 [sedação sozinha] e 3 e 5 [sedação associada a outros efeitos], enquanto, para dose alta, 5 e 4 [sedação sozinho] e 1 e 6 [sedação associada a outros efeitos], casos apresentados por Cartlidge (1974)¹⁰⁴.

Perfil de evidências:

As tabelas 10, 11, 12 e 13 apresentam os resultados da avaliação da certeza da evidência para adultos e crianças, comparando baclofeno oral a placebo e diazepam.

Tabela 10. Avaliação da qualidade da evidência para estudos clínicos comparando baclofeno oral e placebo em adultos, a partir da ferramenta GRADE

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|--|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth | | | | | | | | |
| 3 ECR (n=84) | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Hudson (1971) ⁹⁹ identificou melhora clínica da espasticidade avaliada pela escala de Ashworth com uma diferença significativa favorecendo baclofeno oral em relação ao placebo. Ele indicou melhora média na pontuação da escala de 1,44 para baclofeno e 0,54 para placebo, com diferença entre os grupos de 0,90 ± 0,426 (p<0,05). Por outro lado, Brar (1991) ⁹⁶ e Ornes (2000) ¹⁰⁰ não mostraram haver diferença significativa entre os grupos pela escala. | CRÍTICO |
| Dor associada à espasticidade | | | | | | | | |
| 4 ECR (n=245) | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Todos os ECR relataram melhora da dor associada à espasticidade, mas as análises foram subjetivas e heterogêneas. Sawa (1979) ¹⁰² apenas afirmou a melhora, enquanto Duncan (1976) ⁹⁷ e Feldman (1978) ⁹⁸ indicaram redução de espasmos dolorosos pelo uso de baclofeno em 72% dos pacientes e em 9 de 16 dos participantes, respectivamente, a partir das impressões dos próprios indivíduos. Já Sachais (1977) ¹⁰¹ indicou valores para da diferença entre as aferições iniciais e da última visita considerando diferentes análises (sendo a diferença entre os grupos das duas primeiras estatisticamente significativa) – baclofeno vs placebo: <i>Avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores:</i> -1,10 vs -0,08 (p<0,001) <i>Impressão clínica geral do médico:</i> -2,69 vs -2,26 (p<0,025) <i>Autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas:</i> -0,08 vs -0,12 (p=não especificado) | IMPORTANTE |
| Capacidade funcional durante as atividades de vida diária | | | | | | | | |
| 4 ECR (n=241) | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Nenhum dos ECR ^{96,99-101} identificou diferença entre os tratamentos utilizados estatisticamente significativa. | IMPORTANTE |

Eventos adversos



| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--|-------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| 6 ECR (n=291) | muito grave ^a | grave ^b | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Todos os ECR ⁹⁶⁻¹⁰² comparando baclofeno e placebo relataram um número de eventos adversos relativamente maior para o grupo em uso de baclofeno oral. Os principais eventos adversos foram relacionados à sedação | IMPORTANTE |

a. Maioria dos estudos tiveram problemas com a randomização, sigilo de alocação e o cegamento pela falta de informações disponíveis ou completas, além de não apresentarem os protocolos de pesquisa; **b.** Heterogeneidade nas estimativas de efeito entre os resultados dos estudos; **c.** Tamanho amostral pequeno; **d.** Há estudos que avaliaram capacidade funcional, não indicando necessariamente a relação com atividades da vida diária; **e.** Os estudos apenas relatam o número de casos para alguns eventos adversos, sem realizar comparação entre os resultados encontrados.

Tabela 11. Avaliação da qualidade da evidência para estudos clínicos comparando baclofeno oral e diazepam em adultos, a partir da ferramenta GRADE

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|--|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth | | | | | | | | |
| 2 ECR (n=57) | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | From (2009) ¹⁰³ mostrou variação de 76 para 55 para o grupo de baclofeno na soma das pontuações da escala, enquanto, para o grupo de diazepam, mudou de 80 para 57. Cartlidge (1974) ¹⁰⁴ indicou, para dose baixa, uma diferença na pontuação da escala de 0,49 (0,163), com p<0,01, para o grupo de baclofeno e de 0,71 (0,159), com p<0,001, para o de diazepam. Para dose alta, os valores para os grupos foram, respectivamente, 1,31 (0,227) e 1,13 (0,202); ambos com p<0,001. Ambos os estudos, por fim, identificaram que a diferença entre os tratamentos utilizados não foi estatisticamente significativa. | CRÍTICO |
| Eventos adversos | | | | | | | | |
| 2 ECR (n=57) | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Número de eventos adversos de baclofeno oral parecido ao de diazepam, sem diferença significativa, tanto para From (2009) ¹⁰³ quanto para Cartlidge (1974) ¹⁰⁴ . | IMPORTANTE |

a. Maioria dos estudos tiveram problemas com a randomização, sigilo de alocação e o cegamento pela falta de informações disponíveis ou completas, além de não apresentarem os protocolos de pesquisa; **b.** Tamanho amostral pequeno; **c.** Os estudos apenas relataram o número de casos para alguns eventos adversos, sem realizar comparação entre os resultados encontrados.

Tabela 12. Avaliação da qualidade da evidência para estudos clínicos comparando baclofeno oral e placebo em crianças, a partir da ferramenta GRADE

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|--|--------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth | | | | | | | | |
| 3 ECR (n=60) | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | McKinlay (1980) ¹⁰⁶ e Milla (1973) ¹⁰⁷ indicaram pouca ou nenhuma diferença estatística entre os grupos. Lopez (1996) ¹⁰⁵ mostrou que todos os pacientes tinham escores ≥ 3 não se alteraram com o placebo, mas diminuíram significativamente durante o uso de baclofeno, tendo 10 casos com tônus baixo (escore 2) (p <0,05) ao final. | CRÍTICO |
| Capacidade funcional durante as atividades de vida diária | | | | | | | | |
| 3 ECR (n=55) | muito grave ^a | Não grave | não grave | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | McKinlay (1980) ¹⁰⁶ relatou não haver benefício por baclofeno nas atividades funcionais quando feitos exames clínicos, mas professores e pais comentaram que as crianças tiveram efeitos positivos. Lopez (1996) ¹⁰⁵ , por sua vez, indicou alterações favoráveis com baclofeno em 9 pacientes por meio de avaliação com os pais/responsáveis. Já Scheinberg (2006) ¹⁰⁸ mostrou, para a escala GAS, uma mudança na análise entre os grupos baclofeno e placebo de 6,6 (1,0 a 12,3) e p=0,05, favorecendo a intervenção em relação ao comparador (resultado significativo) e, para PEDI, a mudança foi analisada para 3 itens: auto-cuidado [-1,5 (-3,5 a 0,6), p=0,21], mobilidade [-1,5 (-3,1 a 0,2), p=0,08] e função social [-0,2 (-3,0 a 2,6), p=0,96] (resultados não significativos estatisticamente). | IMPORTANTE |
| Segurança (ocorrência de eventos adversos ao medicamento) | | | | | | | | |
| 4 ECR (n=75) | muito grave ^a | Não grave ^b | grave ^d | grave ^c | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Todos os ECR comparando baclofeno e placebo ¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ relataram um número de eventos adversos relativamente maior para o grupo em uso de baclofeno oral. | IMPORTANTE |

PEDI: *Pediatric Evaluation of Disability Inventory*; **GAS:** *Goal Attainment Scaling*.

a. Maioria dos estudos a problemas com a randomização, sigilo de alocação e o cegamento pela falta de informações disponíveis ou completas, além de não apresentarem os protocolos de pesquisa; **b.** Heterogeneidade efeito nas estimativas de efeito entre os resultados dos estudos; **c.** Tamanho amostral pequeno; **d.** Os estudos apenas relataram o número de casos para alguns eventos adversos, sem realizar comparação entre os resultados encontrados.

Tabela 13. Avaliação da qualidade da evidência para estudos clínicos comparando baclofeno oral e diazepam em crianças, a partir da ferramenta GRADE

| Avaliação da certeza das evidências | | | | | | | Sumário de Resultados | |
|--|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes) | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto | Importância |
| Avaliação da espasticidade por escala de Ashworth | | | | | | | | |
| 1 ECR (n=67) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | ⊕⊕○○ BAIXA | Goyal (2016) ¹⁰⁹ indicou que baclofeno e diazepam foram eficazes para melhora da espasticidade na paralisia cerebral, mas não houve diferença significativa entre eles. Resultados para os diferentes períodos do estudo (baclofeno vs diazepam): Pré-tratamento (p=0,28) 1,84±0,64 (IC: 1,60-2,08) vs 1,96±0,40 (IC: 1,78-2,15) 1 mês (p=0,22) 1,84±0,64 (IC: 1,60-2,08) vs 1,63±0,40 (IC: 1,48-1,79) 3 meses (p=0,22) 1,31±0,48 (IC: 1,13-1,50) vs 1,41±0,36 (IC: 1,28-1,55) | CRÍTICO |
| Segurança (ocorrência de eventos adversos ao medicamento) | | | | | | | | |
| 1 ECR (n=67) | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | ⊕○○○ MUITO BAIXA | Goyal (2016) ¹⁰⁹ apresentou número de eventos adversos de baclofeno oral parecido ao de diazepam, sem diferença significativa. Para sonolência, por exemplo, no 1º mês, foram indicados 6 casos no grupo de baclofeno e 9, no de diazepam. Outros eventos, como fraqueza, frequência em urinar, dor de cabeça, não tiveram mais que 3 ocorridos durante no primeiro ou depois de três meses para ambos os grupos. | IMPORTANTE |

a. O estudo teve risco de viés avaliado como “Alto”; **b.** Tamanho amostral pequeno; **c** Os estudos apenas relataram o número de casos para alguns eventos adversos, sem realizar comparação entre os resultados encontrados.

CONSIDERAÇÕES

Para esta síntese, foram incluídos 14 ECR⁹⁶⁻¹⁰⁹ sobre uso de baclofeno para o tratamento de espasticidade secundária a alguma doença de base. Aqueles referentes à população adulta incluíram, na maioria, participantes com esclerose múltipla, enquanto os relacionados à pediátrica trabalharam com pacientes com paralisia cerebral. Em relação à eficácia do baclofeno, os estudos que avaliaram a melhora clínica da espasticidade por meio da escala de Ashworth (tanto para crianças, quanto para adultos) indicaram que a intervenção não apresentou diferença entre os efeitos dos comparadores (placebo e diazepam) significativa. Sobre segurança, todos os ECR (independentemente da população ou comparador) trouxeram apenas o número dos eventos adversos ocorridos. Foi possível constatar mais casos no grupo baclofeno em relação ao placebo, mas, quando comparado a diazepam, essa diferença quase não existiu. Por outro lado, qualidade de vida não foi avaliada em nenhum dos ECR incluídos nesta síntese.

Os demais desfechos (dor associada à espasticidade e capacidade funcional durante as atividades de vida diária) não foram relatados nos estudos comparando baclofeno com diazepam (para adultos e crianças). Os ECR que compararam o medicamento ao placebo indicaram: para a população adulta, o baclofeno foi eficaz para a dor associada à espasticidade, apesar das análises terem sido subjetivas e heterogêneas, e não teve diferença significativa para os efeitos sobre a capacidade funcional durante as atividades de vida diária. Por outro lado, para as crianças, a eficácia do baclofeno para a capacidade funcional no cotidiano foi inconclusiva, porque algumas análises indicaram benefício e outras não – dentro dos mesmos estudos, inclusive -, e não foi avaliada a dor associada à espasticidade para esses pacientes.

Para todos os desfechos, a certeza do conjunto de evidências foi classificada como “muito baixa”, exceto para a avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth na população pediátrica comparando baclofeno a diazepam, cuja certeza foi considerada “baixa”. Portanto, há necessidade de estudos primários mais robustos e melhor conduzidos para ambas as populações incluídas nesta síntese. Não é possível oferecer um resultado conclusivo sobre a eficácia e a segurança do baclofeno para a população adulta e pediátrica com espasticidade, por conta da baixa qualidade metodológica das evidências e da heterogeneidade das avaliações (diferentes escalas clínicas, análises subjetivas, exames clínicos) e dos dados para os desfechos analisados para pergunta de pesquisa englobada por este documento.

É importante destacar que entre as publicações para as quais não foi encontrado o texto completo, estão dois estudos clínicos que compararam baclofeno a placebo em crianças e adultos (um ECR por população) incluídos em revisões anteriores, mas nenhum deles mudaria o resultado das análises conduzidas para elaboração desse documento. Além disso, não foram identificados

estudos observacionais que comparassem o baclofeno a placebo ou diazepam e justificassem a inclusão desse tipo de estudo na análise.

5. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2021. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2021/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemica_2021.pdf. Acesso: 16/11/2021.
2. Schönemann H, Brožek J, GordonGuyatt, Oxman A. GRADE Handbook. 2013.
3. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
4. Bakheit AMO, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8(6):559–65.
5. Bakheit AMO, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke*. 2000;31(10):2402–6.
6. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(8):1983–92.
7. Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):259–65.
8. Kong KH, Neo JJ, Chua KSG. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. *Clin Rehabil*. 2007;21(1):28–35.
9. Lam K, Lau KK, So KK, Tam CK, Wu YM, Cheung G, et al. 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.
10. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, Duraski SA, Denby FA, McCarty S, et al. Does botulinum toxin type a decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(12):1007–19.
11. Marco E, Duarte E, Villa J, Tejero M, Guillen A, Boza R, et al. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial. *J Rehabil Med*. 2007;39(6):440–7.
12. Masakado Y, Abo M, Kondo K, Saeki S, Saitoh E, Dekundy A, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in post-stroke upper-limb spasticity in Japanese subjects: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-PURE). *J Neurol*. 2020;267(7):2029–41.
13. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, et al. Botulinum toxin a for treatment of upper limb spasticity following stroke: A multi-centre randomized

- placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med*. 2009;41(7):536–44.
14. O'Dell MW, Walker HW, Edgley SR, Gracies J-M, Gul F, Wimmer M, et al. Poster 36 AbobotulinumtoxinA (Dysport[®]) in the Treatment of Adult Patients with Upper Limb Spasticity Due to Traumatic Brain Injury. *Pm&R*. 2015;7(9):S103–S103.
 15. Rosales RL, Balcaitiene J, Berard H, Maisonobe P, Goh KJ, Kumthornthip W, et al. Early abobotulinumtoxinA (Dysport[®]) in post-stroke adult upper limb spasticity: ONTIME pilot study. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):1–12.
 16. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: A randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(2):217–21.
 17. Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VCT, Delgado-De Los Santos MM, et al. 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.
 18. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1996;46(5):1306–10.
 19. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A, Team TBS. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: A placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):380–5.
 20. Suputtitada S, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Disabil Rehabil*. 2005;27(4):176–84.
 21. Wolf SL, Milton SB, Reiss A, Easley KA, Shenvi N V., Clark PC. Further assessment to determine the additive effect of botulinum toxin type a on an upper extremity exercise program to enhance function among individuals with chronic stroke but extensor capability. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(4):578–87.
 22. Yelnik AP, Colle FM, Bonan I V., Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: A randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):845–8.
 23. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kasscieh VD, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Wrist and Finger Spasticity after a Stroke. *N Engl J Med*. 2002 Aug;347(6):395–400.
 24. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D, et al. 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.
 25. De Boer KS, Arwert HJ, De Groot JH, Meskers CGM, Rambaran 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.
 26. Elovic EP, Munin MC, Kaňovský P, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak C. Randomized, placebo-controlled trial of incobotulinumtoxinA for upper-limb post-stroke spasticity. *Muscle and Nerve*. 2016;53(3):415–21.
 27. Elovic E, Munin MC, Hanschmann A, Hiersemenzel R, Marciniak CM. Poster 397 Topline Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study Investigating the Safety and Efficacy of IncobotulinumtoxinA in Treating Post-Stroke Spasticity of the Upper Limb. *Pm&R*. 2014;6(9):S324.

28. Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, et al. 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;14(10):992–1001.
29. Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, Nafisah WY, Ramesh S, Hamidon BB, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia.* 2007;62(4):319–22.
30. Diniz de Lima F, Faber I, Servelhere KR, Bittar MFR, Martinez ARM, Piovesana LG, et al. Randomized Trial of Botulinum Toxin Type A in Hereditary Spastic Paraplegia — The SPASTOX Trial. *Mov Disord.* 2021;36(7):1654–63.
31. Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. *Clin Rehabil.* 2012;26(9):787–97.
32. Napoli S, Berkovich RR, Brown T, Ayyoub ZA, Suarez G, Picaut P, et al. Poster 54: Dosing of AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Injections for Adults with Lower Limb Spasticity. *Pm&R.* 2018;10:S25–S25.
33. Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport®) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(4):289–300.
34. 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.* 2005;19(2):117–25.
35. Wein T, Esquenazi A, Jost WH, Ward AB, Pan G, Dimitrova R. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Poststroke Distal Lower Limb Spasticity: A Randomized Trial. *PM R.* 2018;10(7):693–703.
36. Fietzek UM, Kossmehl P, Schelosky L, Ebersbach G, Wissel J. Early botulinum toxin treatment for spastic pes equinovarus - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Neurol.* 2014;21(8):1089–95.
37. Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. *Neurology.* 2017;89(22):2245–53.
38. Gusev YI, Banach M, Simonow A, Skoromets A, Czlonkowska A, Shmidt T, et al. Efficacy and safety of botulinum type a toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. *J Musculoskelet Pain.* 2008;16(3):175–88.
39. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer 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(6):707–12.
40. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010;257(8):1330–7.
41. Kerzoncuf M, Viton JM, Pellas F, Cotinat M, Calmels P, Milhe de Bovis V, et al. Poststroke Postural Sway Improved by Botulinum Toxin: A Multicenter Randomized Double-blind Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(2):242–8.
42. Maanum G, Jahnsen R, Stanghelle JK, Sandvik L, Keller A. Effects of botulinum toxin a in

ambulant adults with spastic cerebral palsy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Rehabil Med*. 2011;43(4):338–47.

43. Masakado Y, Dekundy A, Hanschmann A, Kaji R. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA in the treatment of lower-limb spasticity in Japanese patients. *Toxicon*. 2021;190:S48.
44. Jacobson D, Löwing K, Kullander K, Rydh BM, Tedroff K. A First Clinical Trial on Botulinum Toxin-A for Chronic Muscle-Related Pain in Cerebral Palsy. *Front Neurol*. 2021;12(August):1–10.
45. Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R, et al. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(4):499–506.
46. Wissel J, Ganapathy V, Ward AB, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, et al. OnabotulinumtoxinA Improves Pain in Patients With Post-Stroke Spasticity: Findings From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(1):17–26.
47. Population S, Design S. Bot Ul Inum Tox in for Spasticit Y a F Ter St Roke Intramuscular Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Wrist and Finger Spasticity After a Stroke. *N Engl J Med*. 2002;347(6):395–400.
48. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* [Internet]. 2010 Aug 1;257(8):1330–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-010-5526-3>
49. Ansari NN, Naghdi S, Mashayekhi M, Hasson S, Fakhari Z, Jalaie S. Intra-rater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale (MMAS) in the assessment of upper-limb muscle spasticity. *NeuroRehabilitation*. 2012 Jul;31(2):215–22.
50. Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies J-M, Gordon MF, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002 Oct;83(10):1349–54.
51. Ghotbi N, Ansari NN, Naghdi S, Hasson S, Jamshidpour B, Amiri S. Inter-rater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale in assessing lower limb muscle spasticity. *Brain Inj*. 2009 Jan;23(10):815–9.
52. Ghotbi N, Nakhostin Ansari N, Naghdi S, Hasson S. Measurement of lower-limb muscle spasticity: Intrarater reliability of Modified Modified Ashworth Scale. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(1):83.
53. Gregson JM, Leathley M, Moore AP, Sharma AK, Smith TL, Watkins CL. Reliability of the tone assessment scale and the modified ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Sep;80(9):1013–6.
54. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and Psychometric Evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003 Jan;4(1):9–15.
55. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain*. 1987 Aug;30(2):191–7.
56. Collins SL, Moore AR, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997 Aug;72(1):95–7.
57. Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*. 2011 Apr;19(4):505–11.
58. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in

- chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001 Nov;94(2):149–58.
59. Blumetti FC, Belloti JC, Tamaoki MJ, Pinto JA. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Oct 8; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001408.pub2>
 60. Boyd RN, Dobson F, Parrott J, Love S, Oates J, Larson A, et al. The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* [Internet]. 2001 Nov;8(s5):109–19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1468-1331.2001.00043.x>
 61. Graham HK, Boyd R, Carlin JB, Dobson F, Lowe K, Nattrass G, et al. Does Botulinum Toxin A Combined with Bracing Prevent Hip Displacement in Children with Cerebral Palsy and “Hips at Risk”? *J Bone Jt Surgery-American Vol* [Internet]. 2008 Jan;90(1):23–33. Available from: <http://journals.lww.com/00004623-200801000-00005>
 62. Jóźwiak M, Harasymczuk P, Ciemniowska-Gorzela K. [The use of botulinum toxin in the treatment of spastic hip joint instability in children with cerebral palsy]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* [Internet]. 72(3):205–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17941584>
 63. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Nattrass G, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2000 Feb;42(2):S0012162200000220. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1017/S0012162200000220>
 64. Van der Houwen LEE, Scholtes VA, Becher JG, Harlaar J. Botulinum toxin A injections do not improve surface EMG patterns during gait in children with cerebral palsy—A randomized controlled study. *Gait Posture* [Internet]. 2011 Feb;33(2):147–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966636210003899>
 65. Çağlar Okur S, Uğur M, Şenel K. Effects of Botulinum Toxin A Injection on Ambulation Capacity in Patients with Cerebral Palsy. *Dev Neurorehabil* [Internet]. 2019 May;22(4):288–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095354>
 66. Chaturvedi SK, Rai Y, Chourasia A, Goel P, Paliwal VK, Garg RK, et al. Comparative assessment of therapeutic response to physiotherapy with or without botulinum toxin injection using diffusion tensor tractography and clinical scores in term diplegic cerebral palsy children. *Brain Dev* [Internet]. 2013 Aug;35(7):647–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23165172>
 67. Xu K, Yan T, Mai J. [Effects of botulinum toxin guided by electric stimulation on spasticity in ankle plantar flexor of children with cerebral palsy: a randomized trial]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese J Pediatr* [Internet]. 2006 Dec;44(12):913–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254459>
 68. Kim H, Meilahn J, Liu C, Chambers H DR. Efficacy and safety of onabotulinumtoxin A for the treatment of pediatric lower limb spasticity: primary results. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2018 Oct;60:33–33. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.49_14017
 69. El-Etribi MA, Salem ME, El-Shakankiry HM, El-Kahky AM, El-Mahboub SM. The effect of botulinum toxin type-A injection on spasticity, range of motion and gait patterns in children with spastic diplegic cerebral palsy: an Egyptian study. *Int J Rehabil Res* [Internet]. 2004 Dec;27(4):275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572990>
 70. Ibrahim AI, Hawamdeh ZM, Al-Qudah AA. Functional outcome of botulinum toxin injection of gastrocnemius and adductors in spastic hemiplegic cerebral palsy children. *Eura*

Medicophys [Internet]. 2007 Mar;43(1):13–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021584>

71. Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* [Internet]. 2001 Nov;8 Suppl 5:50–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11851734>
72. Navarrete Á, Peters D, Ruz S. Resultado funcional de infiltración de toxina botulínica multinivel en extremidades inferiores y terapia integral en niños con parálisis cerebral espástica. *Rehabilitación* [Internet]. 2010 Jul;44(3):236–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048712010000575>
73. Reddihough DS, King JA, Coleman GJ, Fosang A, McCoy AT, Thomason P, et al. Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002 Dec;44(12):820–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12455858>
74. Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL, Speth LA, Maathuis CG, Jongerius PH, et al. The combined effect of lower-limb multilevel botulinum toxin type a and comprehensive rehabilitation on mobility in children with cerebral palsy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2006 Dec;87(12):1551–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141633>
75. Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL, Speth LA, Maathuis CG, Jongerius PH, et al. Effect of multilevel botulinum toxin a and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2007 Jan;36(1):30–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162194>
76. Steenbeek D, Meester-Delver A, Becher JG, Lankhorst GJ. The effect of botulinum toxin type A treatment of the lower extremity on the level of functional abilities in children with cerebral palsy: evaluation with goal attainment scaling. *Clin Rehabil* [Internet]. 2005 May;19(3):274–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15859528>
77. Tedroff K, Löwing K, Haglund-Akerlind Y, Gutierrez-Farewik E, Forssberg H. Botulinum toxin A treatment in toddlers with cerebral palsy. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010 Aug;99(8):1156–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20222884>
78. Zhu D-N, Wang M-M, Wang J, Zhang W, Li H-Z, Yang P, et al. [Effect of botulinum toxin A injection in the treatment of gastrocnemius spasticity in children aged 9-36 months with cerebral palsy: a prospective study]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* [Internet]. 2016 Feb;18(2):123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903058>
79. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2002 Oct;44(10):666–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12418791>
80. Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin JF, et al. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Jul;120(1):49–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606561>
81. Copeland L, Edwards P, Thorley M, Donaghey S, Gascoigne-Pees L, Kentish M, et al. Botulinum toxin A for nonambulatory children with cerebral palsy: a double blind randomized controlled trial. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Jul;165(1):140-146.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630348>
82. Delgado MR, Tilton A, Russman B, Benavides O, Bonikowski M, Carranza J, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized

Controlled Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Feb;137(2):e20152830. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26812925>

83. Tilton A, Russman B, Aydin R, Dincer U, Escobar RG, Kutlay S, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy. *J Child Neurol* [Internet]. 2017;32(5):482–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068857>
84. Kaňovský P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Neurotoxin NT 201 in Poststroke Upper Limb Spasticity. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. 2009 Sep;32(5):259–65. Available from: <https://journals.lww.com/00002826-200909000-00005>
85. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 1994;14(3):299–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8006158>
86. Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2000;20(1):108–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10641699>
87. Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2006 Jan;48(1):10–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359588>
88. Moore AP, Ade-Hall RA, Smith CT, Rosenbloom L, Walsh HPJ, Mohamed K, et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* [Internet]. 2008 Jul 8;71(2):122–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606966>
89. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 1999 Sep;10(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10469936>
90. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* [Internet]. 2000 Dec;83(6):481–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11087280>
91. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;44898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
92. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
93. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg* [Internet]. 2019 Apr;130(4):1080–97. Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/130/4/article-p1080.xml>
94. Baunsgaard CB, Nissen U V, Christensen KB, Biering-Sørensen F. Modified Ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: reliability and correlation. *Spinal Cord* [Internet]. 2016 Sep 9;54(9):702–8. Available from:

<http://www.nature.com/articles/sc2015230>

95. Petek Balci B. Spasticity measurement. Arch Neuropsychiatry [Internet]. 2018; Available from: <http://submission.noropsikiyatriarsivi.com/default.aspx?s=public~kabul&mId=23339>
96. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 1991 Mar;72(3):186–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998451>
97. Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions: A double-blind, cross-over study. Neurology [Internet]. 1976 May 1;26(5):441–441. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.26.5.441>
98. Feldman RG, Hayes MK, Conomy J, Foley J. Baclofen: double blind crossover and long term study. Neurology [Internet]. 1978;28(4):333. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L8302124&from=export>
99. Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the Treatment of Spasticity. BMJ [Internet]. 1971 Oct 2;4(5778):15–7. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.4.5778.15>
100. Orsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK, Ravnborg M. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. Acta Neurol Scand [Internet]. 2000 Apr;101(4):244–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770520>
101. Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 1977;34(7):422–8.
102. Sawa GM, Paty DW. The Use of Baclofen in Treatment of Spasticity in Multiple Sclerosis. Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol [Internet]. 1979 Aug 18;6(3):351–4. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0317167100023994/type/journal_article
103. From A, Heltberg A. A double-trial with baclofen (Lioresal®) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. Acta Neurol Scand [Internet]. 2009 Jan 29;51(2):158–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.1975.tb01366.x>
104. Cartlidge NEF, Hudgson P, Weightman D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. J Neurol Sci [Internet]. 1974 Sep;23(1):17–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022510X74901373>
105. Lopez S I, Troncoso Sch M, Avaria B M de los A, Clunes C A, Hernandez Ch M. Efectividad de baclofeno en el tratamiento de espasticidad de origen cerebral. Rev Chil pediatría [Internet]. 1996 Oct;67(5). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061996000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
106. McKinlay I, Hyde E, Gordon N. Baclofen: A Team Approach to Drug Evaluation of Spasticity in Childhood. Scott Med J [Internet]. 1980 Oct 25;25(4):S26–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003693308002500440>
107. Milla PJ, Jackson ADM. A Controlled Trial of Baclofen in Children with Cerebral Palsy. J Int Med Res [Internet]. 1973 Jan 25;1(2):398–404. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/030006057300100203>
108. Scheinberg A, Hall K, Lam LT, O’Flaherty S. Oral baclofen in children with cerebral palsy: A double-blind cross-over pilot study. J Paediatr Child Health [Internet]. 2006

Nov;42(11):715–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2006.00957.x>

109. Goyal V, Laisram N, Wadhwa R, Kothari S SR. Comparative study of oral diazepam and baclofen on spasticity in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(Suppl 6):70–1.
110. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 2, de 29 de maio de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade. [Internet]. 2017. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf
111. Haley SM, Ludlow LH, Coster WJ. Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Clinical Interpretation of Summary Scores Using Rasch Rating Scale Methodology. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 1993 Aug;4(3):529–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047965118305680>
112. Ho ES, Curtis CG, Clarke HM. Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Its Application to Children With Obstetric Brachial Plexus Palsy. *J Hand Surg Am* [Internet]. 2006 Feb;31(2):197–202. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363502305007471>
113. Turner-Stokes L. Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. *Clin Rehabil* [Internet]. 2009 Apr 29;23(4):362–70. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269215508101742>
114. Ashford S, Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin. *Physiother Res Int* [Internet]. 2006 Mar;11(1):24–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pri.36>
115. Bertan H, Oncu J, Vanli E, et al. Use of Shear Wave Elastography for Quantitative Assessment of Muscle Stiffness After Botulinum Toxin Injection in Children With Cerebral Palsy. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2020; 39: 2327–2337

MATERIAL SUPLEMENTAR 1. Avaliação do risco de viés para os estudos clínicos incluídos.

Avaliação do risco de viés para os estudos clínicos que compararam toxina botulínica do tipo A (TBA) com placebo em adultos.

| Desfecho | Estudo | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Risco de viés geral |
|-------------------------------|--|--|---|--|-----------------------------------|---|----------------------|
| Alteração média da EAM | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Rosales, 2012 ¹⁷ | Baixo | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações |
| | Masakado, 2020 ¹² | Algumas preocupações ^b | Baixo | Alto ^c | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Rosales, 2018; ¹⁵ | Baixo | Algumas preocupações ^a | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações |
| | Childers, 2004 ²⁴ | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^c | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Simpson, 1996 ¹⁸ | Alto ^e | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Simpson, 2009 ¹⁹ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^f | Alto |
| | Lam, 2012 ⁹ | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^g | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Marco, 2007 ¹¹ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Kaji, 2010 ⁶ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Jahangir, 2007 ²⁹ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Suputtitada, 2005 ²⁰ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^h | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Elovic, 2016; Elovic, 2014 ^{26,27} | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Gracies, 2015 ²⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Marciniak, 2012 ¹⁰ | Algumas preocupações ^b | Baixo | Algumas preocupações ⁱ | Baixo | Algumas preocupações ^f | Alto |



| Desfecho | Estudo | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Risco de viés geral |
|---------------------------------|--|--|---|--|-----------------------------------|---|----------------------|
| | Kong, 2004 ⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Brashear, 2002 ²³ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Bhakta, 2000 ¹⁶ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| MEMBROS INFERIORES | Verplancke, 2005 ³⁴ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^c | Baixo | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Kaji, 2010 ⁴⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Kerzoncuf, 2020 ⁴¹ | Algumas preocupações ^b | Baixo | Algumas preocupações ⁱ | Baixo | Algumas preocupações ^f | Alto |
| | Wein, 2018 ³⁵ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Napoli, 2018; Gracies, 2017 ^{32,37} | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^j | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações |
| | Hyman, 2000 ³⁹ | Alto ^k | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Fietzek, 2014 ³⁶ | Algumas preocupações ^b | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Masakado, 2020 ⁴³ | Alto ^k | Alto ^l | Alto ^m | Algumas preocupações ^l | Baixo | Alto |
| MEMBROS SUPERIORES + INFERIORES | Richardson, 2000 ⁴⁵ | Algumas preocupações ^b | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| proporção ≥ 1 ponto | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Bakheita, 2001 ⁴ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Yelnik, 2007 ²² | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |



| Desfecho | Estudo | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Risco de viés geral |
|--------------------|---|--|---|--|-----------------------------------|---|----------------------|
| | Elovic, 2016; Elovic, 2014 ^{26,27} | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Kanovský, 2009 ⁸⁴ | Baixo | Alto ⁿ | Baixo | Algumas preocupações ⁿ | Algumas preocupações ^f | Alto |
| | Gracies, 2015 ²⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | O'Dell, 2015 ¹⁴ | Alto ^k | Alto ^l | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Bakheita, 2000 ⁵ | Alto ^k | Alto ^l | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Suputtitada, 2005 ²⁰ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^h | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Alto |
| MEMBROS INFERIORES | Pittock, 2003 ³³ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Wein, 2018 ³⁵ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Dor | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Rosales, 2012 ¹⁷ | Baixo | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações |
| | Childers, 2004 ²⁴ | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^c | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Lam, 2012 ⁹ | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^g | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Marco, 2007 ¹¹ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | De Boer, 2008 ²⁵ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Suputtitada, 2005 ²⁰ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^h | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Yelnik, 2007 ²² | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Marciniak, 2012 ¹⁰ | Algumas preocupações ^b | Baixo | Algumas preocupações ⁱ | Baixo | Algumas preocupações ^f | Alto |



| Desfecho | Estudo | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Risco de viés geral |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|---|--|-----------------------------------|---|----------------------|
| | Kong, 2004 ⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | McCrorry, 2009 ¹³ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| MEMBROS INFERIORES | Diniz, 2021 ³⁰ | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^c | Baixo | Algumas preocupações ^f | Algumas preocupações |
| | Dunne, 2012 ³¹ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Pittock, 2003 ³³ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Gusev, 2008 ³⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Wein, 2018 ³⁵ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Hyman, 2000 ³⁹ | Alto ^k | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| MEMBROS SUPERIORES + INFERIORES | Wissel, 2016 ⁴⁶ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Alto ^o | Alto |
| | Jacobson, 2021 ⁴⁴ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Eventos adversos | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Simpson, 2009 ¹⁹ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^f | Alto |
| | Rosales, 2012 ¹⁷ | Baixo | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^f | Alto |
| | Rosales, 2018 ¹⁵ | Baixo | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^g | Algumas preocupações ^f | Alto |
| | Childers, 2004 ²⁴ | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^c | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Kaji, 2010 (NCT00460564) ⁶ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Bakheita, 2001 ⁴ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |



| Desfecho | Estudo | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Risco de viés geral |
|---------------------------|-------------------------------|--|---|--|-----------------------------------|---|-----------------------------|
| | Yelnik, 2007 ²² | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Elovic, 2016 ^{26,27} | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^p | Algumas preocupações ^q | Algumas preocupações |
| | Kanovský, 2009 ⁸⁴ | Baixo | Altoⁿ | Baixo | Algumas preocupações ⁿ | Algumas preocupações ^f | Alto |
| | Gracies, 2015 ²⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Bakheita, 2000 ⁵ | Alto^k | Alto^l | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Kong, 2004 ⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Bhakta, 2000 ¹⁶ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | McCrary, 2009 ¹³ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| MEMBROS INFERIORES | Diniz, 2021 ³⁰ | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^c | Baixo | Algumas preocupações ^f | Algumas preocupações |
| | Dunne, 2012 ³¹ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Kaji, 2010 ⁴⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Maanum, 2011 ⁴² | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Pittock, 2003 ³³ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Gusev, 2008 ³⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Wein, 2018 ³⁵ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Napoli, 2018 ^{32,37} | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^j | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações |
| Hyman, 2000 ³⁹ | Alto^k | Algumas preocupações ^f | Baixo | Algumas preocupações ^f | Algumas preocupações ^d | Alto | |

| Desfecho | Estudo | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Risco de viés geral |
|--|--|--|---|--|-----------------------------------|---|----------------------|
| | Masakado, 2020 ⁴³ | Alto ^k | Alto ^l | Alto ^m | Algumas preocupações ^l | Baixo | Alto |
| MEMBROS SUPERIORES + INFERIORES | Jacobson, 2021 ⁴⁴ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Qualidade de vida - SF36 | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Childers, 2004 ²⁴ | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^c | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |
| | Gracies, 2015 ²⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| MEMBROS INFERIORES | Maanum, 2011 ⁴² | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| | Napoli, 2018; Gracies, 2017 ^{32,37} | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^j | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações |
| Qualidade de vida - EQ-5D | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Jahangir, 2007 ²⁹ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| | Gracies, 2015 ²⁸ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| MEMBROS INFERIORES | Napoli, 2018 ^{32,37} | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^j | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações |
| Qualidade de vida - EQ-VAS | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Jahangir, 2007 ²⁹ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| Qualidade de vida - Stroke Impact Scale (SIS) | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | Wolf, 2012 ²¹ | Algumas preocupações ^b | Algumas preocupações ^a | Baixo | Algumas preocupações ^a | Algumas preocupações ^d | Alto |
| Qualidade de vida - AQoL | | | | | | | |
| MEMBROS SUPERIORES | McCorry, 2009 ¹³ | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações ^d | Algumas preocupações |

a. Sem informações detalhadas a respeito do cegamento de alguma parte envolvida; b. Sem detalhes sobre o processo de randomização e/ou sigilo de alocação; c. número significativo de perdas ou sem informações de motivo e a que grupo pertencia; d. protocolo não identificado; e. Sem detalhes sobre o processo de randomização e/ou sigilo de alocação e não apresenta informações de maneira satisfatória sobre as características



basais; **f.** Ausência ou informação divergente do protocolo; **g.** Em alguns casos o cegamento poderia ser quebrado; **h.** Um recrutamento interrompido; **i.** Algumas perdas e número pequeno da amostra; **j.** Dados utilizados na análise; **k.** Ausência de informações sobre a randomização e o sigilo de alocação; **l.** Ausência de informações sobre cegamento; **m.** sem informações sobre todos os participantes do estudo; **n.** informações confusas e divergentes sobre o cegamento; **o.** Não consta o desfecho no protocolo e os que foram apresentados nas publicações não são exatamente iguais ao registrados; **p.** Forma de mensuração do desfecho; **q.** Emenda do protocolo e forma de análise diferente.

Avaliação do risco de viés para os estudos clínicos que compararam toxina botulínica do tipo A (TBA) com placebo em crianças

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|----------------------------------|---|--|---|--|--|---|----------------------|
| Baker 2002 | <ul style="list-style-type: none"> Mudança no componente dinâmico do encurtamento do gastrocnêmio – (eletrogoniômetro) Evento adverso Amplitude do movimento passivo do tornozelo Gross Motor Function Measure (GMFM) Avaliação subjetiva da percepção do cuidador e pesquisador sobre o benefício do tratamento | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações |
| Justificativa para classificação | | <p>Domínio 1: O contratante independente responsável pela preparação da medicação do estudo também produziu o esquema de randomização. Como as preparações medicamentosas eram indistinguíveis, o esquema de randomização foi ocultado de todos, exceto do contratante. A geração da sequência de alocação e inscrição de participantes foram, portanto, completamente independentes.</p> <p>Domínio 2: Participantes, familiares, equipe clínica e os responsáveis pelos avaliadores foram cegados</p> <p>Domínio 3: Apenas duas perdas em 126 pacientes, sendo uma anterior a intervenção.</p> <p>Domínio 4: Desfechos avaliados de forma igual, métodos apropriados e amplamente utilizados nesse tipo de estudo</p> <p>Domínio 5: O estudo alega ter um protocolo escrito previamente, porém não há registro.</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Bertan 2020 | <ul style="list-style-type: none"> Modified Ashworth Scale, Modified Tardieu Scale Pediatric Functional Independence Measure Amplitude do movimento avaliada por goniômetro | Algumas preocupações | Alto | Algumas preocupações | Baixo | Algumas preocupações | Alto |
| Justificativa para classificação | | <p>Domínio 1: Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com uma tabela de números aleatórios; não descreve sigilo de alocação; características basais bem equilibradas</p> <p>Domínio 2: Simples-cego (avaliadores cegados, pacientes e cuidadores não cegados), descreve que a adesão ao programa de exercícios foi monitorada, mas não relata os achados; não descreve se houve perdas ou análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: O estudo não faz qualquer comentário sobre perdas ou como lidar com elas.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo e os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Não há protocolo de estudo. Os desfechos relevantes para o tema foram relatados.</p> <p>Comentário: risco de viés igual para todos os desfechos do estudo. Não avaliamos o desfecho primário (análise elastográfica)</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Bjornson 2007 | | Algumas preocupações | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações |



| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|----------------------------------|--|--|---|--|--|---|---------------------|
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> Comprimento elástico e total da passada (sistema de medição de espasticidade) GMFM-66 e GMFM-88" Escala de Ashworth Amplitude do movimento passivo do tornozelo Canadian Occupational Performance Measure Goal Attainment Scaling (GAS) | <p>Domínio 1: Embora não deixe claro como a sequência de randomização foi gerada, ela foi feita por um farmacêutico e um estatístico, sendo a sequência entregue em envelopes lacradas. Há quase o dobro de pacientes GMFCS nível I no grupo intervenção do que no controle (47 I vs 25 C) e mais que o dobro de participantes nível III no grupo controle (25 C vs 12 I) do que no grupo intervenção. Além disso, no grupo intervenção 70.6 % do sexo masculino, em contraste com 37.5% no grupo controle. Contudo, a única diferença estatisticamente significativa foi na frequência cardíaca de caminhada (média).</p> <p>Domínio 2: os investigadores, coordenadores do estudo, fisioterapeutas, participantes e avaliadores de resultados estavam cegos para a intervenção. Embora não cite uma análise por intenção de tratar (ITT), não há perdas ou trocas nos grupos.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas</p> <p>Domínio 4: Escalas e ferramentas aplicadas de maneira igual. Os desfechos foram considerados relevantes.</p> <p>Domínio 5: Não há registro de protocolo.</p> <p>Risco de viés considerado o mesmo para os desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Chatuverdi 2013 | | Algumas preocupações | Alto | Baixo | Alto | Algumas preocupações | Alto |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> GMFM | <p>Domínio 1: Descreve apenas que foi randomizado sem dar detalhes sobre o método ou sigilo de alocação.</p> <p>Domínio 2: Não há descrição de cegamento dos pesquisadores ou participantes.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas</p> <p>Domínio 4: A GMFM é utilizada com o objetivo de avaliar as mudanças na função motora grossa sob o aspecto quantitativo, não levando em consideração a qualidade do desempenho. Contudo, conserva certo grau de subjetividade que pode ser influenciada pela ausência de cegamento.</p> <p>Domínio 5: Não há registro de estudo, apesar disso a GMFM é uma medida amplamente utilizada em estudos com toxina botulínica.</p> <p>Comentário: risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Copeland 2014 | | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> Canadian Occupational and Performance Measure (COPM) | <p>Domínio 1: Geração de sequência não descrita claramente, mas os autores do estudo relatam em seu protocolo que "a randomização seria realizada usando alocação oculta", provavelmente a sequência foi gerada por computador. Características basais dos participantes bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: "duplo cego". Pelo registro informa que participantes, cuidadores, profissionais e pesquisadores foram cegados. O médico que realizou o procedimento e, portanto, ciente das intervenções não participou das avaliações. O estudo se propôs a realizar ITT</p> | | | | | |



| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|---------------------------------------|--|---|---|--|--|---|---------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities Care and Comfort Hypertonicity Questionnaire Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire for Children Evento adverso | <p>Domínio 3: Não houve perda de seguimento</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo e os investigadores, cuidadores estavam cegos</p> <p>Domínio 5: Há protocolo publicação previamente e o estudo e o estudo está de acordo. Doi: 10.1186/1471-2431-12-120</p> <p>Risco de viés igual para todos os desfechos do estudo</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Çaglar 2019 | | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto | Alto | Algumas preocupações | Alto |
| | Justificativa para classificação <ul style="list-style-type: none"> Modified Ashworth Scale (MAS) Modified Tardieu Scale (MTS) Selective motor control (SMC) Goal Attainment Scale (GAS) GMFCS | <p>Domínio 1: Detalhes sobre a randomização não informados, apenas relatado que foi realizada em bloco. Discrepâncias entre as características basais não foram identificadas</p> <p>Domínio 2: Participantes estavam cientes da intervenção; fisioterapeutas que aplicaram os protocolos foram cegados; não descreve se houve perdas ou análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Os dados não foram apresentados para todos os grupos musculares. Não ficou claro a quais músculos os dados das escalas de MAS e Tardieu se referem. O texto não fornece detalhes sobre perdas.</p> <p>Domínio 4: GMFCS foi usado como medida de resultado, ao invés de ser usado pra descrever as características basais dos participantes. Ausência de cegamento por parte dos avaliadores dos desfechos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. A maioria dos resultados relevantes foi relatado.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Delgado 2016a; Delgado(b) Tilton 2017 | <ul style="list-style-type: none"> MAS Goal attainment scaling | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|----------------------------------|---|---|---|--|--|---|---------------------|
| Delgado (c) Dursun 2019 | <ul style="list-style-type: none"> Observational Gait Scale (OGS) | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Alto | Alto |
| Justificativa para classificação | | <p>Domínio 1: Não descrito claramente, mas a randomização foi feita pelo patrocinador. Presumivelmente alocação central. Características basais dos participantes não indicam problema na randomização.</p> <p>Domínio 2: Participantes, cuidadores, pesquisadores e demais avaliador foram cegados</p> <p>Domínio 3: Duzentos e quarenta e um pacientes foram randomizados e 226 completaram o estudo; a intenção de tratar a população incluiu 235 pacientes (98%)</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais comumente empregados, os investigadores e cuidadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Há registro do estudo e aparentemente está de acordo nos relatos de Delgado 2016 e Tilton 2017. Já em Dursun, os autores alegam que a análise da OGS foi pré-especificada, mas, apesar de os dados terem sido coletados durante o estudo, não foram descritos como desfecho no protocolo e parte dos achados trata-se de uma análise post-hoc. Adicionalmente, os autores especificaram o item 2 da OGS (contato inicial do pé) como o item clinicamente mais relevante para crianças ambulatoriais com deformidade dinâmica do pé equino, de acordo com critérios próprios.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p> <p>(a, b e c) Os estudos de Tilton 2017 e Dursun 2019 são análises secundárias de dados do estudo de Delgado (NCT01249417). O estudo de Dursun incluiu dados de uma fase open-label do estudo original (NCT01251380), os dados de tal fase não foram considerados na presente análise.</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| El-Etribi 2004 | <ul style="list-style-type: none"> Escala de Ashworth modificada Physician Rating Scale modificada Amplitude do movimento do tornozelo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Baixo | Alto | Algumas preocupações | Alto |
| Justificativa para classificação | | <p>Domínio 1: Descreve apenas que foi randomizado, não aborda sigilo de alocação. Não fornece detalhes (características basais) dos participantes, apenas idade e sexo.</p> <p>Domínio 2: Não há descrição de cegamento dos pesquisadores ou participantes, não relata ITT, mas não houve perda de seguimento ou desvio das atribuições dos participantes.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo, contudo, as análises realizadas conservam um grau de subjetividade que pode ser influenciado pela ausência de cegamento.</p> <p>Domínio 5: Não há registro de estudo, as medidas de desfecho são relevantes para o tema.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|-----------------------|---|--|---|--|--|---|-----------------------------|
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Ibrahim 2007 | <ul style="list-style-type: none"> Índice de Espasticidade Composto: | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Baixo</i> | <i>Alto</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Alto</i> |
| | <p><i>Justificativa para classificação</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala de Ashworth modificada obtida para o quadril e tornozelo (escala original de 0 a 4 com nota +1 foi ajustado para dar uma pontuação de 0 a 5) • As pontuações foram somadas, dando um índice de 0 a 10 • Principais parâmetros de marcha | <p>Domínio 1: Descreve apenas que foi randomizado por meio de números retirados de em um chapéu, não aborda sigilo de alocação. As características basais dos participantes estão bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: Não há descrição de cegamento dos pesquisadores ou participantes, não houve perda de seguimento ou desvio das atribuições dos participantes.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas.</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo, contudo, as análises realizadas conservam um grau de subjetividade que pode ser sido influenciado pela ausência de cegamento.</p> <p>Domínio 5: Não há registro de estudo, as medidas de desfecho escolhidas são relevantes para o tema.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Karnovsky 2004 | <ul style="list-style-type: none"> Índice de Espasticidade Composto: • Escala de Ashworth modificada obtida para o quadril e tornozelo (escala original de 0 a 4 com nota +1 foi ajustado para dar uma pontuação de 0 a 5) • As pontuações foram somadas, dando um índice de 0 a 10 • Principais parâmetros de marcha | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Algumas preocupações</i> |
| | <p><i>Justificativa para classificação</i></p> | <p>Domínio 1: Sequência gerada por computador e alocação central.</p> <p>Domínio 2: Participantes e avaliadores cegados.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas.</p> <p>Domínio 4: As escalas utilizadas estão de acordo com o considerado relevante nesse tipo de estudo e foram feitas igualmente para todos os participantes.</p> <p>Domínio 5: Não há registro de estudo, as medidas de desfecho escolhidas são relevantes para o tema.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|----------------------------------|--|---|---|--|--|---|---------------------|
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Kim 2018 | | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> Alteração média em relação ao basal na escala de Ashworth modificada-Bohannon (MAS-B) Impressão Clínica Global (CGI) Goal Attainment Score (GAS) (semana 8 e 12) Escala de Tardieu modificada (MTS) | <p>Domínio 1: Um esquema de randomização centralizada foi realizado pelo patrocinador. As características dos participantes não sugerem problemas com a randomização.</p> <p>Domínio 2: Os pacientes e todo o pessoal do local, com exceção do reconstituído independente de medicamentos (RIM), foram cegados. O RIM não esteve envolvido em nenhum procedimento do estudo além da preparação e controle logístico do medicamento. Duas populações serão utilizadas na análise estatística: população de segurança (referente ao tratamento recebido) e população de intenção de tratar modificada (mITT).</p> <p>Domínio 3: Oito pacientes (2,1%) descontinuaram o acompanhamento e os números foram equilibrados entre os grupos.</p> <p>Domínio 4: métodos de mensuração adequados, participantes e pesquisadores cegados</p> <p>Domínio 5: Os desfechos estão relatados de acordo com o registro NCT01603628. Cabe ressaltar que apenas resumos foram publicados, mas os resultados primários e protocolo detalhado estão disponíveis no clinicaltrials.gov</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|---|--|---|---|--|--|---|-----------------------------|
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Koman 1994 | <ul style="list-style-type: none"> • Escala de Avaliação Médica • Dinamometria computadorizada isocinética Biodex • Avaliações fisioterapêuticas • Avaliação dos pais/responsáveis • Eventos adversos | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Algumas preocupações</i> |
| <i>Justificativa para classificação</i> | | <p>Domínio 1: Não informa detalhes sobre a randomização e ocultação. As características dos participantes não sugerem problemas com a randomização.</p> <p>Domínio 2: Estudo duplo-cego, mas não detalha quem foi cegado. Não relata análise por intenção de tratar.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados. Não ficou se os avaliadores dos resultados estavam cegos pois o texto não informa detalhes.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Parece que os resultados relevantes foram abordados.</p> <p>Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Koman 2000 | <ul style="list-style-type: none"> • Escala de avaliação médica (PRS) • Amplitude de movimento passiva do tornozelo • Amplitude de movimento ativa do tornozelo • Medidas eletrofisiológicas • Eventos adversos • Anticorpos do soro sanguíneo | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> |
| <i>Justificativa para classificação</i> | | <p>Domínio 1: Não detalha a randomização, apenas diz que foi aleatório. Estudo multicêntrico, provável alocação central. As características dos participantes não sugerem problemas com a randomização.</p> <p>Domínio 2: Os participantes e a equipe estavam cegos. Não ficou claro se foi usado análise por intenção de tratar, mas provavelmente sim.</p> <p>Domínio 3: 3 crianças do grupo BoNT-A e do grupo placebo perderam o acompanhamento por razões não declaradas.</p> <p>Domínio 4: Foram empregadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo/população e os avaliadores dos resultados estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Parece que os resultados relevantes foram abordados.</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Love 2001 | | <i>Alto</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Alto</i> |



| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|----------------------------------|--|---|---|--|--|---|---------------------|
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> Amplitude de movimento Modified Tardieu Scale (MTS) Modified Ashworth Scale (MAS) Gross Motor Function Measure (GMFM) Escala visual analógica (satisfação) | <p>Domínio 1: Geração de alocação não descrita. Sem ocultação de alocação. As características dos participantes não sugerem problemas com a randomização.</p> <p>Domínio 2: Sem cegamento dos participantes e equipe devido a natureza do estudo. Não ficou claro se foi usada análise por intenção de tratar.</p> <p>Domínio 3: Grupo BoNT-A (3 descontinuados) e grupo placebo (3 descontinuados). Razões não declaradas.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados. Não informado sobre o cegamento dos avaliadores dos desfechos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Parece que os resultados relevantes foram abordados.</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Mall 2006 | | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> Modified Ashworth Scale (MAS) Amplitude de movimento Gross Motor Function Measure (GMFM) Goal Attainment Scale (GAS) Eventos adversos | <p>Domínio 1: Não informa detalhes sobre a randomização, apenas que foi simples. O texto informa que a lista de randomização foi mantida em sigilo. As características dos participantes não sugerem problemas com a randomização.</p> <p>Domínio 2: Os participantes e a equipe estavam cegos. Foi usada análise por intenção de tratar.</p> <p>Domínio 3: 4 crianças perdidas durante o acompanhamento.</p> <p>Domínio 4: Foram empregadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados e os avaliadores dos resultados estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Parece que os resultados relevantes foram abordados.</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Moore 2008 | | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> Gross Motor Function Measure (GMFM) Eventos adversos Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) Mudança de peso ao longo de 2 anos | <p>Domínio 1: Randomização realizada em blocos, gerada a partir de sorteio em computador. A alocação não foi revelada até a finalização da coleta de dados. As características basais dos participantes estão bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: Participantes e equipe estavam cegos. Realizada análise por intenção de tratar</p> <p>Domínio 3: 6 crianças perdidas para acompanhamento e 19 crianças "retiraram-se do tratamento durante o estudo porque não perceberam nenhum benefício das injeções.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados e os avaliadores dos resultados estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> | | | | | |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral | |
|--|--|---|---|--|--|---|----------------------------|----------------------------|
| <i>Estudo</i> | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral | |
| <i>Navarrete 2010</i> | | Baixo | Algumas preocupações | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações | |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> Gross Motor Function Measure 88 Wee Functional Independence Measure | <p>Domínio 1: Descreve apenas que a randomização foi realizada em blocos, considerando o GMFCS, idade e sexo. Porém, não detalha a geração da sequência. Ocultação da alocação feita através de envelopes opacos e lacrados. As características basais dos participantes estão bem equilibradas.</p> <p>Domínio 2: Não houve cegamento para os participantes e equipe, não relata ITT.</p> <p>Domínio 3: Não houve perdas.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados e os avaliadores dos resultados estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> | | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio S | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Reddihough 2002 | <ul style="list-style-type: none"> Modified Ashworth Scale (MAS) Gross Motor Function Measure (GMFM) Amplitude de movimento Eventos adversos Percepção do cuidador sobre o tratamento Vulpe Assessment Battery (VAB) | Algumas preocupações | Baixo | Algumas preocupações | Baixo | Alto | Baixo | Alto |
| Justificativa para classificação | | <p>Domínio 1: Não informa detalhes sobre a alocação. Provavelmente não houve cegamento devido a natureza da intervenção.</p> <p>Domínio S: Número de participantes equilibrados; tempo adequado de washout, intervalo entre o primeiro e segundo período (crossover) de seis meses</p> <p>Domínio 2: Não houve cegamento para os participantes e equipe, não relata ITT.</p> <p>Domínio 3: 12 crianças perderam o acompanhamento (7 necessitaram de cirurgia durante o período do estudo e foram retiradas, e 5 deixaram o estudo devido à incapacidade de continuar com o protocolo de avaliação)</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados. Porém, os avaliadores dos resultados não estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Não há registro de estudo, as medidas de desfecho são relevantes para o tema.</p> | | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral | |
| Scholtes 2006 (a) Scholtes 2007 | <ul style="list-style-type: none"> Gross Motor Function Measure 66 Teste de Intervalo de Análise de Marcha Visual de Edimburgo (GAIT) Amplitude de movimento | Alto | Algumas preocupações | Baixo | Baixo | Baixo | Alto | |
| Justificativa para classificação | | <p>Domínio 1: Randomização em bloco gerada por computador feita por um estatístico independente. Não houve cegamento devido a natureza das intervenções</p> <p>Domínio 2: Não houve cegamento entre os grupos. Não informado sobre análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Perda de seguimento de uma criança.</p> | | | | | | |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|-----------------|---|--|---|--|--|---|----------------------|
| | | <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados. Porém, apenas o avaliador da análise de marcha por vídeo estava cego, os demais não estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Steenbeek 2005 | | Alto | Algumas preocupações | Baixo | Baixo | Baixo | Alto |
| | <ul style="list-style-type: none"> Modified Ashworth Scale (MAS) Goal Attainment Scaling (GAS) – realizado com e sem cegamento | <p>Domínio 1: Não informa detalhes sobre a randomização, apenas que foi de forma aleatória. Não houve ocultação da sequência de alocação. Não identificado discrepâncias entre as características basais.</p> <p>Domínio 2: Não houve cegamento entre os grupos. Não informado sobre análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Não houve perda de seguimento.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo e os avaliadores dos resultados estavam cegos.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| Estudo | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Sutherland 1999 | | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Baixo | Baixo | Baixo | Algumas preocupações |
| | <ul style="list-style-type: none"> Análise de marcha tridimensional Dorsiflexão dinâmica do tornozelo Parâmetros de tempo - distância Eletromiografia dinâmica Dorsiflexão passiva do tornozelo Força do músculo flexor plantar (não disponível para todas as crianças) Eventos adversos | <p>Domínio 1: Não descreve detalhes da randomização. Apenas informa "o procedimento de randomização foi realizado pela Allergan". Houve sigilo de alocação pela indústria patrocinadora.</p> <p>Domínio 2: Participantes e equipe estavam cegos; não descreve análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Perda de seguimento de 1 criança do grupo placebo. O resultado da força dos flexores plantares não estava disponível para todas as crianças, porém, esse não é um desfecho de interesse para revisão.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo e os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|---|---|---|---|--|--|---|-----------------------------|
| <i>Estudo</i> | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| <i>Tedroff 2010</i> | | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Baixo</i> | <i>Alto</i> | <i>Baixo</i> | <i>Alto</i> |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> • Modified Ashworth Scale (MAS) • Amplitude do movimento • Gross Motor Function Measure 66 • Pediatric Evaluation of Disability Inventory • Gillette Gait Index • Eventos adversos | <p>Domínio 1: Randomização incluiu 20 envelopes lacrados, divididos em blocos de 4, produzidos por um estatístico. A alocação ficou oculta, somente a enfermeira ajudante teve acesso as informações de alocação dos pacientes. Não ficou claro o processo de dispensação da toxina, se foi feito de forma oculta. Aparentemente um pequeno desequilíbrio entre os grupos toxina (n=6) e controle (n=9). O diagnostico bilateral foi mais predominante do que o unilateral na população estudada.</p> <p>Domínio 2: Participantes estavam cientes sobre a intervenção. O texto relata que o médico condutor do estudo estava cego sobre a randomização. Não há informações sobre os cuidadores e as pessoas que realizaram a intervenção. Não descreve se utilizou análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: Houve perda de seguimento de uma criança, mas ela saiu do estudo antes de receber a primeira injeção de toxina.</p> <p>Domínio 4: Não ficou claro, cita que foram realizadas 3 avaliações. Nas duas primeiras não houve cegamento, na última informa que os avaliadores da análise de marcha 3D não tinham conhecimento da intervenção.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. Resultados relevantes foram relatados.</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| <i>Estudo</i> | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| <i>Ubhu 2000</i> | | <i>Baixo</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Algumas preocupações</i> |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> • Análise de marcha em vídeo (VGA) • Gross Motor Function Measure (GMFM) • Dorsiflexão passiva do tornozelo • Custo de energia fisiológica (PCI) | <p>Domínio 1: O departamento de estatística produziu de forma independente um código de randomização. A farmácia do hospital assumiu o mascaramento, rotulagem e dispensação dos medicamentos. Não identificado discrepâncias entre as características basais.</p> <p>Domínio 2: Participantes e os responsáveis pela intervenção estavam cegos; não descreve se houve perdas ou análise por ITT.</p> <p>Domínio 3: O texto não fornece detalhes sobre perdas.</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo e os investigadores foram cegados.</p> <p>Domínio 5: Protocolo do estudo não disponível. A maioria dos resultados relevantes foi relatado.</p> <p>Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| <i>Estudo</i> | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| <i>Xu 2006</i> | | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Baixo</i> | <i>Baixo</i> | <i>Algumas preocupações</i> | <i>Algumas preocupações</i> |
| Justificativa para classificação | <ul style="list-style-type: none"> • Amplitude de movimento passiva do tornozelo com o joelho estendido • MAS | <p>Domínio 1: seqüência gerada por computador, não está claro se ou como foi feito sigilo de alocação. Características basais dos participantes não indicam problema</p> | | | | | |

| Estudo | Desfecho | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral |
|---|---|--|---|--|--|---|----------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Escala de espasticidade composta • GMFM (dimensões D e E) • Velocidade da marcha | <p>Domínio 2: participantes e profissionais do cuidado não foram cegados, os autores do estudo descrevem uma avaliação cega, mas não fornecem uma descrição detalhada quanto aos métodos usados para mascarar os avaliadores. O contato direto com a criança dificulta o alcance desse objetivo com os desfechos específicos utilizados neste estudo. Não há informação sobre análise por ITT</p> <p>Domínio 3: sem perdas</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo e os avaliadores de desfechos foram cegados, de acordo com o relato.</p> <p>Domínio 5: o estudo não tem protocolo publicado, os desfechos de interesse parecem ter sido relatados.</p> <p style="text-align: center;">Risco de viés considerado para os todos desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |
| <i>Estudo</i> | Desfecho | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Risco de viés geral |
| Zhu 2016 | <ul style="list-style-type: none"> • Amplitude de movimento passiva do tornozelo com o joelho estendido • MAS • Escala de espasticidade composta • GMFM (dimensões D e E) • Velocidade da marcha | Alto | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Baixo | Alto |
| Justificativa para classificação | | <p>Domínio 1: sequência gerada por uma tabela de números randômicos, não é descrito sigilo de alocação e como o processo de randomização foi realizado pela própria equipe consideramos que não houve sigilo de alocação, não está claro se ou como foi feito sigilo de alocação. Características basais dos participantes não indicam problema</p> <p>Domínio 2: participantes, profissionais do cuidado e pesquisadores não foram cegados, não é descrito ITT ou como os autores lidariam com as perdas.</p> <p>Domínio 3: sem perdas</p> <p>Domínio 4: Foram utilizadas as escalas, métodos de avaliação mais utilizados nesse tipo de estudo, os avaliadores de desfechos foram não cegados, como as avaliações têm um certo grau de subjetividade, consideramos que a avaliação pode ter sido influenciada pela ausência de cegamento</p> <p>Domínio 5: nenhum relatório seletivo. Protocolo de estudo previamente registrado e disponível em www.chictr.org.cn (ChiCTR-IPR-15006318)</p> <p style="text-align: center;">Risco de viés considerado para os desfechos relatados ao lado</p> | | | | | |

Avaliação do risco de viés para os ECR que avaliaram baclofeno oral em adultos, considerando todos os desfechos de interesse

| ECR | Viés proveniente do processo de randomização | Viés devido a desvios da intervenção pretendida | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho | Viés na aferição do desfecho | Viés na seleção do resultado a ser relatado | Domínio S | Risco de viés geral |
|--|--|---|--|------------------------------|---|----------------------|---------------------|
| ECR com participantes adultos | | | | | | | |
| Baclofeno vs placebo | | | | | | | |
| Brar (1991) ⁷ | Alto | Alto | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto |
| Duncan (1976) ⁸ | Alto | Alto | Algumas preocupações | Baixo | Baixo | Algumas preocupações | Alto |
| Feldman (1978) ⁹ | Alto | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto |
| Hudgson (1971) ¹⁰ | Algumas preocupações | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto |
| Orsnes (2000) ¹¹ | Alto | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Baixo | Alto |
| Sachais (1977) ¹² | Algumas preocupações | Alto | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Não se aplica* | Alto |
| Sawa (1979) ¹³ | Alto | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto |
| Baclofeno vs diazepam | | | | | | | |
| Cartlidge (1974) ¹⁵ | Alto | Alto | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto |
| From (1975) ¹⁴ | Algumas preocupações | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Baixo | Alto |
| ECR com participantes pediátricos | | | | | | | |
| Baclofeno vs placebo | | | | | | | |
| Scheinberg (2006) ¹⁹ | Algumas preocupações | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Baixo | Alto |
| McKinlay (1980) ¹⁷ | Alto | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto |
| Lopez (1996) ¹⁶ | Alto | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Baixo | Alto |
| Milla (1973) ¹⁸ | Alto | Alto | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Alto | Alto |
| Baclofeno vs diazepam | | | | | | | |
| Goyal (2016) ²⁰ | Baixo | Algumas preocupações | Baixo | Algumas preocupações | Algumas preocupações | Não se aplica* | Alto |

* Foi utilizado RoB 2.0 para ECR paralelos, ao invés do instrumento para ECR cruzados

POPULAÇÃO ADULTA:
Resultados da avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth

| ECR | Pacientes (adultos) | Avaliação clínica geral da espasticidade | Tônus muscular | Discussão |
|------------------------------|--|--|---|--|
| Baclofeno vs placebo | | | | |
| Brar (1991) ⁷ | Esclerose múltipla (n=38) | - | Proporção de melhora na pontuação da escala: Baclofeno: 30% Baclofeno+alongamento (terapia combinada): 40% Placebo: 20% Placebo+alongamento: 17% | A melhora apontada indicou que o tratamento com o baclofeno oral e com a terapia combinada (baclofeno oral + alongamento) foram mais eficazes do que o placebo sozinho ou com exercícios de alongamento. Duas vezes mais pacientes melhoraram com a terapia combinada em relação aos grupos com placebo (p=0,105). |
| Hudgson (1971) ¹⁰ | Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1) | Melhora média na pontuação da escala: Baclofeno: 1,44 Placebo: 0,54 Diferença média entre os grupos: 0,90 ± 0,426 (p<0,05) | - | A melhora clínica da espasticidade medida pela escala de Ashworth mostrou uma diferença significativa favorecendo baclofeno oral em relação ao placebo. Não houve diferença significante se o tratamento com baclofeno foi feito antes ou depois do placebo. |
| Orsnes (2000) ¹¹ | Esclerose múltipla (n=14) | - | Média (DP) [para as articulações do joelho]: <i>Antes do tratamento:</i> Baclofeno: 1,9 (1,5) Placebo: 3,1 (2,1) <i>Depois do tratamento:</i> Baclofeno: 2,8 (2,4) Placebo: 3,2 (2,3) p=0,33 | Foram identificadas tendências não estatisticamente significativas de melhoria do tônus muscular nos joelhos durante o tratamento com baclofeno oral em comparação com placebo. |
| Baclofeno vs diazepam | | | | |



| ECR | Pacientes (adultos) | Avaliação clínica geral da espasticidade | Tônus muscular | Discussão |
|--------------------------------|---|--|----------------|--|
| From (2009) ¹⁴ | Esclerose múltipla (n=17) | Soma das pontuações [para membros inferiores]: - Antes do estudo: Baclofeno: 76 Diazepam: 80 - Após as 4 semanas: Baclofeno: 55 Diazepam: 57 | - | Não houve diferença estatística entre os grupos na redução dos escores de espasticidade para avaliação clínica dos membros inferiores. |
| Cartlidge (1974) ¹⁵ | Esclerose múltipla em remissão (n=34), mielopatia espondilótica (n=1), paraparesia (n=2), paraplegia espástica hereditária (n=2) e traumática (n=1) | Diferença média na melhora das pontuações (DP): <i>Dose baixa (comparando antes e depois dessa dose):</i> Baclofeno: 0,49 (0,163) P<0,01 Diazepam: 0,71 (0,159) P<0,001 <i>Alta dose (imediatamente após a baixa dose):</i> Baclofeno: 1,31 (0,227) P<0,001 Diazepam: 1,13 (0,202) p<0,001 | - | Comparando as melhorias dos dois fármacos durante o período de: - baixa dose: a diferença não foi estatisticamente significativa (P > 0.2). - alta dose: a diferença de 0,2 com um erro padrão de 0,311 não foi estatisticamente significativa (P> 0,5). |

DP = desvio padrão.


Resultados da avaliação da dor associada à espasticidade

| ECR | Pacientes (adultos) | Resultados/Discussão |
|---|--|--|
| Baclofeno vs placebo | | |
| Duncan (1976) ⁸ | Esclerose múltipla (n=11) e lesões da medula espinhal (n=11) | Impressões subjetivas dos participantes quanto à dor associada à espasticidade: 72% daqueles que tiveram melhora com baclofeno ao invés de placebo relataram redução da dor durante os espasmos. |
| Feldman (1978) ⁹ | Esclerose múltipla (n=33) | Impressões dos pacientes: 10 dos 16 com espasmos dolorosos frequentes nas pernas mostraram uma redução significativa na frequência destes durante os ensaios do estudo ($p < 0,05$). Destes 10, nove estavam em uso de baclofeno oral e apenas um, de placebo. |
| Sawa (1979) ¹³ | Esclerose múltipla (n=21) | Os autores informaram redução da dor com o baclofeno oral, mas sem descrição do método utilizado e dos resultados. |
| Sachais (1977) ¹² | Esclerose múltipla (n=166) | <p>Diferença entre valores inicial e da última visita:</p> <p><i>Avaliação neurológica da dor relacionada aos espasmos flexores: -1,10 vs -0,08 ($p < 0,001$)</i></p> <p><i>Impressão clínica geral do médico: -2,69 vs -2,26 ($p < 0,025$)</i></p> <p><i>Autoavaliação dos pacientes sobre as dores nos braços e pernas: -0,08 vs -0,12 ($p = \text{não especificado}$)</i></p> <p>Dos resultados, houve redução estatisticamente significativa para as duas primeiras análises no grupo baclofeno. A autoavaliação dos pacientes não foi verificada a significância, tampouco diferença entre os grupos.</p> |
| Baclofeno vs diazepam | | |
| Não foram identificados estudos que comparavam baclofeno oral a diazepam e avaliaram dor associada à espasticidade. | | |

Avaliação da capacidade funcional durante as atividades de vida diária

| ECR | Pacientes (adultos) | Resultados | Discussão |
|------------------------------|--|---|--|
| Brar (1991) ⁷ | Esclerose múltipla (n=38) | <p><i>Proporção de melhora – Baclofeno vs Baclofeno/alongamento vs Placebo vs Placebo/alongamento:</i></p> <p>Ambulando 100 jardas*: 10% vs 10% vs 17% vs 30%</p> <p>Subir escadas ou meio-fio: 20% vs 23% vs 13% vs 7%</p> <p>Atividades domésticas: 17% vs 23% vs 20% vs 23%</p> <p>Dificuldade no desempenho: todos pacientes relataram pelo menos leve, sendo que 70% relataram moderada e 20%, severa. Não houve separação entre grupos de tratamentos.</p> | <p>Componentes da função diária foram avaliados por escala de autoavaliação. A dificuldade no desempenho de oito atividades funcionais foi atribuída a uma das quatro avaliações: nenhuma, leve, moderada ou grave. A pontuação para cada atividade funcional (deambulação de 200 jardas, subir escadas ou meio-fio, transferência, deambular em casa, gerenciar barreiras físicas no trabalho, realizar tarefas domésticas, vestir-se e realizar um programa de exercícios em casa) foi somada para obter uma medida funcional sumária, que, quando analisada, indicou que nenhuma das diferenças entre os tratamentos foi estatisticamente significativa.</p> <p>Três áreas foram citadas como as mais problemáticas: atividades domésticas, deambular 200 jardas e subir escadas, cujos resultados estão ao lado.</p> |
| Hudgson (1971) ¹⁰ | Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1) | <p>Treze dos 23 pacientes se sentiram melhor durante o uso de baclofeno, mas em três a mobilidade melhorada foi associada a maior fraqueza. Outros cinco se sentiram melhor com o placebo, sendo uma melhora acompanhada por aumento da fraqueza. Cinco pacientes disseram que não sentiram diferença entre os períodos de tratamento. Foi identificado que de 47% a 90% (intervalo de confiança de 95%) dos participantes prefeririam o baclofeno oral ao placebo.</p> | <p>Os resultados não foram estatisticamente significativos.</p> |
| Sachais (1977) ¹² | Esclerose múltipla (n=166) | <p><i>Impressão geral do médico¹ – Baclofeno vs Placebo:</i></p> <p>Andar: 2,30 vs 2,28; Vestir ou despir: 2,11 vs 2,31; Função da bexiga: 2,02 vs 2,12; Dormindo: 2,22 vs 2,14; Destreza geral: 2,17 vs 2,19; Fala ou mentação: 1,93 vs 2,04</p> <p><i>Autoavaliação do paciente² – Baclofeno vs Placebo:</i></p> <p>-0,16 vs -0,16</p> | <p>Nenhuma das diferenças entre os tratamentos foi estatisticamente significativa.</p> |
| Orsnes (2000) ¹¹ | Esclerose múltipla (n=14) | <p>Avaliação funcional por EDSS e MSIS, mas não relata os resultados.</p> | <p>Autores afirmaram não haver diferença estatística entre os grupos para os dois métodos de avaliação.</p> |

EDSS = Escala de Status de Incapacidade Expandida de Kurtzke. MSIS = escala de incapacidade de esclerose múltipla. **1.** A escala utilizava de cinco pontos: marcado (5), moderado (4), leve (3), sem mudança (2) ou pior (1). **2.** A escala nesse caso tinha 4 pontos: indica nada ou pouco tempo (0); ocasionalmente ou parte do tempo (1); na maioria das vezes (2); e o tempo todo (3).

* Na metodologia e na discussão da publicação do estudo, comenta sobre 200 jardas, mas os resultados são para 100 jardas.


Eventos adversos ao baclofeno oral

| ECR | Pacientes (adultos) | Resultados | |
|------------------------------|--|--|--|
| Baclofeno vs placebo | | | |
| Duncan (1976) ⁸ | Esclerose múltipla (n=11) e lesões da medula espinhal (n=11) | Vertigem: 5 vs 1 Náusea: 5 vs 1 Sonolência: 3 vs 1 Boca seca: 3 vs 0 Fraqueza: 2 vs 0 | Vômito: 1 vs 0 Tontura: 1 vs 1 Edema na perna: 1 vs 0 Hipotensão postural: 1 vs 0 |
| Feldman (1978) ⁹ | Esclerose múltipla (n=33) | Boca seca: 5 vs 1 Sonolência: 4 vs 4 | Visão turva: 2 vs 2 Parestesia: 5 vs 2 |
| Hudgson (1971) ¹⁰ | Esclerose múltipla (n=18), mielopatia (n=2), doença do neurônio motor (n=1), paraplegia espástica familiar (n=1) e progressiva (n=1) | Náusea: 3 vs 1 Vertigem: 1 vs 0 Visão embaçada: 0 vs 1 | Infecção do trato respiratório superior: 0 vs 1 Dor supraorbital: 1 vs 0 Sonolência: 1 vs 0 |
| Orsnes (2000) ¹¹ | Esclerose múltipla (n=14) | Fadiga: 5 vs 1 Tontura: 3 vs 1 Diarreia: 1 vs 1 Sonolência: 2 vs 0 Náusea: 1 vs 0 | Diplopia diminuída: 1 vs 0 Mau humor: 1 vs 0 Obstipação: 1 vs 0 Incontinência agravada: 1 vs 0 Micção frequente: 1 vs 0 |
| Sachais (1977) ¹² | Esclerose múltipla (n=166) | <i>1) Neurológico:</i> Sonolência: 70% vs 33% Vertigem: 13% vs 10% Fraqueza excessiva: 24% vs 15% Dor de cabeça: 17% vs 13% Frequência de micção: 13% vs 0% Insônia: 9% vs 6% | Depressão: 4% vs 2% Fraqueza excessiva, extremidades inferiores: 6% vs 2% <i>2) Gastrintestinais:</i> Náusea: 15% vs 4% Constipação: 9% vs 4% Vômito: 2% vs 0% |
| Sawa (1979) ¹³ | Esclerose múltipla (n=21) | Pelo menos 1 evento adverso: 71% vs 19% Eventos adversos com o baclofeno (duração média em dias; gravidade): <i>1) Neurológico:</i> Sedação: 29% (15; leve a severa) Dor de cabeça: 14% (6; severa) Mudanças de humor – euforia: 10% (9; leve a moderada) Mudanças de humor – depressão: 10% (9; severa) Tontura: 10% (16; leve) Perturbação do equilíbrio: 10% (6; moderada a proibitiva) | Fraqueza aumentada: 14% (18; moderada a proibitiva) <i>2) Gastrointestinais:</i> Náusea: 24% (8; leve a proibitiva) Vômito: 10% (5; moderada) Diarreia: 5% (14; sem relato) Dor abdominal: 10% (5; moderada a proibitiva) <i>3) Outros:</i> Mal-estar geral: 10% (14; moderada) Boca seca: 5% (16; moderada) Ganho de peso: 5% (21; severa) |



| Baclofeno vs diazepam | | | |
|--------------------------------|---|--|---|
| From (2009) ¹⁴ | Esclerose múltipla (n=17) | Sedação: 5 vs 11 Depressão: 2 vs 0 Confusão: 0 vs 1 Euforia: 1 vs 1 Vertigem: 1 vs 1 | Náusea: 2 vs 0 Dor de cabeça: 1 vs 0 Diarreia: 1 vs 0 Fraqueza: 3 vs 2 |
| Cartlidge (1974) ¹⁵ | Esclerose múltipla em remissão (n=34), mielopatia espondilótica (n=1), paraparesia (n=2), paraplegia espástica hereditária (n=2) e traumática (n=1) | <i>Baixa dose</i> Sedação sozinha: 6 vs 5 Sedação associada a outros efeitos: 3 vs 5 Fraqueza: 2 vs 6 Outros EAM (total): 19 vs 21 Retirada do estudo: 0 vs 0 | <i>Alta dose</i> Sedação sozinha: 5 vs 4 Sedação associada a outros efeitos: 1 vs 6 Fraqueza: 4 vs 6 Outros EAM (total): 22 vs 23 Retirada do estudo: 11 vs 14 |

POPULAÇÃO INFANTIL:
Resultados da avaliação da espasticidade pela escala de Ashworth

| ECR | Pacientes (adultos) | Avaliação clínica geral da espasticidade | Tônus muscular | Discussão |
|-------------------------------|---|---|--|--|
| Baclofeno vs placebo | | | | |
| McKinlay (1980) ¹⁷ | Paralisia cerebral (n=20) | - | Os fisioterapeutas relataram redução do tônus muscular ou melhor movimento em 19 pacientes durante o estudo: 14 em uso de baclofeno; cinco, de placebo; e um não apresentou alterações (p = 0,064). | Apesar dos resultados, os autores indicaram não haver mudança significativa entre baclofeno e placebo para tônus muscular. |
| Lopez (1996) ¹⁶ | Paralisia cerebral (n=20) | - | <p>Proporção de pacientes em cada grau da escala de Ashworth após intervenções (baclofeno vs placebo) e no estágio basal (terceiro valor):</p> <p>Grau 1: 0% vs 0% vs 0% Grau 2: 50% vs 5% vs 0% Grau 3: 45% vs 55% vs 45% Grau 4: 5% vs 40% vs 50% Grau 5: 0% vs 0% vs 5%</p> <p>Basal-placebo: p = não significante Basal-baclofeno: p<0,01 Baclofeno-placebo: p<0,05</p> | Todos os pacientes apresentaram escores ≥ 3, que não se alteraram com o placebo, mas diminuíram significativamente durante o tratamento com baclofeno, tendo 10 casos com tônus baixo (escore 2) (p <0,05) ao final. |
| Milla (1973) ¹⁸ | Paralisia cerebral além de diplegia, hemiplegia ou tetraplegia (n=20) | <p>Quantidade de pacientes que:</p> <p>- apresentaram melhora: 14 (p<0,001) vs 2 (p=0,25) - melhoraram mais de uma categoria da escala: 5 vs 0</p> | - | Considerando a gravidade da espasticidade, os pacientes de 2 a 7 anos geralmente melhoraram em uma ou mais categorias na escala de Ashworth, enquanto os mais velhos (de 7 e 16 anos) melhoraram ligeiramente ou nada. No entanto, a diferença não é estatisticamente significativa entre os grupos baclofeno e placebo. |
| Baclofeno vs diazepam | | | | |
| Goyal (2016) ²⁰ | Paralisia cerebral (n=67) | <p>Pré-tratamento</p> <p>1,84 ± 0,64 (IC: 1,60 a 2,08) vs 1,96 ± 0,40 (IC: 1,78 a 2,15) p=0,28</p> | - | Tanto diazepam quanto baclofeno foram eficazes em tratar a espasticidade na paralisia |



| | | | |
|--|--|---|---|
| | | 1 mês $1,84 \pm 0,64$ (7IC: 1,60 a 2,08) vs $1,63 \pm 0,40$ (IC: 1,48 a 1,79) $p=0,22$ 3 meses $1,31 \pm 0,48$ (IC: 1,13 a 1,50) vs $1,41 \pm 0,36$ (IC: 1,28 a 1,55) $p=0,22$ | cerebral, mas não houve diferença significativa entre eles. |
|--|--|---|---|

DP = desvio padrão. IC = intervalo de confiança.

Avaliação da capacidade funcional durante as atividades de vida diária

| ECR | Pacientes (crianças) | Resultados | Discussão |
|---------------------------------|---------------------------|--|---|
| Lopez (1996) ¹⁶ | Paralisia cerebral (n=20) | <i>Escala aplicada aos responsáveis dos pacientes:</i> Observadas alterações favoráveis em 9 pacientes na fase de baclofeno e em 3 na de placebo. | As alterações coincidiram com os participantes que tiveram a espasticidade diminuída. As mudanças consistiram em maior facilidade nos alongamentos e nas trocas de roupas, mais mobilidade espontânea e um pequeno aumento da autonomia para se alimentar. |
| McKinlay (1980) ¹⁷ | Paralisia cerebral (n=20) | Não identificados. | Segundo os autores, por exames clínicos, não houve benefício por baclofeno nas atividades funcionais das crianças. Professores e pais, porém, comentaram que elas tiveram efeitos positivos com o fármaco, apesar do estudo indicar não ter ocorrido mudança no aprendizado em sala de aula ou na caligrafia. |
| Scheinberg (2006) ¹⁹ | Paralisia cerebral (n=15) | Escala GAS (baclofeno vs placebo): $6,6$ (IC: 1,0 a 12,3); $p=0,05$ Escala PEDI (baclofeno vs placebo): <i>Autocuidado:</i> $-1,5$ (IC: $-3,5$ a $0,6$); $p=0,21$ <i>Mobilidade:</i> $-1,5$ (IC: $-3,1$ a $0,2$); $p=0,08$ <i>Função social:</i> $-0,2$ (IC: $-3,0$ a $2,6$); $p=0,96$ | Para GAS, a mudança na escala favoreceu baclofeno em relação ao placebo e o resultado foi significativo. Por outro lado, para PEDI, os resultados não foram estatisticamente significativos para nenhum dos itens (autocuidado, mobilidade, função social). |

GAS: Goal Attainment Scaling. PEDI: Pediatric Evaluation of Disability Inventory.


Eventos adversos

| ECR | Pacientes (adultos) | Resultados | |
|---------------------------------|---|---|--|
| Baclofeno vs placebo | | | |
| Scheinberg (2006) ¹⁹ | Paralisia cerebral (n=15) | Letargia: Z vs Z Constipação: Z vs Z Convulsões: Z vs Z Baixo apetite: Z vs 0 | Sonolência: Z vs 0 Hipotonia: 0 vs Z Dificuldade em urinar: 0 vs Z |
| McKinlay (1980) ¹⁷ | Paralisia cerebral (n=20) | Relato de EAs pelos pais das crianças (sem distinção se ocorrência entre os grupos): sonolência (n=5), mal-estar (n=2), tontura (n=2), enurese noturna (n=2), estados de ausência epileptiforme (n=2), fala arrastada (n=2) e fraqueza (n=1). Relato de EAs pelos terapeutas e professores (para baclofeno): sonolência (n=12) | |
| Lopez (1996) ¹⁶ | Paralisia cerebral (n=20) | Náusea e vômito: 3 vs 0 | |
| Milla (1973) ¹⁸ | Paralisia cerebral além de diplegia, hemiplegia ou tetraplegia (n=20) | Sonolência/sedação: 4 vs 0 Hipotonia: 3 vs 0 | |
| Baclofeno vs diazepam | | | |
| Goyal (2016) ²⁰ | Paralisia cerebral espástica (n=67) | 1 mês Sonolência: 6 (20%) vs 9 (30%) Fraqueza: 2 vs 3 Frequência em urinar: 3 vs 3 Dor de cabeça: 2 vs 2 Constipação: 0 vs 2 Salivação: 0 vs 1 Ataxia: 0 vs 1 Náusea: 2 vs 0 Mudanças de comportamento: 0 vs 0 Parestesia: 1 vs 0 Urticaria: 1 vs 1 | 3 meses Sonolência: 1(3,33%) vs 3 (10%) Fraqueza: 2 vs 1 Frequência em urinar: 1 vs 1 Dor de cabeça: 0 vs 1 Constipação: 1 vs 0 Salivação: 0 vs 3 Ataxia: 0 vs 0 Náusea: 0 vs 0 Mudanças de comportamento: 1 vs 0 Parestesia: 0 vs 0 Urticaria: 0 vs 0 |

