

# **Espasticidade: atualização sobre fisiopatologia e tratamento**

**Eduardo Carvalho Cruz**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
Mestrado integrado

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

**Fevereiro de 2023**



### **Declaração de Integridade**

Eu, Eduardo Carvalho Cruz, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39042 do curso de medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extractos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 14/02/2023

Eduardo Cruz



## Resumo

A espasticidade corresponde a um estado de hipertonicidade e hiperreflexia e que faz parte da síndrome do neurónio motor superior. Pode ser devida a qualquer lesão no sistema nervoso central (por exemplo, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, traumatismo cranioencefálico, entre outros) da qual resulta um desequilíbrio entre os impulsos inibitórios e excitatórios e uma dissociação entre as entradas aferentes e a resposta motora. A clínica da espasticidade varia consoante a lesão, podendo afetar um membro ou um segmento (lesão no córtex cerebral) ou estar distribuída de forma mais generalizada (patologias mistas ou que afetem somente a medula espinhal). Caso não seja detetada e tratada precocemente os pacientes podem desenvolver contraturas que levam a deformidades fixas das extremidades, incompatíveis com o movimento.

Para além do exame físico completo (incluindo um exame neurológico detalhado), é necessário ter em conta diversas escalas qualitativas de avaliação da espasticidade, testes instrumentais ou quantitativos, medidas relatadas pelos pacientes e métodos que avaliam a qualidade de vida.

Antes de iniciar qualquer tratamento é necessário eliminar possíveis fatores agravantes associados, como a dor, assim como delinear objetivos realistas que estão de acordo com a condição do paciente. É importante uma abordagem multidisciplinar, sendo que as terapias não farmacológicas, como exercício, fisioterapia e órteses, são a base do tratamento, apesar de ainda se poderem adicionar outras terapias instrumentadas. Caso essa abordagem não farmacológica não seja suficiente para aliviar a sintomatologia do doente, podemos ainda acrescentar terapias farmacológicas sistémicas (baclofeno oral ou intratecal, tizanidina, diazepam, dantroleno, gabapentina, clonidina ou nabiximol) ou locais (injeções de toxina botulínica, álcool ou fenol). Em último caso, podemos optar ainda pela terapia cirúrgica.

## Palavras-chave

Espasticidade; Fisiopatologia; Diagnóstico; Tratamento; Nabiximol



## **Abstract**

Spasticity corresponds to a state of hypertonicity and hyperreflexia and is part of the upper motor neuron syndrome. It can be due to any lesion in the central nervous system (e.g., stroke, multiple sclerosis, traumatic brain injury, among others) resulting in an imbalance between inhibitory and excitatory impulses and a dissociation between afferent inputs and motor response. The spasticity clinic varies depending on the injury, affecting a limb or a segment (cerebral cortex injury) or being distributed in a more generalized way (mixed pathologies or those affecting only the spinal cord). If not detected and treated early, patients may develop contractures that lead to fixed deformities of the extremities, incompatible with movement.

In addition to a complete physical examination (including a detailed neurological examination), various qualitative spasticity assessment scales, instrumental or quantitative tests, patient-reported outcomes and methods that assess quality of life must be taken into account.

Before starting any treatment, it is necessary to eliminate possible associated aggravating factors, such as pain, as well as outline realistic goals that are in line with the patient's condition. A multidisciplinary approach is important, with non-pharmacological therapies such as exercise, physiotherapy and orthoses being the basis of treatment, although other instrumented therapies can still be added. If this non-pharmacological approach is not sufficient to alleviate the patient's symptoms, we can also add systemic pharmacological therapies (oral or intrathecal baclofen, tizanidine, diazepam, dantrolene, gabapentin, clonidine or nabiximol) or local ones (botulinum toxin, alcohol or phenol injections). In the last case, we can also opt for surgical therapy.

## **Keywords**

Spasticity; Pathophysiology; Diagnosis; Treatment; Nabiximols



# Índice

Lista de Tabelas .....	ix
Lista de Acrónimos .....	xi
Introdução .....	1
Fisiopatologia .....	3
Clínica .....	9
Avaliação .....	16
Tratamento .....	25
Medidas físicas .....	27
Tratamento farmacológico.....	40
Farmacoterapia oral .....	41
Baclofeno .....	42
Tizanidina.....	44
Diazepam.....	45
Dantroleno.....	46
Gabapentina .....	47
Clonidina .....	48
Nabiximol .....	48
Baclofeno intratecal .....	56
Tratamento local .....	63
Toxina botulínica.....	64
Fenol e álcool.....	74
Tratamento cirúrgico .....	78
Conclusão .....	80
Bibliografia .....	82



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 “Ashworth Scale” vs. “Modified Ashworth Scale” .....	18
Tabela 2 “Muscle Elastography Multiple Sclerosis Scale” .....	21
Tabela 3 Escala de Frequência de Espasmos de Penn .....	22



## Lista de Acrónimos

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
AS	Ashworth Scale
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD's	Atividades da Vida Diária
CB1	Recetor Canabinóide Tipo 1
CB2	Recetor Canabinóide Tipo 2
CBD	Canabidiol
COPM	Canadian Occupational Performance Measure
EEF	Estimulação Elétrica Funcional
EENM	Estimulação Elétrica Neuromuscular
EENT	Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea
EM	Esclerose Múltipla
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
ENT	Equilibrative Nucleoside Transporter
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FAAH	Fatty Acid Amide Hydrolase
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
LMG	Lípase de Monoacilglicerol
MAS	Modified Ashworth Scale
MEMSs	Muscle Elastography Multiple Sclerosis Scale
MNP	Manual Needle Placement
MSSS-88	Multiple Sclerosis Spasticity Scale
NMNI	Neuromodelação Muscular Não Invasiva
NRS	Numeric Rating Scale
NRS-S	Numeric Rating Scale for Spasticity
PRO's	Patient Reported Outcomes
REPAS	Resistance to Passive movement
SCATS	Spinal Cord Assessment Tool for Spastic Reflexes
SCI-SET	Spinal Med Injury Spasticity Evaluation Tool
SEC	Sistema Endocanabinóide
SED	Supressão De Excitação Induzida por Despolarização
SID	Supressão Da Inibição Induzida por Despolarização
SNARE's	Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Proteins Receptors
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol
TOCE	Terapia por Ondas de Choque Extracorpóreas
TOCEf	Terapia por Ondas de Choque Extracorpóreas focais
TOCEr	Terapia por Ondas de Choque Extracorpóreas radiais
TS	Tardieu Scale
UE	União Europeia



## Introdução

A espasticidade é um distúrbio motor observado na síndrome do neurónio motor superior, caracterizado por um aumento patológico do tônus muscular, mais evidenciado com movimentos musculares mais rápidos, e por um aumento exagerado dos reflexos, devido à hiperexcitabilidade neuronal (1–5). Pode estar associada a clónus ou espasmos musculares (1,3–6). Pode ainda acompanhar-se do fenómeno do “canivete” (rápida diminuição da resistência ao realizar a flexão passiva) e do sinal de Babinski (1,4,5,7). Além de causar perda de mobilidade e diminuir a destreza, pode afetar a fala, estar associada a desconforto, dor ou fadiga, maior risco de quedas, disfunção vesical ou prejudicar a qualidade do sono (1,4,6,8). Logo, facilmente se percebe que a espasticidade tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida do doente, tanto pela perda da funcionalidade e autonomia, como pela necessidade de amplos recursos de saúde para atenuar os seus sintomas (medicação, reabilitação, gestão de complicações) (6,8,9).

A lesão pode ser de origem traumática (cranioencefálica ou espinhal), neoplásica, infecciosa (por exemplo, encefalite viral), ou estar associada a abscessos epidurais, siringomielia, espinha bífida, acidente vascular cerebral (AVC), esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica, paralisia cerebral, paraplegias espásticas hereditárias ou doenças metabólicas (adrenoleucodistrofia, fenilcetonúria, doença de Krabbe, entre outras) (1,2,6,7,9,10).

Os números de incidência e prevalência de espasticidade são variáveis (9). No AVC, estima-se que cerca de 38–40% dos pacientes terão algum grau de espasticidade e 16% necessitarão de tratamento (9). Porém, pode variar entre 27% no primeiro mês e 42,6% na fase crónica (> 3 meses) (9). Na lesão medular estima-se que 40% das pessoas manifestarão espasticidade (9). No entanto, os dados dos estudos variam entre 40% e 78% (9). Além disso, 80 a 90% dos pacientes com EM apresentarão sinais de espasticidade em algum momento no decurso da doença, apesar de poder estar disfarçada pela hipotonia cerebelar (9,11). Na paralisia cerebral, em 72-91%, e no trauma cranioencefálico moderado-grave, até 63,4%, também poderão apresentar este sintoma (9). A espasticidade é considerada moderada a grave em um terço dos casos e cerca de um terço dos pacientes sente que esse sintoma contribui significativamente para sua incapacidade (11).

Para aliviar os sintomas e prevenir complicações da espasticidade existem opções farmacológicas, cirúrgicas ou fisioterapia, que visam reduzir o tônus muscular, aumentar a amplitude do movimento e aliviar a dor, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (2,7,9). No entanto, como a espasticidade pode apresentar-se clinicamente sob várias formas e as respostas ao tratamento variam em cada indivíduo (efeitos adversos e/ou tratamento insuficiente), não está padronizada nenhuma abordagem farmacológica (7,8). Atualmente, uma proporção relevante de pacientes continua sem receber nenhum tratamento para a espasticidade (8).

Assim, para tratar a espasticidade é necessário conhecer e avaliar corretamente, de forma precoce, os sinais e sintomas relativos a esta, de forma a escolher a terapêutica mais eficaz para cada paciente, isto é, escolher aquela que permita a realização das atividades básicas da vida diária e que apresente menor severidade de efeitos colaterais e baixo nível de interações farmacológicas (2,7,9). É, portanto, fundamental implementar uma estratégia de tratamento centrada no paciente, avaliando o impacto da espasticidade nas diferentes atividades da vida diária (AVD's) de cada indivíduo (8).

Deste modo, tendo em conta o impacto negativo significativo da espasticidade no quotidiano de cada paciente, o objetivo desta dissertação é fazer uma revisão da literatura de forma a identificar os diferentes fenótipos do sintoma e as suas possíveis etiologias para, através da avaliação correta e precoce, escolher a estratégia terapêutica mais eficaz e adequada ao paciente.

## Fisiopatologia

A função muscular depende da excitação dos neurónios motores do corno anterior e do feedback sensorial de cada músculo para a medula espinhal, no que diz respeito ao seu comprimento e tensão (4). Os fusos musculares são fibras musculares intrafusais, onde são encontradas as terminações sensoriais de fibras aferentes Ia e II, que enviam informações sobre o comprimento do músculo ou sobre a taxa de variação do comprimento (4,12). Estas fibras são transportadas nas raízes posteriores e comunicam direta ou indiretamente com os neurónios motores  $\alpha$  do segmento da medula espinhal que inerva o mesmo músculo, os sinérgicos e os seus antagonistas (12). No reflexo de estiramento, quando um músculo é alongado rapidamente, ocorre estimulação das fibras aferentes Ia, no fuso, que fazem sinapse, no corno ventral da medula espinhal, e estimulam, os neurónios motores  $\alpha$  (extrafusais), levando à contração reflexa do mesmo músculo e também dos músculos sinérgicos (3,4,12–15). Por sua vez, existe uma inibição dos neurónios motores  $\alpha$  que inervam os músculos antagonistas, mediada, principalmente, por fibras aferentes do grupo II e algumas do grupo Ia, por um período mais prolongado, através de sinapses com interneurónios inibitórios Ia na medula (inibição recíproca) (3,4,7,9,12,14,15). Além disso, os interneurónios Ia recebem estímulos excitatórios e inibitórios de aferentes segmentares e tratos descendentes supraespinhais (4,7,15). Em indivíduos saudáveis, a saída voluntária do córtex motor ativa os neurónios motores direcionados aos músculos agonistas e, através dos interneurónios Ia, inibe aqueles que inervam os músculos antagonistas (3). Assim, é assegurado que os músculos antagonistas permanecem relaxados, enquanto os agonistas são ativados durante o movimento (16).

Adicionalmente, um ramo de um axónio do neurónio motor  $\alpha$  excita as células de Renshaw, localizadas no corno ventral da medula, que, por sua vez, inibem o mesmo e também outros neurónios motores que inervam os músculos sinérgicos, diretamente ou através de interneurónios inibitórios (4,9,15,16). Este circuito de retroalimentação negativa permite controlar a atividade do neurónio motor e designa-se inibição recorrente (4,9,15,16).

Através de sinapses axo-axónicas GABAérgicas entre um interneurónio e os terminais das aferente Ia, ocorre uma redução da quantidade de neurotransmissores libertados na fenda sináptica entre os terminais pré-sinápticos Ia e a membrana dos neurónios motores  $\alpha$  – inibição pré-sináptica (3,4,9,12,17). Assim, a amplitude do potencial excitatório pós-sináptico num neurónio motor, em resposta à estimulação aferente Ia, diminui (3,4,9). Os interneurónios na inibição pré-sináptica também são controlados por vias descendentes o que permite a supressão automática de informações aferentes sem importância (4).

A depressão pós-ativação é uma propriedade neuronal intrínseca e é outro mecanismo que também reduz a libertação de neurotransmissores de fibras aferentes Ia (3,16). Foi demonstrado que, quando as fibras aferentes Ia são ativadas repetidamente, existe uma

diminuição da libertação de neurotransmissores e não é influenciada por vias supraespinhais (3,17).

O tónus muscular representa a contração muscular parcial e constante em repouso e que é necessária para o movimento, com o objetivo de manter a postura basal do corpo, particularmente, contra a força da gravidade, e está também a cargo dos fusos musculares, atuando através do reflexo miotático (4,9,10,14). Como o tónus se opõe ao movimento e tende a manter os músculos em comprimentos predefinidos, as fibras  $\gamma$  alteram o tónus durante o movimento, através da excitação por parte das fibras motoras  $\alpha$  quando são estimuladas (4). O resultado é a contração das fibras extrafusais e intrafusais de acordo com as informações do córtex para a medula espinhal, sobre a posição e força (4). Por outro lado, as fibras musculares contêm os órgãos tendinosos de Golgi, que transmitem informações sobre a tensão do tendão ou taxa de mudança de tensão para controlar a postura e o movimento, através das fibras aferentes do grupo Ib (4,7,9,15,16). Estas terminam em interneurónios Ib, que inibem neurónios motores  $\alpha$  para músculos agonistas e antagonistas, que passam a produzir uma resposta eferente discreta e mantêm um grau de contração suficiente para manter o tónus muscular – inibição autogénica (4,7,9,15,16). Os interneurónios Ib também recebem diversas entradas segmentares e supraespinhais (4).

Quando um paciente saudável está totalmente em repouso, apenas os fatores biomecânicos, como as propriedades elásticas dos tecidos, articulações, vasos sanguíneos, músculos, etc., contribuem para a pequena resistência sentida na movimentação passiva de um membro (5). Uma vez que, nesse caso, não há contração muscular que ofereça resistência, não é detetada atividade eletromiográfica (3,5).

Os reflexos espinhais estão sujeitos a um controlo supraespinhal, tanto inibitório quanto excitatório, pelos neurónios de primeira ordem (3–5,9,14). O principal trato que inibe a atividade reflexa espinhal é o trato reticuloespinhal dorsal, que se origina na formação reticular ventromedial, está sob controle cortical (via corticoreticular) e cursa muito próximo ao trato piramidal na metade dorsal do funículo lateral (3–5). O trato reticuloespinhal dorsal exerce o seu controlo inibitório através da ativação, na medula espinhal, de circuitos inibitórios pós-sinápticos, que atuam na membrana dos neurónios motores  $\alpha$  (inibição recíproca, inibição autogénica e inibição recorrente), e da inibição pré-sináptica (3,4). O trato reticuloespinhal medial é a principal via excitatória dos reflexos espinhais, surge na formação reticular dorsal, segue no funículo anterior e não é afetado pela estimulação do córtex motor ou cápsula interna (3–5). A via vestibulo-espinhal cursa junto do trato reticuloespinhal medial, ajuda a manter a postura, através do controlo dos extensores, e exerce um controlo excitatório pouco significativo (4,5).

Acredita-se que o tónus muscular é mantido por um equilíbrio controlado por influência inibitória no arco reflexo pelos tratos reticuloespinhal dorsal, e por influência facilitadora

sobre o tônus extensor pelos tratos reticuloespinal medial e, em menor grau, vestibulo-espinal (4,10). Assim, alterações no equilíbrio destes tratos para os circuitos motores e interneuronais da medula espinal, irão levar a mudanças no tônus (18). Na formação reticular bulbar medial existe um centro, cuja ativação produz uma redução do tônus muscular – centro inibitório (19). Na mesma área, mais lateralmente, existe uma área mais difusa, na qual a ativação aumenta o tônus muscular (19). O córtex, principalmente, o córtex pré-motor (área 6), ativa a área inibitória reticular por meio de fibras justapiramidais, vitais para manter o tônus motor adequado (19). A destruição das áreas pré-motoras ou das vias justapiramidais impede a ativação do centro inibitório e, em consequência, as áreas mais laterais agem sem restrição e aumentam o tônus muscular (19).

A espasticidade é induzida pela dissociação entre as respostas motoras e a entrada sensorial e pode resultar essencialmente de impulsos supraespinhais, segmentares danificados ou de alterações secundárias a nível celular no funcionamento dos neurónios espinais e subsistemas motores (4,9,15,16,20). Danos no sistema nervoso central (SNC) influenciam a inervação dos músculos e do arco reflexo, o que resulta em espasticidade, distonia espástica e co-contrações espásticas (7). A excitação monossináptica Ia contribui para a maior excitação subjacente aos componentes dinâmicos e tónicos dos reflexos (16). No entanto, muitas vias espinais podem alterar esse impulso, tais como inibição autogénica dos órgãos tendinosos de Golgi, inibição recorrente, inibição pré-sináptica e inibição recíproca (15,16). Os três locais primários para lesões que podem provocar espasticidade são: tronco cerebral, córtex e medula espinal (20,21). Lesões no córtex levam a espasticidade, geralmente, de natureza menos severa do que lesões a nível espinal, e são caracterizadas pelo aumento da excitabilidade dos reflexos monossinápticos (fibras Ia), com rápido desenvolvimento dos reflexos patológicos e de uma postura hemiparética característica (5,20–22). Danos seletivos no sistema piramidal (área 4 do córtex motor, lesão unilateral no pedúnculo cerebral, lesões na base da ponte e na pirâmide medular) não provocaram espasticidade (3,4). No entanto, lesões da área 4 associadas a lesões das áreas pré-motora e motora suplementar podem levar a essa condição (4). Assim, lesões vasculares no ramo anterior da cápsula interna, local onde passam as fibras da área motora suplementar, podem produzir espasticidade, já que reduzem o controle da formação reticular medular, responsável pela regulação inibitória do tônus muscular e do reflexo miotático, através do trato reticuloespinal dorsal, prevalecendo a influência excitatória da via reticuloespinal medial (3–5). Além disso, quando há isquemia de áreas que envolvem as vias corticoespinal e corticoreticular também originam este sintoma (4).

Em alternativa, quando a espasticidade é determinada por lesões das vias descendentes na medula espinal é caracterizada por uma diminuição da inibição segmentar dos reflexos polissinápticos e um aumento lento da excitabilidade nervosa através do mecanismo de

excitação cumulativa (22). Além disso, em indivíduos com lesão medular, a depressão pós-ativação é normal na fase aguda e torna-se deprimida apenas antes do desenvolvimento da espasticidade (3). Uma lesão medular parcial, com perda de influências inibitórias do trato reticuloespinal dorsal e preservação dos tratos reticuloespinal medial e vestibulo-espinal medial, sem oposição, resulta em espasticidade severa, além de espasmos extensores e flexores (4,5,10,22). Um doente parkinsoniano, quando, por motivos terapêuticos, realiza a secção da metade dorsal do funículo lateral pode, conseqüentemente, levar à espasticidade (3). Como esse é o local por onde circula o trato reticuloespinal dorsal, irá haver diminuição dos impulsos inibitórios sobre o reflexo miotático (3). Logo, a perda de influências inibitórias do trato reticuloespinal dorsal irá produzir espasticidade (3,4). Quando os impulsos excitatórios do trato vestibulo-espinal são predominantes o paciente poderá manifestar espasticidade, no entanto, a sua função é de menor importância na fisiopatologia (3,7). De facto, quando Bucy realizou a secção do trato vestibulo-espinal no funículo anterior da medula, apenas originou uma redução transitória, mas não permanente da espasticidade (3). Por outro lado, na lesão medular completa, que afeta tanto as vias inibitórias quanto as excitatórias, a espasticidade é menos acentuada (3-5,10).

Acredita-se também que a espasticidade na EM seja devida à degeneração axonal ou desmielinização em tratos descendentes específicos, levando a um desequilíbrio inibitório/excitatório a nível da rede espinal (23).

Portanto, como as fibras do controlo supraespinal estão dispostas em diferentes áreas da medula espinal, certas lesões específicas podem afetar somente uma via e não afetar nenhuma das outras (5). Da mesma forma, lesões na mesma área medular podem originar alterações nos sintomas e a combinação das lesões também resulta em diferentes síndromes (5). Assim, a localização da lesão tem grande influência sobre o tipo de sintomas (20,21).

Quando o equilíbrio entre os impulsos inibitórios e excitatórios é perturbado pode resultar em espasticidade (15,16,18,20,24). As hipóteses atuais sobre a espasticidade enfatizam mais alterações nos mecanismos inibitórios espinais do que excitatórios, embora ambos possam estar relacionados na fisiopatologia da espasticidade (4,5,15). Alterações nos mecanismos inibitórios poderão levar à espasticidade:

- Se ocorrer uma redução da inibição pré-sináptica basal, o que irá provocar um aumento do impulso dos neurónios motores  $\alpha$ , devido à ausência da inibição das fibras Ia (4,12,15,17,25). Estudos realizados com o intuito de avaliar a inibição pré-sináptica demonstraram que a esta era reduzida em pacientes com espasticidade com EM ou com lesão medular (4,16,17). No entanto, o mesmo não se verificou em pacientes hemiplégicos com AVC, o que leva a crer que a inibição pré-sináptica apenas parece estar reduzida em alguns pacientes com espasticidade (4,16,17).

- Se houver diminuição da inibição recíproca (por dano nas fibras motoras descendentes responsáveis pela sua ativação, por exemplo), que também irá aumentar a excitabilidade dos neurónios motores  $\alpha$  que, conseqüentemente, levará a um incremento dos reflexos miotáticos (4,7,15,16,25). Assim, em pacientes espásticos, a propagação reflexa é comum com co-contração induzida por reflexo de grupos musculares antagonistas (4,7,26). Várias evidências de diminuição da inibição recíproca foram encontradas nos neurónios motores dos flexores plantares do tornozelo em pacientes espásticos com EM, AVC, lesão medular e paraparésia espástica hereditária (16).
- Se houver um decremento da inibição dos interneurónios Ib pelos aferentes Ib dos órgãos tendinosos de Golgi, que, numa situação normal, limitam a extensão dos membros (4,15,17,25). A falha da inibição autogénica também poderá ser devida a um defeito do controlo supraespinal e leva a uma maior ativação dos neurónios motores  $\alpha$  (4,15,17,25).
- Se existir uma diminuição da depressão pós-ativação (16,17). Este mecanismo tem sido um achado invariável na espasticidade, seja de origem cerebral ou espinal, correlaciona-se com o grau de espasticidade e não é observada no lado não envolvido (16,17).

Foi demonstrado que a maioria dos pacientes com espasticidade apresentam uma inibição recorrente normal em repouso, mas prejudicada durante o movimento, em comparação com indivíduos saudáveis (15–17). Além disso, alguns pacientes com lesões supraespinhais tem inibição recorrente aumentada, presumivelmente, porque as células de Renshaw são libertadas do controle inibitório descendente (7,16,17). Após vários estudos conclui-se que as alterações na inibição recorrente, mediada por células de Renshaw, provavelmente, não desempenham um papel importante na fisiopatologia da espasticidade (7,13,16).

Outros estudos sugerem que as fibras aferentes II, responsáveis pela contração muscular isométrica após a fase dinâmica do reflexo de estiramento, também estão envolvidas na patogénese da espasticidade, devido a uma ativação excessiva dos neurónios motores  $\alpha$  através de uma via oligossináptica (3,4,7).

De outra forma, os rearranjos conseqüentes ao dano no SNC, devidos à sua plasticidade, provocam um atraso entre o insulto neurológico e o surgimento dos primeiros sinais (4,5,7,13). A reorganização desorganizada local conduz a uma conexão disfuncional entre as várias estruturas e contribui para a hiperexcitabilidade neuronal, levando a um aumento da atividade muscular e respostas reflexas exageradas à estimulação periférica (20,23). As alterações plásticas podem resultar no brotamento excessivo e na formação de novas sinapses que, frequentemente, são hiperexcitáveis, quer pela formação de novos recetores, quer por alterações morfológicas nos recetores na membrana pós-sináptica, processo designado hipersensibilidade pós-denervação (4,5,7,13,16,18). Isto leva a um reflexo de

estiramento hiperativo (4,5,7,13). Além disso, após uma lesão no neurônio motor superior, os neurônios motores  $\alpha$  libertam fatores de crescimento localmente que promovem o aparecimento de interneurônios locais (3). Consequentemente, formam-se novas sinapses entre esses e os neurônios motores, levando à criação de novas vias reflexas anormais, graças à conversão de sinapses excitatórias em inibitórias (4,5). Após a interrupção da via corticoespinhal, as vias descendentes do tronco cerebral (tratos reticuloespinhal, vestibulo-espinhal, teto-espinhal e rubro-espinhal) podem formar conexões excitatórias com os neurônios motores que, provavelmente, são menos seletivas do que as do trato corticoespinhal, o que resulta em hiperatividade muscular (3,4). Adicionalmente, a hiperexcitabilidade dos neurônios motores  $\alpha$  pode ser devida a várias propriedades da membrana e respondem ao estiramento com um limiar mais baixo do que o normal, com despolarizações prolongadas (“potenciais de platô”) (3,4,9,14–16). Correntes de entrada constantes de cálcio e sódio dependentes de voltagem amplificam a resposta dos neurônios motores à excitação sináptica e levam a potenciais de platô, quando as correntes de saída opostas são reduzidas ou os canais de cálcio são facilitados por inervação serotoninérgica e noradrenérgica, por exemplo (4,9,15–17).

Estudos realizados em humanos sugerem que o aumento da excitabilidade dos fusos musculares provavelmente contribui pouco para o reflexo miotático exagerado (3,7). Um mesmo alongamento produz a mesma atividade do fuso que estimula a medula espinhal, quando se compara doentes espásticos e saudáveis (3,5). A espasticidade é, portanto, fundamentalmente devida a um processamento anormal na medula espinhal de um impulso normal de aferentes dos fusos (3–5).

Adicionalmente, com a inatividade muscular, os neurônios motores  $\gamma$  aumentam o impulso neuronal para os fusos musculares, o que leva ao aumento dos reflexos de estiramento e do tônus muscular (7,17). Com o desuso, o tecido conjuntivo e a gordura podem substituir os sarcômeros, e as alterações viscoelásticas nos músculos e articulações imobilizados contribuem para a perda de força, o encurtamento muscular e as contraturas, com consequente aumento da rigidez muscular (13,14,18,23,25). Além disso, as vias nociceptivas e motoras têm influência considerável umas sobre as outras, enfatizando a importância clínica do controle da dor no tratamento da espasticidade (26).

A base fisiopatológica da espasticidade não é completamente compreendida e muito provavelmente não se deve apenas a um mecanismo isoladamente, mas sim a uma cadeia de mudanças interdependentes, reprogramadas após uma lesão (9,16,18).

## Clínica

A espasticidade é um fator significativo para o desenvolvimento de incapacidade e afeta mais de 12 milhões de pessoas (22,27,28). A extensão do comprometimento pode variar de leve, moderada ou grave, podendo variar do um sinal neurológico sutil até um grande aumento do tônus, causando imobilidade articular (29,30). A espasticidade pode ser classificada consoante o número de músculos que afeta: focal, quando afeta apenas uma área do corpo (ex.: mão ou pé), regional, se implicar uma grande região contígua, como todo ou parte de um membro, ou generalizada, com um envolvimento mais difuso, comprometendo múltiplas áreas corporais (9,10,27,31,32). Também dependendo da localização, são classificadas em hemi-espasticidade, para-espasticidade e tetra-espasticidade (9). Além disso pode ser dividida, com base na sua etiologia, em supraespinal (por exemplo, AVC), espinal (por exemplo, lesão medular) e mista ou com envolvimento supraespinal e espinal (por exemplo, EM) (9,13).

Como a espasticidade é dependente da velocidade, quando o alongamento passivo do membro é lento, o reflexo de estiramento é de baixa amplitude e o tônus pode ser percebido como normal ou ligeiramente aumentado (3,5,19). Pelo contrário, quando o músculo é alongado rapidamente, o reflexo de estiramento é amplificado e observa-se um tônus muscular aumentado (3). No entanto, os registos da eletromiografia de superfície demonstram que se o alongamento for mantido, isto é, se a velocidade for nula, o músculo poderá se contrair ainda por algum tempo, ou seja, após o reflexo de estiramento, existe uma contração muscular tônica isométrica (3).

O fenómeno do canivete é o resultado do reflexo miotático tónico subjacente à espasticidade, modificado pelos aferentes do reflexo flexor (5). É facilmente observado na flexão passiva do joelho, por exemplo (3,5). No início, o examinador encontra uma forte resistência, uma vez que o músculo quadríceps está a ser alongado, mas, à medida que a flexão continua, a resistência desaparece a um certo ponto (3,5). Como a espasticidade é mais evidente quando um músculo tem menor comprimento, no princípio da flexão é sentida uma grande resistência, porque o músculo está mais curto (3,5). Contudo, à medida que a flexão progride, o músculo fica mais alongado e a espasticidade será menor e, conseqüentemente, a resistência desaparece (3,5). Ao mesmo tempo, a resistência ao alongamento muscular, retarda o movimento e reduz a espasticidade, que é dependente da velocidade (5). Logo, durante a flexão, irá chegar a um ponto que o movimento é tão lento e o músculo está tão alongado, que a excitabilidade do reflexo de estiramento tónico é subliminar e a resistência desaparece (5).

Vários aspetos podem ser modificados por este componente da síndrome do neurónio motor superior. A qualidade de vida pode ser diminuída devido à restrição da independência nas AVD'S, como higiene, vestir, comer e escrever (2,10,15,18,22,28,31,33–

45). Outros prejuízos que contribuem para essa diminuição incluem alterações do sono e da atividade sexual e o desenvolvimento de úlceras de pressão (2,9,22,33,36,38,46). Além disso, o componente psicossocial é fortemente afetado com o surgimento de distúrbios depressivos e de ansiedade devido à diminuição da autoestima e ao desenvolvimento de sentimentos de frustração, uma vez que as AVD's são cada vez mais difíceis (9,10,18,37). A incapacidade de manter o emprego, uma vez que os pacientes são inaptos para trabalhar de forma eficaz, pode também intensificar este elemento (10,38,47).

Um estudo constatou que os pacientes que sofrem de espasticidade após AVC correm maior risco de quedas, com risco quatro vezes superior de fratura do quadril, em comparação com a população geral (27). As quedas podem reduzir a qualidade de vida do paciente, aumentar a sobrecarga do cuidador e aumentar imobilização e diminuir a disposição do paciente em participar nas AVD's, devido ao medo de cair (27). Além disso, pacientes com histórico de quedas apresentaram risco aumentado de dependência funcional e hospitalização e os custos incorridos para cuidar de pacientes com fraturas do quadril são muito altos (27).

Como a espasticidade é um fenómeno mutante e dinâmico, a sua evolução natural é acompanhada de alterações das propriedades reológicas dos músculos, tendões, articulações e tecidos moles circundantes (elasticidade, plasticidade e viscosidade), como rigidez, fibrose e atrofia, que limitam ainda mais a função motora voluntária e, conseqüentemente, as AVD's (2,3,9,10,18–20,23,26–28,33–39,41–46,48–58). Estas anormalidades podem levar a contraturas, que são difíceis de distinguir da espasticidade grave (48,56) As contraturas são definidas pelo encurtamento anormal do tecido muscular, tornando-o altamente resistente ao alongamento passivo e resulta em distorções e deformidades osteoarticulares, que prejudicam a reabilitação (10,46,50,53). A imobilização em posição limitada leva ao encurtamento adaptativo dos músculos, e conseqüentemente, a contraturas musculares, e reduz a depressão pós-ativação, um mecanismo chave para o desenvolvimento da espasticidade (47,56,58,59). O desuso crónico induzirá mudanças nas unidades motoras e nas suas propriedades contráteis, presumivelmente adaptativas a rearranjos plásticos no sistema nervoso, como mudanças nas propriedades intrínsecas dos neurónios motores e/ou alterações nos impulsos nervosos transmitidos ao longo do axónio motor para o músculo (17,58). Quando um músculo paralisado é mantido em uma posição encurtada, perde sarcómeros, uma vez que “se ajusta” para que possa produzir força ótima com um comprimento diminuído (17). A rigidez de um músculo espástico em repouso depende, portanto, de mecanismos reflexos ativos e de mudanças nas propriedades passivas do músculo que podem levar à contratura (17). Assim, para otimizar a recuperação motora, é necessário romper o ciclo vicioso de paresia, desuso e mais paresia (58).

A espasticidade afeta principalmente os músculos antigravitacionais, que, no membro superior, inclui adutores do ombro, pronadores do antebraço e flexores do cotovelo, punho

e dedos e, no membro inferior, compreende os músculos extensores do joelho e do tornozelo (3,60). Assim, podem ser produzidas deformidades características, principalmente, devido ao desequilíbrio entre ativação dos músculos agonistas e antagonistas, afetando a posição articular estática e o movimento dinâmico dos membros (23,26,27,54,60,61). Assim, os pacientes podem adotar diferentes tipos de posições, dependendo dos músculos afetados. No ombro, o padrão mais comum é uma posição de adução, rotação interna e flexão anterior devido ao atingimento dos músculos peitoral maior, grande dorsal, subescapular e redondo maior (19,23,49,50,55). O braço é aduzido fortemente contra a parede torácica lateral e a rotação interna do ombro faz com que fique em contacto com a parte anterior do tórax (55). A espasticidade dos adutores e dos rotadores internos podem restringir severamente a posição e o deslocamento do braço, quando os pacientes tentam alcançar algo à sua frente (55). Além disso, a capacidade do paciente de estabilizar, empurrar ou aplicar força a um objeto também fica comprometida (55). Por outro lado, a função passiva também é afetada, o que interfere nos cuidados com a pele e higiene axilar, uma vez que os cuidadores têm dificuldade em aceder à axila para fornecer os cuidados necessários, prejudica o vestir e promove irritação e maceração da pele (55). O tendão do peitoral maior é frequentemente proeminente quando o examinador tenta abduzir e girar externamente o ombro (55). A posição excessivamente fletida de um cotovelo espástico é devida, principalmente, aos músculos bíceps, braquial e braquiorradial (19,23,30,55). A disfunção ativa é caracterizada pela dificuldade em alcançar objetos, colocá-los noutra lugar ou trazê-los em direção ao corpo (55). Este padrão pode piorar com a caminhada e excitação emocional e afeta equilíbrio em pé e na marcha (30,55). Muitos pacientes queixam-se de que o cotovelo fletiu persistentemente quando se levantam e caminham (55). No paciente com controle motor prejudicado, a postura de flexão severa pode levar à maceração da pele na fossa antecubital, mau odor, rutura da pele e dificultar o trabalho dos cuidadores com o cuidado da pele e o curativo da fossa antecubital (55). Frequentemente, também pode ocorrer uma neuropatia por compressão do nervo ulnar, devido à distensão do nervo pela flexão do cotovelo ou por compressão externa (55). Estudos dinâmicos eletromiográficos relatam que o braquiorradial é frequentemente mais espástico do que os músculos bíceps e braquial (55). É também comum muitos pacientes apresentarem o antebraço em pronação severa, o que pode causar dor e interferir na assistência do cuidador (19,23,49). Mais distalmente, apresentações comuns incluem adução e flexão do polegar (polegar na palma da mão) e flexão dos dedos que limitam a função e a higiene da mão, além de afetar a autoimagem (10,19,23,26,37,49,60).

Nos membros inferiores, em pacientes ambulatoriais, a espasticidade limita, essencialmente, a marcha, devido a estratégias de movimento não eficazes, presença de dor, posturas anormais dos membros e diminuição da segurança (2,10,33,36,38,46,50,55).

Geralmente, o que acontece durante a deambulação é uma diminuição na velocidade e aumento da rigidez e do tônus extensor, prejuízo do equilíbrio, com redução na duração da fase de apoio e comprometimento da sustentação de peso no membro afetado, com aumento da duração do tempo de apoio do membro menos afetado (55,62).

O pé equinovaro é a postura mais comum vista no membro inferior, caracterizada por flexão plantar, desvio medial do calcanhar e adução do pé, e que afeta todas as fases do ciclo da marcha (19,23,55). Os músculos que podem contribuir potencialmente para esta deformidade incluem o tibial anterior, tibial posterior, flexores dos dedos longos, gastrocnémio, sóleo, extensor longo do hálux e fibular longo (55). Gravações dinâmicas polieletroniográficas demonstram que a ativação prolongada do complexo muscular gastrocnémio e sóleo e dos flexores longos dos dedos causa, frequentemente, flexão plantar (55). A inversão é o resultado da ativação exagerada do músculo tibial posterior e anterior em combinação com o gastrocnémio e sóleo e, por vezes, com o extensor longo do hálux (55). A deformidade em equino grave interfere na colocação de calçados e no uso de apoios para os pés da cadeira de rodas (26). A borda lateral do pé, particularmente a cabeça do quinto metatarso, é tipicamente comprimida contra o chão ou contra o apoio para os pés de uma cadeira de rodas, podendo originar rutura da pele sobre a cabeça do metatarso (55). Esta deformação é frequentemente mantida durante toda a fase de apoio da marcha, e a inversão pode aumentar, causando instabilidade do tornozelo à medida que a carga é aplicada (55). A dorsiflexão limitada durante o apoio inicial e médio impede o avanço apropriado da tíbia para frente sobre o pé estacionário, o que promove a hiperextensão do joelho (55). O comprometimento da amplitude de movimento da dorsiflexão nas fases de apoio tardio e pré-oscilação interfere na propulsão para frente e para trás, resultando em redução significativa no desenvolvimento da força articular (55). Durante a fase de balanço, o pé equino pode dificultar a libertação do membro, pelo que o paciente pode tropeçar, e a falta de postura adequada do pé na fase de apoio pode resultar em desequilíbrio (26,55).

O hálux hiperestendido é uma deformidade comum caracterizada pela extensão do dedo do pé, ao longo do ciclo da marcha (19,55). O extensor longo do hálux fornece uma força deformante causando hiperextensão do mesmo (55). O equino e o varo do tornozelo podem acompanhar essa deformidade do pé (55). Durante a marcha, a extensão dos dedos do pé durante o apoio inicial e médio complica a sustentação de peso (55). Assim, a hiperextensão do hálux tem um impacto na translação do centro de gravidade durante a fase de balanço (55). Além disso, interfere na estabilidade do centro de gravidade durante a fase de apoio (55). O doente queixa-se de dor na ponta do hálux e sob a cabeça do primeiro metatarso quando usa sapatos, durante a fase de apoio (26,55).

O joelho rígido é uma deformidade típica que afeta a fase de pré-balanço e balanço da locomoção (19,23,26). Frequentemente, resulta de uma redução da atividade do iliopsoas,

associada à atividade excessiva do reto femoral, vasto intermédio, vasto medial, vasto lateral e, por vezes, do glúteo máximo (55). Durante o pré-balanço e o balanço inicial, o joelho é mantido estendido, o que resulta numa redução do arco de movimento, com o pico aos 40° (60° é, aproximadamente a referência normal) (55). Além disso, pode haver atraso no momento da flexão e uma redução concomitante na flexão do quadril, o que pode diminuir a flexão do joelho durante a fase de balanço, uma vez que esta é gerada pela flexão do quadril (55). O membro parece ser funcionalmente mais longo, já que permanece estendido durante toda a fase de balanço, o que pode levar ao arrasto do pé e, conseqüentemente, o paciente tenta retirar o pé do chão através de circundação do membro ipsilateral, caminhada de quadril ou salto contralateral (elevação precoce do calcanhar) (55). Se coexistir com um tornozelo equinovaro, o arrasto do pé e o balanço precoce podem causar tropeços e quedas (55). A postura anormal dos joelhos pode causar dificuldade para sentar e transferir a cadeira de rodas, assim como para realizar a higiene da fossa poplíteia (26).

A coxa aduzida (em tesoura) é um padrão característico onde se observa adução do quadril durante a fase de balanço da marcha, provocando uma base de apoio estreita na fase de apoio, com conseqüente prejuízo do equilíbrio (19,55,62). Também pode interferir na libertação e no avanço do membro, porque a extremidade da fase de balanço em adução pode colidir com o membro de apoio (55). Gravações dinâmicas de polieletroniografia demonstram a ativação dos músculos adutores do quadril, isquiotibiais mediais e pectíneos (55). Por outro lado, a fraqueza dos músculos abdutores do quadril e iliopsoas também pode contribuir para essa deformidade porque, para avançar o membro na fase de balanço, o paciente pode usar os adutores do quadril para compensar (55). Assim, é essencial verificar se a deformidade é o resultado da espasticidade dos adutores ou se é mecanismo de compensação da fraqueza dos flexores do quadril, já que o tratamento será diferente (55). Quando a espasticidade dos adutores é complicada pela espasticidade dos flexores do quadril, o acesso perineal para a higiene e a transferência para a cadeira de rodas são dificultados (26,55).

A flexão excessiva do quadril é uma deformidade que persiste durante todo o apoio (19,55). Nos registos dinâmicos de polieletroniografia pode ser evidente a hiperatividade dos músculos iliopsoas, reto femoral e adutores do quadril ou fraqueza dos extensores do quadril e paravertebrais (55). Na marcha normal, o quadril é flexionado no contacto inicial, mas depois fica estendido durante toda a fase de apoio (55). Quando um membro com flexão do quadril excessiva está na fase de apoio, o avanço do corpo para a frente sobre esse membro é marcadamente restrito, resultando num passo contralateral encurtado, e o centro de gravidade é afetado (55). Além disso, esta deformidade pode promover a flexão do joelho (55). Cuidadores de pacientes com este padrão apresentam dificuldade nos cuidados perineais e na transferência para a cadeira de rodas (26,55).

A dor pode ser associada à espasticidade (2,3,9,10,18,23,26–28,33–39,41,43–46,49–56). Alguns pacientes sofrem de dor decorrente da lesão das vias sensoriais após lesão cerebral ou espinhal e/ou de alterações biomecânicas musculoesqueléticas (45,50). Quando um músculo espástico é alongado, provavelmente, pode causar ruptura de algumas fibras musculares, com consequente liberação de substâncias que podem excitar os nociceptores musculares e provocar dor (3,56). A contração muscular anormal e a ativação tónica muscular podem levar a compressão dos vasos musculares e também aumentar o nível de consumo de oxigénio e, conseqüentemente, promover a hipoxia (50). Esta situação também promove a liberação de substâncias inflamatórias que estimulam os recetores nociceptivos do músculo, aumentando a dor (50). A dor associada a espasticidade pode ser caracterizada por sintomas prolongados devido à manutenção de posturas anormais, podendo ocorrer em qualquer lugar, ser percebida em repouso e aumentar com os movimentos passivos e ativos e com as anomalias musculoesqueléticas (26,50,56). A estimulação nociva leva a limitação da atividade e aumenta ainda mais a espasticidade, criando uma espiral de dor e espasticidade (3,50,56).

Por outro lado, a espasticidade não tem exclusivamente aspetos negativos, uma vez que, em alguns casos, pode ser compensatória de uma perda de força muscular focal ou generalizada e manter a função em um membro não funcional (2,9,10,17,23,26,33,42,54,58). Portanto, pode facilitar as transferências, ficar em pé ou a marcha, o que melhora a circulação e, assim, previne a trombose venosa profunda, assim como, pode contribuir para reduzir a atrofia e o risco de osteoporose (2,9,10,16,17,23,26,33,58). Por exemplo, a espasticidade dos extensores do quadril e do joelho pode permitir a sustentação de peso e a espasticidade dos quadríceps apoia o corpo durante a marcha (17,26). Logo, nem todas as manifestações são passíveis de tratamento, já que a redução da espasticidade pode ser contraproducente e afetar a capacidade de o paciente realizar movimentos (16,17,33).

Possíveis fatores de agravamento deste componente do síndrome do neurónio motor incluem processos inflamatórios e infecciosos locais (úlceras de pressão, unhas encravadas, queimaduras, feridas, verrugas plantares, eczema), infeções urogenitais e gastrointestinais, fecalomas, litíase renal, crises de disreflexia, lesões musculoesqueléticas (fraturas, ossificações heterotópicas), stress, dor, fadiga excessiva, febre, temperaturas ambientais extremas e alguns medicamentos, como antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) e imunomoduladores (interferon) (9,22,33,46). Além disso, contraturas dos tecidos moles e alterações nas propriedades contráteis do músculo agravam ainda mais o comprometimento motor, levando ao aumento da paresia espástica (59).

Existem algumas diferenças nas manifestações clínicas, no perfil temporal e na história natural da espasticidade consoante as diferentes etiologias (de origem espinhal ou mista ou de origem cerebral) (13,38,48,57). Em primeiro lugar, as lesões cerebrais, geralmente, têm

uma recuperação da função mais pronunciada (13). Relativamente à lesão cerebral, a espasticidade tem um desenvolvimento gradual ao longo de 6 a 8 semanas no AVC e ao longo de 2 a 8 semanas no traumatismo cranioencefálico (18,34). Os fatores preditores do desenvolvimento de espasticidade grave incluem, no período inicial após um AVC: alto grau de paresia e hipoestesia, Índice de Barthel baixo, espasticidade superior a 2 na “Modified Ashworth Scale” (MAS) ou superior a 1 quando afeta mais de duas articulações, dor, AVC hemorrágico, idade inferior a 65 anos, lesões extensas na tomografia axial computadorizada e lesão no tronco cerebral, tálamo, gânglios basais, corona radiata, cápsulas interna e externa, substância branca ou fascículo longitudinal superior (18,23,59,63).

Também se sugere que os sinais espásticos sejam menos acentuados numa lesão cerebral, comparativamente com uma lesão espinal, devido ao facto de, numa lesão cerebral unilateral, uma pequena quantidade de fibras do trato corticoespinal não decussar e inervar o lado ipsilateral da lesão (13). Ademais, em indivíduos com AVC apresentam, principalmente, posturas espásticas hemiplégicas, enquanto que numa lesão medular são relatados, frequentemente, espasmos extensores, espasmos flexores de retirada e clónus (38). As deformidades mais comuns num doente com AVC são, no membro superior, a rotação interna e adução do ombro associado a flexão do cotovelo, punho e dedos da mão e, no membro inferior, a adução e extensão do joelho com o pé equinovaro (18,26,29,64,65). Ainda, a espasticidade de origem cerebral é mais frequente ser focal ou multifocal, enquanto que de origem espinal ou mista tende a ser mais generalizada (54,66). Além disso, a espasticidade relacionada com a EM tem uma intensidade flutuante e aumenta à noite (7).

## Avaliação

A avaliação de pacientes com lesões do SNC é abrangente e o componente mais comum de avaliação clínica é o exame neurológico padrão (30,67). Deve-se sempre iniciar com uma história clínica completa, incluindo informações sobre frequência, gravidade, localização e duração da espasticidade, consequências a nível do sono e das AVD's e medicação habitual, e, posteriormente, um exame físico completo (10,67). Destacam-se, no exame neurológico, a avaliação do tônus, dos reflexos osteotendinosos, da marcha, da amplitude de movimento, da força, da atividade funcional e a presença de clônus, do sinal de Babinski, do fenômeno de canivete ou de outros reflexos patológicos (10,30,67). Além disso, o estado comportamental/cognitivo é também importante (30).

A avaliação antes de qualquer tipo de intervenção cirúrgica ou farmacológica fornece medições básicas dos componentes físicos e uma análise detalhada do estado funcional do paciente (30). A análise do desempenho funcional do paciente fornece ao médico informações críticas para seu processo de tomada de decisão (30). Embora a espasticidade não seja difícil de reconhecer, muitas vezes é difícil de caracterizar, e ainda mais difícil de quantificar, uma vez que existe uma discrepância entre a avaliação subjetiva do paciente e a medida clínica (9,18,31,34,46).

Os clínicos devem ter em consideração os membros em toda a sua extensão e o tronco porque, por exemplo, o mau controle proximal ou o suporte do tronco irá causar incapacidade de posicionar a extremidade superior, assim, como, a má função da mão pode limitar o uso funcional do membro superior (30). As medidas de avaliação são importantes para o acompanhamento do paciente e estimam as consequências biomecânicas do membro espástico e identificam se o objetivo de tratamento foi alcançado ou não (31,43,46,62).

Os diferentes métodos de avaliação podem ser divididos em técnicas de avaliação clínica ou não instrumental e métodos quantitativos ou instrumentais (9).

Existem muitas escalas clínicas que podem ser empregadas e que são úteis na prática clínica, embora não haja consenso sobre a mais adequada (18,46,48,57). Embora as escalas de espasticidade sejam, frequentemente, utilizadas em ambientes clínicos e de pesquisa, são pouco objetivas e apresentam grande variabilidade intra e interexaminador (19,59). Especialmente para o uso em estudos populacionais, as medidas de espasticidade precisam de ser confiáveis, válidas e sensíveis, além de refletir a funcionalidade da maneira mais objetiva possível (59). Geralmente, não abordam as alterações da componente nervosa, sendo esse o maior problema de utilizar as medidas padronizadas no tratamento da espasticidade (31). Por isso, os médicos, geralmente, usam descrições narrativas para relatar o resultado do paciente, já que se acredita que as classificações quantitativas disponíveis tenham utilidade clínica limitada (48,57).

Durante a observação do paciente, o médico analisa a forma como este incorpora a extremidade em tarefas funcionais e até que ponto o tônus pode contribuir para o desempenho de uma tarefa (30). Alguns pacientes são funcionalmente limitados pelo tônus, enquanto outros têm controle ativo dos músculos espásticos (30). A avaliação do tônus envolve o movimento passivo das articulações do paciente e a classificação do grau de resistência ao alongamento, determinado pela impressão do médico, como aumentado ou normal (67,68). No entanto, é limitada em pacientes com aumento grave do tônus (30).

A Ashworth Scale (AS) e a MAS são escalas ordinais, amplamente utilizadas, já que são de fácil aplicação e não é necessária nenhuma ferramenta, e medem a resistência ao movimento passivo, conforme a percepção do examinador (9,10,19,20,30,33,34,43,46,58,59,62,66–68). São pontuadas de 0 a 4 e a principal diferença entre as duas reside no facto de a MAS ter 1+ entre as pontuações 1 e 2 (Tabela 1) (18,40,58,67,68). São recomendadas para o uso em pessoas com AVC e traumatismo cranioencefálico, mas não possuem validade e confiança estabelecidas no caso dos pacientes com EM (67,68). Preocupações adicionais incluem a exigência de treino adequado e técnica padronizada para garantir a credibilidade entre os observadores (67). Podem definir a espasticidade em termos mensuráveis para monitorizar o tratamento e detetar alterações nos sintomas e, por isso, têm sido usadas em vários ensaios clínicos como uma medida de resultado primário (10,20,48,58). No entanto, estas escalas medem apenas a resistência ao movimento passivo e não têm em conta a impressão geral do paciente e, por isso, não fazem uma avaliação abrangente e não distinguem a espasticidade doutros distúrbios do tônus (9,67,68). Adicionalmente, têm fraca correlação com as medidas de atividade muscular dos reflexos e são incapazes de refletir os mecanismos dos reflexos espásticos (43). Além disso, como já foi referido, a espasticidade é um fenómeno dependente da velocidade e, por isso, as escalas usadas para a avaliar devem incluir o controle da velocidade do movimento passivo (59). No entanto, estas não têm em consideração as diferenças de velocidade nem o facto de, provavelmente, serem influenciadas por propriedades não contráteis dos tecidos moles, atividade muscular persistente, rigidez articular intrínseca e por respostas reflexas de alongamento (20,31,59,62,67). Por fim, a formulação ambígua, a dependência da experiência do examinador e a falta de procedimentos padronizados, tornam estas escalas imprecisas e limitam a comparação e a viabilidade (43,67,68). De facto, os estudos de validação de MAS mostraram apenas confiabilidade intraexaminador de “moderada” a “boa” e interexaminador de “fraca” a “moderada” (20). Apesar destes pontos fracos, estas medidas subjetivas não devem ser totalmente abandonadas até que uma medida confiável e objetiva seja encontrada e estabelecida (43). Porém é necessário que sejam complementadas com as abordagens quantitativas atuais (43).

Tabela 1 “Ashworth Scale” vs. “Modified Ashworth Scale” (10,18,40,58,62,66–68)

Score	“Ashworth Scale”	“Modified Ashworth Scale”
0	Tónus não aumentado	Tónus não aumentado
1	Ligeiro aumento do tónus, com <i>catch</i> quando o membro é flexionado ou estendido	Leve aumento no tónus, manifestado por <i>catch and release</i> , ou por uma resistência mínima no final da amplitude de movimento
1+	Não aplicável	Ligeiro aumento do tónus, manifestado por <i>catch</i> , seguido de resistência mínima ao longo de toda a restante (<50%) amplitude de movimento
2	Aumento do tónus mais marcado, membro facilmente flexionado	Aumento mais marcado no tónus muscular na maior parte da amplitude de movimento, mas a parte afetada é facilmente movida
3	Aumento considerável no tónus, movimento passivo é difícil	Aumento considerável no tónus, movimento passivo é difícil
4	Membro rígido em flexão ou extensão	Partes afetadas rígidas em flexão ou em extensão

Outra escala com foco na tonicidade é a “Tone Assessment Scale”, cuja classificação é o resultado da soma de 12 itens que incorporam a resistência ao movimento passivo, postura em repouso e reações associadas, durante a avaliação da espasticidade nos diferentes grupos musculares (20,59). Essa avaliação global pode ser vantajosa em relação à MAS, na medida em que estabelece como é que os distúrbios do tónus podem afetar a função dos membros (20,59). Pode ser eficaz para avaliar a prevalência da espasticidade após AVC e a relação entre o tónus e a função, no entanto, o resultado final pode não ser válido para comparações, uma vez que o mesmo valor pode ser originado a partir de diferentes somatórios (20,59). A REPAS (“REsistance to PASSive movement”) é uma escala de classificação resumida para a resistência ao movimento, criada para melhorar a confiabilidade do AS e do MAS, através de diretrizes detalhadas sobre o desempenho de diferentes movimentos articulares passivos e da pontuação durante a avaliação do paciente (59). Assim, é possível consistência interna e confiabilidade entre os avaliadores e ao longo do tempo, pelo que apresenta potencial para avaliações clínicas mais confiáveis e precisas da espasticidade (59).

A “Spinal Cord Assessment Tool for Spastic Reflexes” (SCATS) é uma técnica validada para avaliar o comportamento espástico como a frequência e intensidade do clónus e espasmos flexores e extensores na lesão medular (39,66).

Os reflexos também são testados, e a resposta é classificada numa escala de 0 a 4, sendo que 2 corresponde a uma resposta reflexa normal, 0 a ausência completa de resposta reflexa e 4 a um clónus sustentado e resposta reflexa dos músculos adjacentes (40,67).

Alguns clínicos também avaliam o reflexo de estiramento nos grandes grupos musculares dos extensores do joelho ou do cotovelo durante o exame clínico neurológico com o teste do pêndulo (9,67). O teste do pêndulo avalia a espasticidade, observando a resposta de um músculo ao alongamento súbito imposto pela gravidade e as oscilações resultantes entre

flexão e extensão (9,67). Para isso, no caso dos extensores do joelho, o paciente posiciona-se semideitado ou em supina na mesa de avaliação, com o tronco e as coxas apoiadas, o joelho na borda da mesa e as pernas penduradas (9,58,67). O clínico estende a perna do paciente, permite que o membro caia livremente e avalia a facilidade do movimento (9,58,67). Pode-se comparar os dois membros inferiores em simultâneo (67). Para aumentar a sua validade, confiabilidade e precisão, uma versão padronizada deste teste, com posterior quantificação instrumentada a partir da gravação em vídeo, foi desenvolvida (9,67). Assim, permite a análise computadorizada do movimento de deslocamento angular, da velocidade e da resposta da aceleração da flexão e extensão do joelho (67). Além da gravação de vídeo, a medição do ângulo pode ser realizada por eletrogoniometria ou com equipamentos de registo de movimento inercial, incluindo acelerómetro e giroscópio (9,58). A “Tardieu Scale” (TS) e as suas versões avaliam a resposta muscular ao alongamento em determinadas velocidades e, por isso, têm em consideração a resistência ao movimento passivo em velocidades lentas e rápidas (9,20,34,43,58,67). O paciente é posicionado em decúbito dorsal para testar a espasticidade nas extremidades inferiores (67). Cada articulação é movida passivamente em três velocidades (o mais lento possível, velocidade do membro a cair contra a gravidade e o mais rápido possível) (20,67). A espasticidade é classificada com base na resistência a esse movimento e no ângulo que ocorre essa resistência (67). A resistência é pontuada numa escala de 0 a 4 (ou 5 dependendo da versão utilizada) (67). 0 reflete nenhuma resistência ao movimento passivo e 4 reflete clónus infatigável com duração superior a 10s (67). Dois ângulos são observados: no momento em que um *catch* ou clónus são encontrados durante o movimento rápido e a amplitude de movimento passiva completa durante o movimento lento (58,67). Os ângulos são subtraídos para representar o componente dinâmico do tónus do músculo em oposição à resistência dos componentes passivos (67). Embora as escalas de Tardieu distingam a resistência a velocidades lentas e rápidas, exigem treino e experiência substanciais, apenas medem a resistência passiva e a validade na EM não foi comprovada (9,43,67). A TS foi instrumentada para melhorar a precisão, objetividade e a validade e integra sinais biomecânicos (ângulo e torque articular) e eletrofisiológicos (eletromiografia de superfície) durante alongamentos passivos de baixa e alta velocidade realizados manualmente (67). Tanto a versão instrumentada como a não instrumentada são abordagens promissoras em crianças com paralisia cerebral, por exemplo (20,67).

Como a espasticidade é um distúrbio do movimento, os pacientes não podem ser avaliados adequadamente a menos que sejam observados durante o movimento e a função (31,55). Sempre que não há movimento, o processo de avaliação é bastante direto, mas, quando há perda de controle motor voluntário, deve-se tentar identificar os diferentes aspetos do comprometimento motor (31). Os médicos observam a caminhada e avaliam a presença de

espasticidade, procurando características típicas, como andar na ponta dos pés ou andar em tesoura (67).

Uma vez que as escalas utilizadas (por exemplo, AS, MAS, TS) são subjetivas, desenvolveram-se medidas biomecânicas e neurofisiológicas (34).

A avaliação clínica é útil para análise da disfunção do movimento, mas medidas quantitativas da espasticidade, como dinamometria isocinética, análise laboratorial da marcha e eletromiografia dinâmica, fornecem maior precisão na medição e são muitas vezes necessárias, embora exijam conhecimento especializado e instalações laboratoriais (48,55,57). Estas são úteis no campo da pesquisa e avaliação de tratamentos devido à sua alta reprodutibilidade, mas menos utilizados porque requerem instrumentação específica, o que dificulta o seu uso na prática clínica diária, e são questionadas devido à baixa correlação com indicadores clínicos de espasticidade e a problemas de confiabilidade e sensibilidade (34,46). Apesar de ser feita uma observação por fisioterapeutas, alguns pacientes com padrões de movimento complexos precisam ser avaliados num laboratório de marcha, o que é particularmente importante quando o tratamento anterior não produziu o resultado esperado e é necessária uma avaliação mais detalhada (31). Um laboratório de marcha contém várias câmaras colocadas ao redor do paciente, conectadas a um computador (20). O paciente tem marcadores em pontos específicos do corpo (por exemplo, espinhas ilíacas, joelhos) e o computador calcula a trajetória de cada marcador (20). A eletromiografia pode ser adicionada para investigar o tempo que os músculos estiveram ativos e avaliar a sua contribuição para a marcha (20). A eletromiografia dinâmica é adquirida e examinada em função de medidas simultâneas do movimento articular (cinemática) e forças de reação do solo (cinética), obtidas a partir de plataformas de força (55). Estes dados cinéticos, cinemáticos e dinâmicos aumentam a capacidade do clínico em interpretar se a função voluntária está presente num determinado músculo e se esse comportamento muscular também está fora de fase (dissinérgico) (55). Além disso, fornecem detalhes sobre os movimentos da marcha e podem ajudar a destacar a movimentos compensatórios e a reavaliar o paciente após um programa de reabilitação (20,55). Também a avaliação antes e após os bloqueios diagnósticos nervosos ou de pontos motores pode determinar a amplitude de movimento e a força muscular e ajudar a distinguir entre posturas necessárias e compensatórias e identificar padrões de marcha (10,55).

A avaliação do calçado é também importante e fornece pistas sobre os músculos afetados (19). Por exemplo, um paciente com deformidade equinvaro produz erosão do calçado na área externa, enquanto que a deformidade em equino leva a erosão na área anterior (19).

Outro teste instrumental que quantifica objetivamente a gravidade da espasticidade é o reflexo H ou reflexo de Hoffmann, medido por eletromiografia (20,67). Tem sido usado para avaliar a espasticidade de indivíduos com EM e medem o limiar de ação do reflexo

miotático, após a estimulação elétrica do nervo periférico, indicativo da excitabilidade do neurónio motor  $\alpha$  (67). Os pacientes espásticos apresentam aumento da excitabilidade do neurónio motor  $\alpha$  e aumento da amplitude do reflexo H e da resposta M (resposta motora direta causada pela estimulação de fibras nervosas  $\alpha$ ) seguinte (67). A hiperexcitação do reflexo de alongamento muscular é caracterizada neurofisiologicamente por um aumento da relação H/M, provavelmente, devido a uma facilitação exagerada do reflexo H à contração muscular voluntária e/ou à falta de inibição associada ao relaxamento muscular (20). A onda F é uma resposta muscular tardia (ocorre após a resposta M), de pequena amplitude, evocada pelo impulso antidrômico de neurónios motores espinhais, após a aplicação de um estímulo elétrico (9). É uma medida sensível de alterações na excitabilidade do neurónio motor, secundária à perda dos mecanismos de inibição descendentes, por isso, também pode ser relevante no estudo da espasticidade em pacientes com lesões supraespinhais (9). O registo do reflexo H, da resposta F e das razões H/M ou F/M pode ter especial interesse na avaliação da excitabilidade espinhal e de mecanismos de inibição recíproca e fornecer dados quantitativos sobre a espasticidade, especialmente em pacientes com lesão medular (9,20,67). A eletromiografia também pode registrar os reflexos sinápticos a estímulos mecânicos como o reflexo tendinoso (reflexo T) (20). O reflexo T quantifica o reflexo de alongamento muscular, através do registo das respostas musculares à percussão do tendão e, em conjunto, estas medidas são úteis para avaliar o grau de espasticidade (20). Embora estas técnicas pareçam precisas e sejam descritas como medidas eletrofisiológicas confiáveis do reflexo de alongamento muscular, estão sujeitas a erros na estimativa das formas de ondas máximas, medem apenas o reflexo miotático de um único músculo e não se correlacionam fortemente com as escalas clínicas (67). Além disso, requerem equipamento especializado, habilidade, tempo e experiência (67).

Outra abordagem que avalia a espasticidade em indivíduos com EM é a elastografia muscular por ultrassom em tempo real (67). Examina as propriedades elásticas dos tecidos e, para avaliar a espasticidade, a elasticidade muscular é avaliada numa escala de 5 pontos, a “Muscle Elastography Multiple Sclerosis Scale” (MEMSS), apresentada na tabela 2 (67).

Tabela 2 “Muscle Elastography Multiple Sclerosis Scale” (67)

Score	
1	As fibras musculares têm elasticidade normal e estão distribuídas homogeneamente
2	As fibras musculares têm elasticidade normal na parte central, enquanto as partes superior e inferior são caracterizadas por fibras com menor elasticidade
3	As fibras musculares com baixa elasticidade estão presentes perifericamente
4	As fibras musculares com baixa elasticidade estão presentes em quase todo o músculo
5	As fibras musculares têm o menor grau de elasticidade

Combinadas com informações clínicas, as medidas laboratoriais da função muscular podem fornecer o grau de detalhe e confiança necessários para otimizar a terapêutica (55).

Os “patient reported outcomes” (PRO’s) têm sido usados tanto em ensaios clínicos quanto na prática clínica devido á baixa capacidade de resposta do AS e MAS e às complexas manifestações de espasticidade, já que o paciente pode avaliar os seus sintomas com uma escala numérica (6,66,67). Porém, é muito difícil para o paciente reconhecer a contribuição da espasticidade entre as diferentes variáveis que influenciam as habilidades motoras (6). A Escala de Frequência de Espasmos de Penn é um exemplo de PRO’s para espasmos musculares, relacionados com a espasticidade (9,33,46,67). O paciente conta o número de espasmos que ocorrem num período de tempo especificado, normalmente 1 h, mas não faz distinção entre os tipos de espasmos (9,67). É pontuado numa escala de 0 a 4 (Tabela 3) (40,67). Os espasmos podem ainda ser classificados quanto á gravidade com 1 = leve, 2 = moderado e 3 = grave (67). Apesar de ter sido desenvolvida para avaliar a espasticidade em lesões da medula espinhal, também é usada como medida de resultado em estudos de pacientes com EM com espasticidade (67). No entanto, a validade da escala ainda não foi estabelecida na EM e relata apenas um componente da experiência da espasticidade (67).

Tabela 3 Escala de Frequência de Espasmos de Penn (18,40,67)

Score	
0	Nenhum espasmo relatado
1	Espasmos leves induzidos por estimulação
2	Espasmos espontâneos ocasionais e espasmos facilmente induzidos
3	Espasmos espontâneos que ocorrem mais de 1 vez por hora
4	Mais de 10 espasmos espontâneos por hora

Com base na “Numeric Rating Scale” para avaliar a dor (NRS), a “Numeric Rating Scale for Spasticity” (NRS-S) foi desenvolvida para relatar informações da perspectiva do paciente, na qual este classifica a gravidade do seu sintoma numa escala de 0 (ausência de espasticidade) a 10 (a pior espasticidade possível) (46,67–69). A confiabilidade desta escala é consideravelmente melhor do que a AS, pelo que muitas vezes os investigadores utilizam a NRS-S como medida primária e a AS como medida de resultado secundária (46,67,68).

A “Multiple Sclerosis Spasticity Scale” (MSSS-88) é um PRO específico da EM e foca-se na percepção do impacto da espasticidade nos sintomas do dia-a-dia e durante as atividades funcionais (9,67,68). É um questionário de autorreplicação, com 88 perguntas que começam com "Como consequência da espasticidade, quanto é que nas últimas duas semanas foi incomodado por ..." e terminam com uma descrição de um sintoma (67,68). O paciente responde a cada pergunta com 1 (nada incomodado), 2, 3 ou 4 (extremamente incomodado), pelo que a pontuação da escala pode variar de 88 (se o paciente não se incomodar com nenhum dos sintomas) até 352 (se estiver extremamente incomodado com todos os sintomas descritos) (67). Os sintomas são organizados em oito subescalas em áreas clinicamente relevantes: sintomas específicos da espasticidade (rigidez muscular, dor e desconforto e espasmos musculares), função (AVD’s, marcha e movimentos corporais),

saúde mental e função social (67,68). Provou ser uma medida válida e confiável do impacto da espasticidade nos pacientes com EM (67,68). Tanto a pontuação total quanto as pontuações para cada uma das subescalas têm validade independente comprovada e podem ser analisadas e relatadas de forma independente (67).

A melhoria da qualidade de vida é um objetivo primário da intervenção e, embora também seja difícil de medir na prática clínica, a qualidade de vida em geral deve ser avaliada, incluindo AVD's, impacto no emprego e mobilidade (10,48). Assim, outros métodos de avaliação clínica indireta, que não avaliam a espasticidade em si, são os que medem o impacto da espasticidade no bem-estar geral e no cotidiano dos pacientes e/ou dos seus cuidadores, mas que carecem de especificidade (9,20,62,68). A escala de Fugl-Meyer para medir a funcionalidade dos membros, o índice de Barthel e a escala de independência funcional são alguns exemplos (9,19,20,48,57,68). O índice de Barthel é uma escala amplamente utilizada para avaliar as limitações nas AVD's devido ao comprometimento motor após AVC (20). Esta escala avalia 10 aspectos das AVD's, relacionados com o autocuidado e mobilidade, e fornece indicação sobre o resultado potencial do paciente (20). Estima-se que cerca de 70% dos pacientes com pontuação inferior a 40 irão falecer ou sofrer de incapacidades graves após 6 meses, enquanto 95% dos pacientes com pontuação superior a 80 irão recuperar (20). Outras escalas, como a "Patient's Disability e a Carer Burden Rating Scales", também foram propostas para avaliar o grau de incapacidade causada pela espasticidade (20). A "Patient's Disability Scale" avalia a capacidade de um paciente para cuidar do membro espástico (vestir, higienizar, etc.) e usá-lo funcionalmente (por exemplo, para caminhar) (20). A Carer Burden Rating Scale também avalia tarefas de cuidado, como vestir e manter a higiene, realizadas pelo cuidador (20). A "Canadian Occupational Performance Measure" (COPM) mede a autopercepção do desempenho em autocuidado, produtividade e lazer e provou ser uma ferramenta válida (30). A COPM exige instruções específicas para administração e pontuação e não é particular para um determinado diagnóstico ou idade (30). Uma mudança de dois ou mais pontos na pontuação geral da COPM representa uma mudança clinicamente significativa (30). Brashear et al. desenvolveram a "Disability Assessment Scale", que avalia quatro domínios de incapacidade potencial: higiene, curativo, posição do membro e dor (30). Estudos mostraram que tem boa fiabilidade intra e interexaminador, embora sua validade ainda não tenha sido determinada (20). Além disso, escalas de marcha, como a escala de 10 metros ou o "Time Up and Go", avaliam a velocidade de caminhada e a capacidade de o doente se levantar, virar e sentar (9). Existem, ainda, escalas que avaliam se a espasticidade tem um impacto positivo ou negativo na vida da pessoa, como por exemplo a "Patient-Reported Impact of Spasticity Measure", aplicado em indivíduos com lesão medular e, por vezes, com EM

(9,66). A “Spinal Med Injury Spasticity Evaluation Tool” (SCI-SET) é uma escala subjetiva onde o paciente avalia o nível de espasticidade nas AVD’s (9,66).

Apesar da variabilidade nos instrumentos de avaliação da espasticidade não há consistência na literatura sobre a confiabilidade e validade das várias técnicas (46,58). Como os componentes nervosos e biomecânicos da espasticidade variam entre pacientes, dependendo da etiologia subjacente, a heterogeneidade da expressão clínica leva a recomendar a aplicação combinada de vários métodos de avaliação para quantificar os diferentes sinais de espasticidade, juntamente com a avaliação da dor e outros sintomas relacionados para obter uma avaliação clínica abrangente (46,70). Os clínicos devem procurar a validação de escalas que empregam uma mistura de técnicas neurofisiológicas e mecânicas para quantificar a resistência ao alongamento passivo, que é a soma da alteração neurofisiológica e das propriedades e função muscular alteradas, assim como medidas de resultado relatadas pelo paciente e escalas de impacto na qualidade de vida (31,59).

Antes que qualquer intervenção seja realizada, é importante tentar avaliar a gravidade da espasticidade, e identificar o padrão clínico e a distribuição (generalizada, multifocal ou focal) da disfunção motora e a sua origem, após a identificação do processo fisiopatológico subjacente (18,20,31,55). Além disso, é preciso identificar os músculos que contribuem para uma deformidade espástica e a capacidade de o paciente controlar os músculos envolvidos e ainda diferenciar a rigidez da contratura muscular (20,55). A capacidade funcional é um aspecto básico em toda a avaliação: se o paciente deambula, então os músculos importantes para a marcha, como os gastrocnêmios, tibiais posteriores, isquiotibiais, etc., têm interesse prioritário; se o paciente não deambula, é necessário focar nos grupos que facilitam o trabalho dos cuidadores, como os adutores do quadril (19). Como os sintomas flutuam ao longo do tempo, muitas vezes é necessária uma avaliação seriada com acompanhamento cuidadoso e ajuste do tratamento, consoante os resultados (10). Uma correta avaliação da espasticidade, com diferenciação e quantificação objetiva dos componentes nervosos e biomecânicos, é essencial para o diagnóstico clínico e para planejar o tratamento correto e no momento ideal e, assim, prevenir complicações (9,19,58,59,70). O tratamento com toxina botulínica, por exemplo, tem efeito predominante no componente nervoso, enquanto que o gesso corretivo tem efeito no componente biomecânico (70).

## Tratamento

A gestão da espasticidade continua a ser um grande desafio, com eficácia limitada do tratamento atual disponível e baixos índices de satisfação relatados por pacientes e médicos (10,54,60,65). Para uma gestão bem-sucedida é necessária uma atividade multidisciplinar, envolvendo o fornecimento de um serviço coordenado por uma equipe especializada de fisiatras, neurologistas e cirurgiões, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, farmacêuticos, entre outros (2,9,10,18,23,27,30,31,35,44–46,52,54,71). Além disso, o paciente e sua família/cuidador são considerados parte da equipa e estão ativamente envolvidos em todas as decisões (23,30–32,52).

Após identificação dos fatores desencadeantes ou exacerbantes, o primeiro passo será desenvolver estratégias para eliminá-los ou corrigi-los antes que o tratamento específico seja considerado (9,10,18,23,27,31,40,45,46,72,73). Estes fatores podem ser intrínsecos (por exemplo, dor, stress retenção ou infeção urinária, cálculos na bexiga, obstipação, úlceras de pressão, irritação na pele ou trombose venosa profunda) ou extrínsecos (por exemplo, frio, órteses mal ajustadas, posicionamento incorreto na cama ou na cadeira, roupas apertadas, medicação) (10,27). Por exemplo, na espasticidade dolorosa, a diminuição dos estímulos nociceptivos como dor ou frio, que podem desencadear sintomas, pode contribuir, por si só, para uma diminuição do tónus (45,50).

As intervenções terapêuticas incluem medidas físicas, farmacológicas e cirúrgicas (10,20,23,30,38,44,46–48,57,60,61,63,65). As terapias farmacológicas podem ser administradas por via oral, injeção local ou intratecal e são adjuvantes da gestão física (não farmacológica) e a cirurgia está reservada para casos refratários, cuidadosamente selecionados (10,23,31,35,38,44,46,51,60,61,63).

Devido aos possíveis riscos e benefícios de cada tratamento, é importante avaliar o histórico médico do paciente para determinar qual é a melhor opção de tratamento (2,32,72). Dada a complexidade da espasticidade, existe uma variabilidade considerável nos achados clínicos entre os pacientes e, por isso, as decisões de tratamento devem ser holísticas e individualizadas (34,48,54,57,60–63,72). Antes de iniciar a terapia deve-se ter em consideração o impacto da espasticidade na mobilidade geral e marcha, nas transferências, nos cuidados, na higiene, no vestuário, na alimentação, no sono, na dor, no desenvolvimento de úlceras de pressão, no grau de autonomia e na participação na vida social (9,23,72). O tipo de abordagem pode ainda depender da idade, da cronicidade, gravidade, distribuição e etiologia da espasticidade, das comorbilidades, do comprometimento cognitivo, do apoio familiar/ambiental, da situação económica e das suas preferências pessoais (23,26,27,32,48,52,57,61,72).

No entanto, nem todos os casos de espasticidade requerem uma intervenção terapêutica, já que pode ter efeitos positivos na manutenção da massa muscular e, nos membros inferiores,

pode melhorar a posição em pé e até permitir a marcha (9,19,23,34,45,48,57,63,74). Deste modo, a redução do tônus num indivíduo com fraqueza ou perda de destreza não melhorará a função e, por isso, é importante avaliar o papel que a espasticidade desempenha na substituição da força (23,62,74).

Assim, para estabelecer metas terapêuticas é necessário ter em conta todos estes fatores, para compreender o impacto na vida da pessoa, e ter em consideração os objetivos do paciente e do cuidador para abordar as suas necessidades e preocupações e para planear efetivamente uma abordagem significativa e que tenha potencial de sucesso (32,52,54). No entanto, é necessário traçar objetivos realistas, alcançáveis e individualizados, já que as estratégias terapêuticas e sua probabilidade de sucesso variam conforme se visa modificar déficits funcionais passivos ou ativos, bem como reduzir sintomas (23,25,27,48,54,57). Além disso, a participação do paciente é necessária para atingir os objetivos e o plano deve conter metas explícitas de curto e longo prazo que sejam adotadas pelo paciente, família e equipa de saúde (23,52,54,71).

A função passiva refere-se ao movimento assistido do membro, geralmente por um cuidador, para atingir fins funcionais como vestir, limpar ou transferir o paciente (48,54,55,57). Quando há pouco ou nenhum movimento voluntário residual devido à fraqueza severa, a espasticidade afeta a função passiva e não contribui para o distúrbio do movimento, uma vez que é independente da tentativa de movimento e está presente em repouso (56). Diminuir a carga dos cuidadores ao facilitar as AVD's (vestir, higiene, cateterismo vesical, posicionamento na cadeira ou na cama, transferências), assim como a condição da pele, são objetivos considerados para pacientes com significativa perda de amplitude de movimento passiva (18,23,25,30,45,54). Por exemplo, a deformidade do punho cerrado provoca erosão da pele na palma e dificulta a higienização das mãos (48,56,57). Além disso, a espasticidade dos adutores do quadril pode interferir nas transferências, na higiene perineal e no cateterismo vesical (48,57).

Por outro lado, a função ativa refere-se ao uso direto do membro pelo paciente para realizar uma atividade funcional (54,55). O movimento passivo adequado é um pré-requisito para restaurar o movimento ativo (30). Déficit funcionais ativos interferem na capacidade de realizar movimentos voluntários e coordenados que requerem tanto força muscular quanto controle motor, como agarrar, escrever, alimentar-se, vestir-se e caminhar (48,54,57). Constituem exemplos a flexão plantar espástica do tornozelo durante a caminhada e a contração espástica dos flexores do cotovelo durante as tentativas de extensão do cotovelo (56). Quando a espasticidade interfere no movimento voluntário, o objetivo é reduzir a interferência, para que o movimento voluntário melhore (como marcha, destreza, higiene pessoal) e manter a independência para as AVD's (18,23,56,72).

Pode haver ainda outras queixas não relacionadas à função, cujos os objetivos são sintomáticos, tais como redução espasmos e do clônus, alívio da dor durante o alongamento ou melhoria da qualidade do sono (10,18,23,45,51,56,71,72). Além disso, a aparência estética da postura do membro pode ser uma meta desejável (18,27,56). Adicionalmente, o tratamento pode visar reduzir o risco de complicações evitáveis, como deformidades, contraturas, úlceras de pressão e cirurgia (10,18,23,27,30,56,61,71,72). Também pode ter como objetivo permitir o alongamento dos músculos encurtados através do relaxamento muscular para, por exemplo, melhorar o ajuste de um dispositivo ortopédico (10,23,45,56). Por fim, minimizar o impacto psicológico, melhorar a qualidade de vida e a reintegração profissional e social são também metas consideradas (23,51,57,72).

Uma vez alcançado o controlo satisfatório da espasticidade, todos os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para avaliar a resposta terapêutica, a fim de ajustar o tratamento, se necessário, e garantir uma boa qualidade de vida (9,71).

### **Medidas físicas**

A reabilitação é o pilar fundamental do tratamento da espasticidade tanto focal como generalizada e deve ser considerada antes de qualquer outra terapia (20,31,34,58). Os tratamentos não farmacológicos, reconhecidos como extremamente importantes como intervenções de primeira linha são o exercício e a fisioterapia (40,45,72,73).

As técnicas de fisioterapia (alongamento muscular, exercícios de amplitude de movimento, levantamento de peso, exercícios orientados para o equilíbrio e treino de marcha, caminhada, treino funcional orientado para a tarefa, treino aeróbico, gesso, talas, etc.) podem consistir na reabilitação qualificada por um fisioterapeuta e visam melhorar o desempenho motor, em parte, através da manipulação do tônus muscular (26,35,68). Geralmente, é combinada com outras terapias (treino físico, ondas de choque, massagem, aquecimento e arrefecimento, técnicas de estimulação elétrica, vibração e/ou o uso de dispositivos mecânicos, como órteses) e medicamentos (31,35,50,75). O seu objetivo é reduzir as entradas sensoriais anormais e diminuir a atividade excessiva e descontrolada do neurónio motor  $\alpha$  (31,58). A fisioterapia praticada dentro de água é bastante promissora, uma vez que é mais fácil de realizar os movimentos durante a imersão (13).

O programa de fisioterapia visa evitar complicações secundárias (úlceras de pressão e trombose venosa profunda), prevenir e tratar as contraturas musculares (através do alongamento muscular frequente, de modo a manter o seu comprimento e evitar o encurtamento muscular), reduzir a hipertonia muscular, treinar a postura, melhorar a função motora (ao evitar limitações articulares facilita a mobilidade e a capacidade de ficar em pé ou sentado), reduzir os sintomas (por exemplo, alívio da dor ou redução de espasmos musculares), melhorar a estética, diminuir a carga do cuidador (por exemplo, ao facilitar as transferências e a higiene e ao melhorar o posicionamento do doente) e atrasar terapias

mais invasivas (2,9,13,20,23,27,45,75). As intervenções de fisioterapia parecem ser um tratamento seguro, com raros efeitos adversos (75).

Manter o comprimento muscular por meio de técnicas manipulação ativa e passiva da fisioterapia são de grande importância tanto para pacientes espásticos móveis, como para acamados e, portanto, um programa de tratamento físico deve ser implementado antes, durante e após qualquer intervenção farmacológica, fazendo parte de uma abordagem multidisciplinar (13,18,31,58). As contraturas podem ser prevenidas pela manutenção ou aumento do número de sarcômeros em série, juntamente com a manutenção do comprimento do tendão e da elasticidade do tecido conjuntivo (50). Os números de sarcômeros são mantidos pelo alongamento, quando o músculo é mantido em uma posição alongada (50). Um programa de alongamento muscular procura aumentar a extensibilidade dos tecidos moles através da alteração das suas propriedades viscoelásticas, ao manter o comprimento do músculo e evitar o seu encurtamento (23,30,45,50,75). Os procedimentos de alongamento muscular podem ser aplicados manualmente, ou por meio de dispositivos mecânicos, para normalizar o tônus muscular, manter ou aumentar a extensibilidade dos tecidos moles, reduzir dor, prevenir ou melhorar contraturas e melhorar a função motora (13,20,50). Os exercícios de alongamento incluem alongamento passivo (realizado por outra pessoa) alongamento ativo (o paciente inicia e/ou mantém o alongamento), alongamento isotônico (o membro é movido lentamente até à sua amplitude máxima e depois é mantido nessa posição por um tempo variável) e alongamento isocinético (o membro é movido lentamente com uma força e velocidade angular constantes, não mantendo a posição alongada) (50). Além desses, o posicionamento prolongado é usado para obter um alongamento de maior duração de um determinado músculo ou grupo muscular (50).

Tardieu et al., descobriram que as contraturas não ocorriam quando os músculos estavam alongados por mais de seis horas por dia (31,50). Como isso seria impossível de realizar por individualmente um profissional, o gesso ou as órteses poderão contornar essa dificuldade e proporcionar um alongamento prolongado (20,31,50). O alongamento prolongado previne alterações no comprimento do músculo, aumenta a amplitude de movimento articular, melhora a função, reduz a dor e previne e trata contraturas e deformidades (20,50,52).

A aplicação de gesso, que consiste na imobilização de um membro numa posição pré-determinada, pode melhorar a espasticidade ao reduzir a entrada excitatória dos fusos musculares (18,20,26,50). As órteses ou talas são dispositivos externos flexíveis ou rígidos projetados para aplicar, distribuir ou remover forças de ou para o corpo, de forma controlada, para manter o segmento corporal deslocado ou móvel numa determinada posição, a fim de prevenir lesões, corrigir deformidades ou auxiliar nas atividades motoras

e também são frequentemente utilizadas em complemento às sessões de fisioterapia (9,18,20).

Ao implementar um programa de gesso ou talas, aplica-se uma quantidade adequada de stress por um período de tempo prolongado que é necessária para fazer mudanças permanentes nos tecidos moles e evitar aumentos no tônus muscular (30). Para além de movimentos passivos, exercícios de fortalecimento dos músculos extensores e técnicas de redução de tônus, a terapia de um paciente que desenvolveu uma contratura pode incluir talas ou gesso seriados para restaurar o movimento passivo, se for candidato a ter o movimento ativo restaurado ou se as limitações passivas contribuírem para os déficits funcionais (30). O gesso seriado pode melhorar a amplitude de movimento de uma articulação que já está contraída, através de um alongamento lento e progressivo, uma vez que fornece uma força oposta gradual contra a deformidade, ao aplicar um novo gesso a cada poucos dias, à medida que a amplitude melhora (18,52). Porém, pode levar a rutura da pele (39). Barus D. et al., recomendam que as talas em série se a contratura for menor que 30° e o tônus leve (30). O gesso seriado é usado se a contratura for superior a 30° ou tônus for moderado ou severo (30). Assim, o gesso seriado é utilizado até que a contratura atinja os 30° e, posteriormente, nesse ponto, as talas ou órteses podem ser consideradas se o tônus for manuseável, para preservar a amplitude de movimento recém-adquirida (30,52).

No entanto, o uso de talas ou gesso, apesar de amplamente empregadas na reabilitação, não dispõem de diretrizes baseadas em evidências, pelo que são baseadas apenas na opinião clínica (20,50). No entanto, alguns estudos de alta qualidade demonstraram que o gesso, combinado com fisioterapia regular pode melhorar amplitude articular (50).

Além disso, o posicionamento incorreto na cama, especificamente nos estados iniciais após uma lesão cerebral, é uma das principais causas de espasticidade e, por isso, o posicionamento correto, para o paciente imóvel, é um aspeto importante na gestão da espasticidade (18). O decúbito lateral, sentar e ficar em pé são úteis e têm o objetivo principal de produzir alongamento nos músculos espásticos, reduzindo a espasticidade e facilitando o uso de grupos musculares antagonistas (18). Diretrizes recomendam manter a amplitude máxima do movimento articular por meio de mobilização regular por pelo menos 2h a cada 24h, para prevenir e tratar da postura anormal do membro (18,26).

Além do alongamento muscular, o treino de força também é utilizado para melhorar a resistência e recuperar a motricidade funcional (20,26,50). A abordagem mais utilizada neste contexto é o treino de força de resistência progressiva, que consiste em aumentos progressivos na resistência de um músculo à medida que aumenta a capacidade de produzir e sustentar força (20,50). Este procedimento fornece resistência suficiente de forma a completar um número de repetições consecutivas relativamente pequeno (menos de doze), antes da fadiga (50). Durante um mínimo de quatro semanas, a quantidade de carga deve

aumentar progressivamente à medida que a força aumenta (50). Outra abordagem comum é a reeducação muscular que se define como uma intervenção de fortalecimento que progride de movimentos passivos e/ou assistidos para movimentos ativos e resistentes, usando, por exemplo, resistência manual ou pesos (50). No entanto, ainda não existe um padrão para o método de fortalecimento muscular (20).

Morris et al. afirmaram que nenhuma evidência mostra que o treino de força aumenta a espasticidade ou reduz a amplitude de movimento articular nos membros afetados (50). Além disso, os autores relataram que os pacientes demonstraram reduzir significativamente o comprometimento musculoesquelético após o treino de força com resistência (50). Do mesmo modo, Ada et al., através de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise de ensaios randomizados, confirmaram que as intervenções de fortalecimento muscular não são prejudiciais em pacientes com espasticidade e que o aumento da força muscular melhora o perfil funcional após um AVC (50). Por isso, sugeriram que o treino de força deveria fazer parte de programas de reabilitação, especialmente nos primeiros seis meses após um AVC (50). No mesmo sentido, Pak e Patten também confirmaram que o fortalecimento não exacerba a espasticidade e forneceram evidências sobre a eficácia das intervenções de fortalecimento para melhorar o resultado funcional e a qualidade de vida dos pacientes (50). Com base nessas considerações, várias abordagens de reabilitação foram propostas para melhorar a força muscular em pacientes com espasticidade, como treino muscular e estimulação elétrica (50).

A deformação plástica do tecido conjuntivo é alcançada pelo alongamento prolongado e é maior quando o tecido é aquecido antes do alongamento e arrefecido antes do seu término (50). A crioterapia é uma terapia adicional utilizada para relaxar os músculos e reduzir a intensidade da espasticidade e o clónus, a curto prazo, pela redução da sensibilidade do fuso muscular ao alongamento (18,20,23,26,33,50). Por outro lado, também pode ter um efeito anti-espástico graças ao aumento do limiar da dor e, conseqüente, redução da sensibilidade dos receptores dos aferentes de baixo limiar (50). A crioterapia pode ser aplicada localmente por fricção com compressas e cubos de gelo ou através de sprays de evaporação, como cloreto de etilo (18,50). O tempo médio de aplicação é de 20 minutos e os seus efeitos duram apenas 2 horas após o tratamento (50). O arrefecimento local dos músculos espásticos pode ser uma ferramenta útil e de baixo custo que pode ser combinada com o treino dos músculos antagonistas e também é utilizado para impedir a hipertonia muscular e o clónus enquanto se usa gesso (23,26,50).

Por outro lado, tem sido sugerido que a termoterapia também apresente efeitos anti-espásticos, através do aumento da elasticidade dos músculos espásticos, que causa relaxamento dos mesmos, e da diminuição da atividade das fibras aferentes  $\gamma$ , o que levaria a uma diminuição dos aportes provenientes dos fusos musculares, com conseqüente

inibição das entradas para as fibras  $\alpha$  e redução da resposta dos fusos musculares ao alongamento (18,20,23,26). A termoterapia por meio de água quente (41 °C), aplicada por 10 minutos, demonstrou diminuir o tônus muscular, reduzir os espasmos musculares e aumentar o limiar de dor em pacientes com hipertonia muscular (23). As técnicas utilizadas incluem ultrassom, fluidoterapia, parafina e calor superficial e devem ser combinadas com alongamento e exercícios (18,26).

A terapia de ultrassom tem efeitos térmicos e mecânicos nos tecidos-alvo, resultando num aumento do metabolismo local, da circulação, da extensibilidade do tecido conjuntivo e da regeneração do tecido, com melhoria a nível da dor, edema e amplitude de movimento articular (23,50). Para além de induzir mudanças viscoelásticas nos músculos espásticos, diminui a sensibilidade do fuso muscular ao alongamento e a excitabilidade do neurónio motor  $\alpha$  (23,50). De facto, estudos realizados em pacientes após AVC demonstraram que quinze sessões de 10 minutos de terapia de ultrassom, durante 5 semanas (frequência 1 MHz e intensidade 1,5 W/cm<sup>2</sup>) podem reduzir significativamente a espasticidade (medida pela MAS), talvez por meio de uma diminuição da excitabilidade do neurónio motor  $\alpha$  (medida pela razão Hmax/Mmax) (23,50). Por outro lado, Ansari et al. também relataram que tanto a terapia com infravermelho como com ultrassom não reduziram as medidas eletrofisiológicas e clínicas da espasticidade (23,50).

A estimulação elétrica de superfície é outra modalidade terapêutica não farmacológica usada na espasticidade e, portanto, menos invasiva e mais segura que os tratamentos farmacológicos sistémicos e locais (39,50,76,77). Foi sugerido que é baseada em mecanismos que facilitam a inibição recorrente das células de Renshaw, a inibição recíproca de antagonistas, a adaptação sensorial cutânea e o aumento da ativação das fibras Ib (23,50). Além disso, demonstrou aumentar a eficácia das técnicas inibitórias de neuroreabilitação e a variação da intensidade da intervenção e a aplicação local possibilitam a modulação do efeito terapêutico (50). A sua utilização também pode ser empregada na profilaxia de contraturas e trombose venosa profunda, para melhorar a condição cardiopulmonar e metabólica e no controle de movimentos do membro superior (por exemplo, preensão manual), movimentos antigravitacionais e movimentos precisos (por exemplo, escrever) (77). A estimulação elétrica pode ser dividida em estimulação elétrica funcional (EEF), estimulação elétrica neuromuscular (EENM) e estimulação elétrica nervosa transcutânea (EENT) (39,76,77).

A EENM fornece pequenos impulsos elétricos diretamente aos nervos dos músculos afetados e leva a movimentos funcionais quando são fornecidas altas frequências (20-50 Hz) (23,77). Quando combinada com uma tarefa motora, a EENM é designada estimulação elétrica funcional (EEF), que pode gerar contração muscular em membros paralisados e produzir movimentos funcionais (por exemplo, agarrar, andar, permanecer em pé) (23).

Os métodos mais usados para reduzir a espasticidade incluem a estimulação do músculo espástico, diminuindo o tônus muscular, ao aumentar a inibição recorrente do neurônio motor  $\alpha$  (23,39). Alternativamente, também se pode preceder à estimulação do músculo antagonista, através do aumento da inibição recorrente (39). Foi demonstrado que se pode induzir uma diminuição significativa da MAS, ao estimular os músculos agonistas, e uma diminuição importante do tônus muscular, ao estimular os antagonistas (23).

No entanto, a EENM pode induzir a fadiga muscular, porque pode alterar a ordem normal de recrutamento da unidade motora, pode produzir padrões de movimento súbitos, descoordenados e ineficientes, em vez do aumento de força suave, e pode ativar, com dificuldade, partes mais profundas de um músculo (23). Além disso, não tem eficácia a longo prazo após a descontinuação (23).

A EEF é uma técnica complementar à fisioterapia, usada de forma a estimular eletricamente um músculo de maneira coordenada e sequenciada para executar uma função específica (18,39,76,77). Esta terapia gera uma série de estímulos elétricos que desencadeiam potenciais de ação nos nervos periféricos intactos que levam a contrações musculares (39). A sua utilização traz vantagens ao nível da locomoção e conduz ao ganho de massa muscular (39). Observou-se aumento enzimático no tecido muscular, por meio de uma biópsia, devido à EEF (39). Além disso, a função da EEF é executar o movimento perdido e levar o paciente a interpretar o movimento como se fosse voluntário, o que estimula a plasticidade nervosa, graças a uma reorganização das diferentes vias (23,39). A remodelagem neuronal ocorre devido à estimulação local sobre o músculo e à ativação antidrômica nas células nervosas motoras (39). Esta remodelagem de longo prazo é representada pela diminuição da ativação dos músculos antagonistas, aumento da ativação dos músculos agonistas e aumento da atividade da unidade motora (39).

O fornecimento de energia para o estimulador pode provir diretamente da rede elétrica ou, no caso dos aparelhos portáteis, através de baterias (77). A EEF pode ser aplicada através de eletrodos transcutâneos (ou de superfície), que são colocados sobre a pele e podem ser autoadesivos ou de silicone e carbono com gel (77). Além disso, os eletrodos podem ser percutâneos, os quais são posicionados abaixo da pele por meio de punção, ou ainda implantáveis cirurgicamente, posicionados ao redor do tecido nervoso ou no meio intramuscular (77). Os eletrodos de superfície de silicone e carbono com gel reduzem a impedância tecidual em comparação com a pele seca, mas são os implantáveis que apresentam menor impedância, o que melhora significativamente os efeitos da EEF (77). No entanto, os eletrodos implantáveis terão de ser biocompatíveis de forma a evitar processos inflamatórios, que alteram a impedância dos tecidos adjacentes e, por isso, dificultam a aplicação da técnica (77). Diz-se que a EEF é unipolar se utiliza um eletrodo ativo e outro de referência e bipolar se possui dois eletrodos ativos e um de referência (77).

A EEF pode ser modulada ao variar a duração, a amplitude, a intensidade e a frequência dos pulsos (77). Geralmente, frequências inferiores a 20 Hz provocam contração fasciculada, ineficaz para gerar movimentos funcionais, uma vez que há apenas a contração de alguns fascículos musculares; já frequências superiores a 70 Hz provocam desconforto sensorial (77). Caso o paciente apresente um grande nível de denervação e hipotrofia, pode inviabilizar o tratamento, uma vez que a corrente necessária para gerar um estímulo nervoso será maior (77). A magnitude da intensidade determina o número de fibras nervosas ativadas e, por sua vez, a força da contração (39). Em relação ao desempenho da marcha em pacientes com lesão medular, os elétrodos transcutâneos necessitam de uma maior amplitude de pulso, quando comparados com os implantáveis, uma vez que têm dificuldade em atingir os músculos profundos e são necessários utilizar vários elétrodos (77).

A EEF foi aplicada em vários contextos, como treino de marcha e o ciclismo induzido, parece reduzir a espasticidade espinhal a curto prazo e permite que as pessoas realizem ativamente movimentos orientados a tarefas (23,39). Este tipo de terapia é especialmente útil em pacientes com pé equinovaro e síndrome do pé caído (9,18). A estimulação do músculo tibial anterior parético auxilia a dorsiflexão e o alongamento do músculo gastrocnêmio (antagonista), e ativa a inibição recíproca (9).

Tanto a EEF como a EENM mostraram ser capazes de limitar os efeitos da espasticidade após AVC e lesão medular incompleta, quando aplicadas no ponto motor, duas vezes por dia, durante 30 min, cinco dias por semana, durante quatro semanas, associadas a outras terapias (23,34). Porém, o efeito benéfico e duração da supressão da espasticidade ainda não está clara (39).

A EENT é outra forma de estimulação elétrica, na qual são usadas altas frequências para alívio da dor e contração muscular e estimula as fibras nervosas aferentes mecanossensíveis de grande diâmetro na pele (20,23,39,76). Foi também associada a uma redução da espasticidade pela redução das entradas nociceptivas (18,20). O aparelho é conectado a dois elétrodos que podem ser colocados na área da pele do músculo alvo e cria impulsos elétricos que viajam ao longo das fibras nervosas (23). A estimulação sensorial induz a libertação de  $\beta$ -endorfinas que, por sua vez, diminuem a excitabilidade do neurónio motor (20,23,50). Além disso, o aumento da entrada sensorial devido a estimulação das fibras A de grande diâmetro, podem reorganizar a plasticidade sináptica cortical, aumentar a inibição recíproca e a inibição pré-sináptica, o que influencia a resposta motora (20,23,39,50).

Os parâmetros de estimulação ideais devem ser ajustados de acordo com o conforto do paciente e os resultados obtidos, regulando assim a intensidade da corrente (até 80 mA), frequência de pulso (até 150 Hz), duração do pulso (até 250 ms), frequência e duração da aplicação (1/2 vezes por dia, até 4 semanas consecutivas) (23). Os locais de estimulação e as

intensidades têm variado na literatura, mas sugere-se que as intensidades de estimulação devem estar acima do limiar sensorial e logo abaixo do limiar motor (39).

Estudos de caso-controle que aplicaram a EENT em pacientes com espasticidade mostraram que esta técnica é uma terapia adjuvante útil para o manuseamento da espasticidade (medida pela MAS) e para melhorar a função (23). Além disso, foi demonstrado que a EENT, combinada com fisioterapia, é eficaz para reduzir a espasticidade e aumentar a capacidade de caminhar, em pacientes com AVC e lesão da medula espinhal (9,23,34,39,50). De fato, a EENT tem sido investigada em maior extensão do que a EEF e vários estudos demonstraram que uma única sessão da EENT tem sido eficaz na redução da espasticidade espinhal e os efeitos são prolongados (39). Adicionalmente, os achados preliminares do estudo piloto de Sivaramakrishnan A. et al., sugerem que a EENT e a EEF podem demonstrar reduções semelhantes nos valores da MAS e a EEF pode produzir maiores efeitos em pacientes com espasmos e reflexos espásticos (39). No entanto, não há evidências significativas no benefício da EENT na EM (23,50). Além disso, a EENT ainda precisa de ser melhor investigada para determinar os parâmetros mais eficientes e melhor compreender a fisiologia do processo (20).

A neuromodulação não invasiva (NMNI), através de estímulos eletromagnéticos, correntes fracas ou agentes neuroquímicos, molda as propriedades plásticas do sistema nervoso e parece ser também uma intervenção promissora para reduzir a espasticidade em pacientes com EM, AVC e lesão da medula espinhal (23). A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e a estimulação magnética transcraniana (EMT) podem moldar os circuitos neurais a nível cerebral e espinhal, graças às suas propriedades de neuroplasticidade e efeitos na excitabilidade nervosa em intervalos de curta e longa duração (23). Assim, remodelam a excitabilidade local e distante com efeito na espasticidade focal e dos membros, enquanto que a espasticidade generalizada tem sido menos investigada (23). A ETCC é uma das técnicas de NMNI que consiste na aplicação de corrente elétrica direta de baixa amplitude (1–2 mA), através de elétrodos colocados no couro cabeludo, induzindo aumento ou diminuição prolongada (mesmo após o período de estimulação) da excitabilidade cortical da área subjacente (23). Este procedimento modula as taxas dos impulsos nervosos espontâneos e a plasticidade sináptica e não sináptica, o que leva a mudanças na polarização de repouso dos neurónios (23). No entanto, devido à baixa intensidade da corrente, não é desencadeado um potencial de ação (23).

Esta prática tem sido empregada principalmente na espasticidade decorrente de um AVC (23,34). Uma abordagem combinada de ETCC anódica sobre o hemisfério afetado e ETCC catódica sobre o não afetado, durante cinco dias, 20 min/dia, levou a uma melhoria da espasticidade dos membros superiores em pacientes com AVC (medida pela MAS) (23). Além disso, uma revisão sistemática recomenda o uso da ENT como terapia adjuvante no

manejo da espasticidade de membros inferiores, com nível de evidência de 1-2 para efeitos a curto prazo (34). No entanto, a ETCC mostrou ter efeitos variáveis, que dependem da gravidade da espasticidade e do distúrbio neurológico adjacente (23). No caso da EM, apenas uma melhoria de curta duração foi relatada (23).

A EMT é outra das técnicas de NMNI, na qual a estimulação cerebral é baseada no princípio de indução eletromagnética e que pode afetar a reorganização cortical, que ocorre após uma lesão (15,22,23,52). Neste caso, uma corrente que atravessa uma bobina colocada sobre a superfície do couro cabeludo pode induzir um campo magnético que atinge o córtex com uma atenuação desprezível (15,22,34). O campo magnético gerado consegue, por sua vez, induzir uma corrente iônica através da membrana nervosa e cria uma diferença de potencial capaz de criar um potencial de ação (15,22). O dispositivo normalmente utilizado é bastante simples e flexível, no qual vários parâmetros podem ser modificados de acordo com a finalidade da estimulação (local de aplicação, intensidade e frequência da estimulação, duração do estímulo e duração do tratamento) (15). A EMT do córtex de um hemisfério evoca respostas eletromiográficas nos músculos contralaterais (34).

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é uma técnica de EMT, na qual uma série de pulsos é gerada numa única etapa e que tem sido aplicada satisfatoriamente na espasticidade induzida por EM, AVC e lesão da medula espinhal (15,22,23). Conforme a frequência do pulso, pode ser dividida em baixa frequência (1 Hz ou inferior) ou alta frequência (superior a 1 Hz) (22). Acredita-se que a EMTr de baixa frequência reduz a excitabilidade dos neurónios corticais, como demonstrado pela redução dos potenciais evocados motores, após a sua aplicação (15,22,23). A EMTr de alta frequência, pelo contrário, aumenta a atividade do córtex, demonstrado pelo aumento dos potenciais evocados motores (15,22). Como as células nervosas do córtex influenciam a atividade dos neurónios motores  $\alpha$  e  $\gamma$ , aferentes Ia e interneurónios espinhais, a modulação da excitabilidade do córtex motor, resulta na modulação da excitabilidade espinhal (15).

A duração do efeito da EMTr também não é clara, uma vez que a maioria dos autores não monitorizou os pacientes a longo prazo (22). No entanto, o nível de espasticidade após uma semana depois da terapia foi avaliado e permaneceu reduzido e Kakuda descreveu um efeito antiespasmódico de 4 semanas (22).

A EM afeta predominantemente as fibras nervosas grossas altamente mielinizadas que compõem os fascículos grácil e cuneiforme e as fibras extrapiramidais, enquanto que na lesão medular todas as fibras motoras e sensitivas são afetadas de forma semelhante (22). Logo, supõem-se que o efeito da EMTr será superior no caso da doença desmielinizante em comparação com a lesão da medula espinhal, embora ainda não tenha sido confirmado (22). O principal resultado de uma revisão e metanálise realizada foi que o uso de EMT reduz, em média, 35,8% o nível de espasticidade (22). Além disso, demonstrou que uma redução de

38% na intensidade da espasticidade foi apenas observada no caso da espasticidade de origem espinhal (22). No caso da espasticidade após AVC, a EMTr ainda não apresentou resultados estatisticamente significativos, devido, provavelmente, à impossibilidade de um impacto dirigido, já que a espasticidade, neste caso, normalmente, é focal (22).

Ma'lly e Dinya concluíram que a espasticidade de um membro pode ser influenciada por ambos os hemisférios cerebrais, já que descobriram que esta pode ser modificada pela estimulação do hemisfério afetado ou saudável, mas a indução do movimento só pode ser alcançada pela estimulação de uma via motora intacta e da sua área circundante (15). Assim, de um modo geral, a EMTr pode ser usada para atingir: ambos os hemisférios; o hemisfério saudável, quando uma contração é visível no membro afetado, pela estimulação de cada hemisfério, ou quando pode induzir movimento no braço parético; e o hemisfério afetado, quando há uma contração residual (22,23). Duas abordagens principais têm sido usadas: EMTr de baixa frequência sobre o hemisfério não afetado e EMTr de 10 Hz sobre o hemisfério afetado (23).

Na maioria dos estudos em pacientes após AVC, foi utilizada estimulação de baixa frequência (1 Hz) e as principais diferenças foram na quantidade de estímulos por sessão e na duração do tratamento (22). Foi difícil estabelecer uma correlação clara entre o efeito e os parâmetros de estimulação, no entanto, existe uma tendência a produzir melhor efeito quando foram utilizadas 10 sessões de estimulação uma vez ao dia, como no estudo de Galvão et al. (22). Ao estudar a recuperação da incapacidade motora e da espasticidade em casos graves de pacientes após AVC, Ma'lly e Dinya também descobriram que a espasticidade pode melhorar até 10 anos após o episódio de AVC, após EMTr de 1 Hz, 100 estímulos por sessão, duas vezes por dia, durante uma semana (15). Além disso, a EMTr de 1 Hz, por pelo menos 5 dias, no AVC crônico, foi ainda eficaz na redução da espasticidade no membro superior, durante uma semana, quando aplicado isoladamente ou em paralelo à fisioterapia (23). Naro A. et al., concluíram ainda que a EMTr de baixa frequência sobre os hemisférios não afetados pode ser eficaz na redução da espasticidade isoladamente (pela redução da MAS) ou em combinação com outras terapias (aumentando a sua eficácia), dependendo da reformulação da inibição do hemisfério afetado pelo saudável e da plasticidade anormal no hemisfério afetado e na patologia neurológica subjacente (15,23).

As vantagens dos protocolos de baixa frequência incluem menor risco potencial de convulsão comparados com a EMTr de alta frequência e a restauração de uma interação entre os hemisférios, que foi prejudicada devido à lesão cerebral, através da inibição do hemisfério saudável (22,23).

No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer a sua utilidade e confirmar a eficácia das várias técnicas de NMNI no tratamento da espasticidade, em ensaios clínicos bem delineados, com grandes amostras e seguimento a longo prazo (15,22,23,34).

As ondas de choque são definidas como uma sequência de pulsos sônicos únicos, altamente energéticos, caracterizados por picos altos de pressão (100 MPa), rápido aumento de pressão (<10  $\mu$ s), curta duração (10  $\mu$ s) e propagação rápida (23,35,47,50,76). A terapia por ondas de choque extracorpóreas (TOCE) é aplicada diretamente nos tecidos, sem implicar a sua destruição global, e tem sido utilizada em patologias músculo-esqueléticas (47,50,76). Os mecanismos pelos quais a TOCE pode diminuir as consequências negativas da espasticidade permanece ainda incerto, mas foi revelado que promove uma cascata de reações moleculares e imunológicas, que contribuem para melhorar a microcirculação sanguínea, estimulando a angiogénese (através da expressão da sintetase endotelial de óxido nítrico e do fator de crescimento endotelial) e aumentando a neovascularização, para ativar a reação anti-inflamatória e suprimir a infiltração de neutrófilos (23,34,35,47,50,76). Adicionalmente, Amelio e Manganotti, propuseram que a síntese de óxido nítrico, induzida pelas ondas de choque, estaria também envolvida na formação da junção neuromuscular, na transmissão nervosa e na plasticidade sináptica, com consequente melhoria na função nervosa e redução da atrofia por denervação (35,47,50). Foi também determinado que a TOCE de baixa energia aumenta o efeito protetor do fator de crescimento do endotélio vascular (47). Ademais, outro ensaio experimental relatou que a sua aplicação precoce aumentou a expressão de neurotrofina-3 e o seu uso diário estimulou a atividade de macrófagos e células de Schwann, o que contribui para a sobrevivência e regeneração dos neurónios (47). Dados experimentais relatam que as células de Schwann, tratadas com TOCE, melhoraram significativamente as capacidades de isolamento e proliferativas (47). A neurogénese também é estimulada pela TOCE, aumentando a proliferação de células-tronco nervosas, que pode desempenhar um papel importante na reparação da função cerebral (47). Além disso, foi sugerido que intensifica a regeneração tecidual, com recrutamento de fibroblastos e diminuição da apoptose, que tem efeito direto na fibrose e nos componentes reológicos dos músculos hipertónicos e que diminui a rigidez, através da quebra da ligação funcional entre actina e a miosina, além do seu efeito antiálgico (23,35,47,50). A TOCE pode ainda inibir o reflexo de estiramento ou alterar a excitabilidade do fuso muscular, modulando as entradas para a medula espinhal e diminuindo a resistência ao alongamento passivo (47).

Tem em consideração o mecanismo de propagação da onda de choque, a TOCE pode ser dividida em terapia por ondas de choque focais (TOCEf) ou radiais (TOCEr) (35,47). Na TOCEf a pressão aumenta rapidamente durante menos de 10 ns até 100–1000 bar e é tipicamente gerada por fontes eletromagnéticas, electro-hidráulicas e piezoelétricas, sendo a energia absorvida até a uma profundidade de 12 cm (47). Por outro lado, no TOCEr, a pressão aumenta ligeiramente e muito mais lentamente – até 5  $\mu$ s, atingindo 1-10 bar (absorção de energia até a profundidade de 3 cm) (47). Logo, o TOCEr é considerado menos

invasivo que o TOCEf e, portanto, pode ser mais apropriado para fins fisioterapêuticos (47). A explicação para o efeito mais pronunciado do TOCEr pode estar relacionada com a zona intervencionada ser mais ampla e com a alta energia fornecida na área do tecido superficial, o que influencia as propriedades mecânicas de todo músculo, quando se compara com a TOCEf, na qual a transmissão ocorre através de uma zona mais estreita e profunda (35,47). No entanto, não há evidências conclusivas que determinem qual o tipo de TOCE tem utilidade clínica mais eficaz na redução da espasticidade muscular e melhoria da função motora, após AVC, apesar de serem usados mais frequentemente os dispositivos TOCEr por serem mais baratos (47). Dymarek R. et al., na sua revisão sistemática, comparou os efeitos clínicos entre os diferentes tipos de TOCE na redução dos efeitos da espasticidade e demonstrou efeitos semelhantes, com um efeito ligeiramente superior, estatisticamente insignificante, para a TOCEr (47). Porém, no que diz respeito a amplitude dos movimentos, foi relatada uma melhoria ligeiramente superior, sem significado estatístico, para a TOCEf (47). Nessa mesma revisão foi corroborada a utilidade clínica de ambos os procedimentos tanto nos membros superiores como nos inferiores dos pacientes com AVC e foram observados efeitos adversos que foram bem tolerados e desapareceram após alguns dias (dor, fraqueza, petéquias e bolhas) (47). Logo, a TOCEf e a TOCEr são promissores, já que ambas são modalidades não invasivas e seguras para reduzir a espasticidade muscular e melhorar a recuperação motora (35,47).

Várias revisões sistemáticas e metanálises mostraram que TOCE manteve um perfil de segurança satisfatório e provou ser eficaz na redução da espasticidade, no relaxamento dos músculos, na melhoria na amplitude de movimento, na melhoria da função motora e na independência funcional (23,35,47). Além disso, não foram encontradas diferenças na condução nervosa motora significativas, o que indica o caráter não invasivo da TOCE, sem episódios de denervação neuromuscular (47).

Outras revisões sistemáticas relataram ainda que a TOCE, combinada com a toxina botulínica tipo A, provou ser eficaz, com um perfil de segurança satisfatório, reduzindo a espasticidade, prolongando o efeito da toxina na diminuição da dor (devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e antálgicos) e reduzindo a frequência de espasmo em pacientes após AVC e EM (35). Além disso, também aumentou a amplitude de movimento e melhorou a recuperação motora, quando associada a fisioterapia ou à toxina botulínica tipo A (35).

A estimulação vibratória é outra ferramenta que tem efeitos anti-espásticos (23,24,50). A vibração focal, fornecida através de um dispositivo mecânico, consiste na administração de estímulos vibratórios de baixa amplitude/alta frequência a alvos específicos nos músculos ou tendões, tem sido aplicada com sucesso no controlo da espasticidade focal e parece segura para ser incluída nos programas de neuroreabilitação (23,24). Diferentes dispositivos têm sido utilizados para criar as vibrações por meio de ondas mecânicas

(transdutores oscilantes) ou vibro-acústicas (alternação entre compressão e decompressão do ar), os quais ativam o mesmo grupo de mecanorreceptores (24). Na escolha do estímulo vibratório temos de ter em conta cada caso específico, o que condiciona, por exemplo, o local da aplicação (24). A vibração muscular localizada pode ser aplicada no músculo espástico ou no músculo antagonista, uma vez que não foram relatadas variações significativas entre as duas técnicas, apesar de ambos terem obtido redução na MAS (24). As vibrações mecânicas demonstraram evocar uma contração reflexa involuntária – reflexo vibratório tónico (24). Além disso, a redução da espasticidade é obtida através da ação nos aferentes do fuso primário (Ia) e nos órgãos tendinosos de Golgi, o que leva à inibição do reflexo monossináptico, devido ao aumento da inibição pré-sináptica e da inibição recíproca (23,24). Também fortes mudanças na plasticidade do córtex somatossensorial primário e do córtex motor primário podem ser produzidas pelo alcance da vibração aos centros superiores do SNC, provavelmente devido a entradas de Ia que podem alterar a excitabilidade corticoespinhal e modular os fenómenos inibitórios e facilitadores intracorticais (23,24). De facto, Binder et al. constataram que a vibração aumenta a excitabilidade cortical do músculo aplicado e, simultaneamente, reduz a atividade dos músculos antagonistas via inibição recíproca e inibição supraespinhal, o que leva a uma interação mais equilibrada entre agonistas e antagonistas (24). Adicionalmente, Rocchi et al. notaram que a vibração muscular focal pode induzir plasticidade semelhante à depressão a longo prazo em circuitos específicos da medula espinhal e, conseqüentemente, redução do reflexo H e modificação da inibição recíproca (24). Souron et al. também observaram algo semelhante, mas o estudo não relatou aumento no nível de inibição pré-sináptica ou alterações na depressão pós-ativação (24). Assim, através destes resultados, é aceite que os mecanismos responsáveis pela diminuição da excitabilidade, após a vibração, estão localizados a nível pré-sináptico, contudo ainda são necessários esclarecimentos (24). Norma et al. relataram melhoria de curto prazo (cerca de 30 minutos) na AS, nos parâmetros eletromiográficos (Onda F) e na função motora, após a aplicação direta de estímulos vibratórios nos músculos espásticos da mão, antebraço e braço em pacientes com AVC (50). Vários estudos demonstraram efeitos positivos significativos, no que diz respeito à MAS, no tratamento vibratório da espasticidade do cotovelo e do punho, no entanto, nenhuma mudança significativa foi relatada no ombro (24). Adicionalmente, foi relatado que a estimulação vibratória também melhorou a função e aumentou a velocidade da marcha em pacientes com AVC (23,24). Para além de se ter apresentado como eficaz na redução da excitabilidade espinhal, melhores resultados foram observados no que diz respeito ao aumento da força, controle multiarticular e redução da espasticidade e co-contrações espásticas, quando combinado com outras terapias de neuroreabilitação (nomeadamente, EEF) (23).

Além disso, o uso de plataformas vibratórias para vibração do corpo inteiro demonstrou não apenas reduzir o tônus muscular, como também aumentar a função motora em pacientes com espasticidade (50). A técnica de vibração do corpo inteiro consiste na perturbação repetitiva de todo o corpo através de placas vibratórias sobre as quais o paciente está de pé, na qual é possível ajustar a frequência, a amplitude e a direção da vibração (23). A ação exata desta terapia ainda é pouco compreendida, no entanto, foi proposto que os fusos musculares e os neurónios motores  $\alpha$  poderiam ser estimulados pelas vibrações, o que inicia uma contração muscular (23). Demonstrou ter efeitos metabólicos locais de curto prazo e ainda melhoria da força, fadiga, espasmos, dor, AVD's, funcionamento social, rigidez, marcha, movimento corporal e saúde emocional, mas sem efeitos diretos na espasticidade (23). Porém, quando combinada com outra abordagem, pode diminuir a espasticidade, com efeitos benéficos na velocidade de caminhada (23).

Em indivíduos com lesão medular, a vibração focal semanal resultou na redução da espasticidade a curto prazo e inibição do reflexo H com duração máxima de 24h, enquanto a vibração de corpo inteiro deu origem a uma diminuição da espasticidade com duração de 6 a 8 dias, após a última sessão de vibração e possui efeitos anti-espásticos mais fortes (23). Apesar de ambas as técnicas demonstrarem diminuir a espasticidade, não existe nenhuma recomendação baseada na evidência para a gestão da mesma e, por isso, mais estudos com amostras maiores e pacientes homogêneos, devem ser realizados para melhor orientar estes procedimentos (23,24).

Não existe consenso sobre a frequência, intensidade, velocidade e duração ideais, nem sobre a superioridade objetiva de cada uma das técnicas não farmacológicas em relação às outras, no tratamento de um doente com espasticidade (13,20,26,34). Reconhece-se, portanto, que são necessárias evidências e detalhes mais robustos sobre estas modalidades de tratamento não farmacológico, mas algumas diretrizes afirmam que, se essas medidas forem eficazes no controle da espasticidade o tratamento farmacológico pode não ser necessário (23,72).

## **Tratamento farmacológico**

Quando a espasticidade não responde às medidas não farmacológicas (por exemplo, educação, fisioterapia, cuidados de enfermagem, etc.) interfere nas AVD's e nos cuidados e afeta a qualidade de vida, recomenda-se associar terapia farmacológica (2,9,40,72). No entanto, o tratamento farmacológico deve ser sempre utilizado como adjuvante da boa gestão geral com o tratamento não farmacológico (18,23,72). Ao iniciar-se a terapia farmacológica, a abordagem geral é começar com as doses mínimas eficazes para reduzir a potência muscular, especialmente em pacientes móveis, e aumentando lentamente conforme as necessidades de cada paciente (13,72). Como regra, pelo menos no início, recomenda-se o uso apenas de uma única substância, no entanto, há patologias que exigem uma combinação de medicamentos com alvos de ação diferentes e doses modestas, de modo

que um esquema multifarmacológico pode ser eventualmente necessário (13,27). Além disso, devem ser adaptados de acordo com a área da lesão e os efeitos pretendidos (23,40,52). Por fim, é importante ressaltar que todos os tratamentos a longo prazo terão que ser revistos para, por exemplo, verificar as janelas terapêuticas e alterar as doses (20). De facto, a condição do paciente pode mudar (por exemplo, aumento ou diminuição da espasticidade) ou pode apresentar habituação ao tratamento (20).

### **Farmacoterapia oral**

Os medicamentos sistêmicos são mais eficazes se a espasticidade for de origem espinhal ou mista, isto é, generalizada, como na EM e nas lesões traumáticas ou neoplásicas da medula espinhal (2,9,23,27,40,44,45,52,54). Aliás, a espasticidade generalizada quase sempre necessita de terapia farmacológica e, portanto, deve ser associada às terapias não farmacológicas para o seu controle (9,23).

Os medicamentos orais usados incluem baclofeno, tizanidina, clonidina, diazepam, gabapentina, dantroleno sódico e nabiximol (9,10,15,18,25,27,34,35,44-46,54,58,60,73,78,79). Em geral, os agentes orais são mais baratos a curto prazo e mais fáceis de usar, no entanto, atuam em vários pontos e a sua seletividade é pobre e, por isso, podem ser associados a efeitos sistêmicos colaterais significativos que podem superar os benefícios potenciais (2,13,19,27,34,35,44,45,48,52,57). Podem ser incluídos nos efeitos adversos, boca seca, tontura, náuseas, hipotensão, sedação, confusão, alucinações, comprometimento cognitivo, fraqueza generalizada e hepatotoxicidade (13,18,23,27,35,44,45,58,78). Além disso, após vários meses de tratamento, a eficácia tende a diminuir e pode ocorrer tolerância aos medicamentos sistêmicos, necessitando de doses mais altas, que, conseqüentemente, levam a reações colaterais (20,35,44,45). A redução do feedback sensorial pela terapia anti-espástica oral pode não apenas reduzir a espasticidade, mas também influenciar inevitavelmente a capacidade dos pacientes em realizar movimentos voluntários, pelo que deve ser administrada com cautela (15,27). No entanto, o risco de prejuízo da função motora pode ser mais aceitável quando os objetivos principais da terapia são o conforto e a melhoria da função passiva para os cuidados de higiene, pelo que a medicação por via oral é a primeira escolha na espasticidade incapacitante, devido à fácil via de administração (27,58). Por outro lado, no caso de pacientes espásticos com AVC, os efeitos adversos da medicação podem exacerbar os défices cognitivos e afetivos presentes, além de aumentar o risco de quedas e, conseqüentemente, de lesões (20,27). Como resultado, a terapia oral pode contribuir para o aumento de custos de saúde (27).

De facto, estudos revelam que a eficácia das drogas anti-espásticas orais é pequena e oferecem pouco benefício geral (46,58,78). Estima-se cerca de 30% a 40% dos pacientes com espasticidade grave são incapazes de tolerar os efeitos colaterais dos agentes orais (27,33). Assim, o seu perfil de segurança pode limitar a sua utilidade e, por isso, há

necessidade de agentes mais eficazes e mais bem tolerados, com efeitos adversos mínimos, que possam ser utilizados amplamente pelos pacientes (18,23,27,35,46,48,57,78,79).

### **Baclofeno**

O baclofeno é um derivado do neurotransmissor “gamma-aminobutyric acid” (GABA) e é um agonista dos recetores GABA B, que são encontrados nos terminais dos aferentes primários e das fibras descendentes e no corpo do neurónio motor (2,10,12,18,20,25,40,62,80–82). Atua, portanto, ao ligar-se aos recetores GABA-B, acoplados aos canais de cálcio e potássio, pré-sinápticos e, em menor medida, nos pós-sinápticos, localizados no tronco cerebral, no corno dorsal da medula espinhal (lâmina I a IV, onde as fibras sensoriais primárias terminam) e noutros locais do SNC (2,9,12,13,33,52,62,80–82). Isto leva a hiperpolarização da membrana, o que restringe o influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos que, por sua vez, limita a libertação de neurotransmissores excitatórios endógenos (glutamato, aspartato e substância P) nas vias espinhais, reduz a atividade do neurónio motor  $\alpha$  e inibe os reflexos espinhais monossinápticos e, menos eficazmente, polissinápticos (2,9,10,13,18,20,25,33,52,62,80–82). A nível pós-sináptico, liga-se às terminações aferentes Ia aumentando o fluxo do potássio, o que hiperpolariza a membrana e promove a inibição pré-sináptica (33). A ativação dos recetores GABA B pode ainda levar à inibição da atividade do neurónio motor  $\gamma$  e a reduzir a sensibilidade do fuso muscular (33).

É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, após a administração oral, e, devido à sua porção clorofenil, é lipossolúvel e estável ao ponto de atravessar a barreira hematoencefálica em concentrações significativas sem ser absorvido pelas células (2,20,33,81,82). No entanto, a sua penetração no SNC não é muito eficiente, o que explica a eficácia limitada em baixas doses (2,33,80). Tem uma semivida no plasma de cerca de 2 a 4 horas, o seu pico de ação ocorre após 2 a 3 horas e a maioria é amplamente excretado inalterado pelo rim, enquanto 15% é metabolizado no fígado antes de ser expelido (25,33,62,82). Por isso, deve ser utilizado com cautela e em doses reduzidas em pacientes com insuficiência hepática ou renal (25,33).

O baclofeno está disponível em comprimidos de 10 e 20 mg (25). As dosagens devem ser aumentadas progressivamente: o tratamento é iniciado com uma dose oral de 5 mg, administrada duas a três vezes ao dia, e após 3 dias a dose individual é aumentada para 10 mg (25,33). As doses máximas recomendadas para a espasticidade entre de 60 a 100 mg/dia, dividida por quatro tomas e muitos pacientes com espasmos flexores noturnos dolorosos necessitam de tomar uma dose adicional durante a noite (25,33,62,81).

É o medicamento anti-espástico de escolha na espasticidade generalizada e é particularmente útil para reduzir a frequência e a gravidade dos espasmos flexores ou extensores, diminuir o tónus flexor aumentado e aumentar a amplitude de movimento

articular (2,10,13,25,50,62,81,82). De facto, o baclofeno é mais eficaz no tratamento da espasticidade causada por EM ou outras doenças da medula espinhal, particularmente, lesões traumáticas (2,25,81). Além disso, tem o rótulo aprovado pela “Food and Drug Administration” (FDA) para o tratamento da espasticidade (10,62,81).

Apesar de o baclofeno também se ligar a outros locais cerebrais, o seu papel exato nos distúrbios motores de origem cerebral é desconhecido (80). De facto, não há evidências convincentes sobre a eficácia na espasticidade de origem cerebral (18). Apesar da sua utilização em pacientes com lesões cerebrais graves, a sua eficiência no que toca ao tratamento da espasticidade ainda precisa de ser amplamente comprovada (20). Por outro lado, deve-se ter cautela ao tratar pacientes na fase de recuperação da lesão cerebral, pois há alguma evidência de efeitos deletérios na plasticidade cerebral (2,26).

Resultados de estudos em pacientes com espasticidade de origem espinhal indicaram que o baclofeno oral melhorou a espasticidade em 70% a 87% dos pacientes, com melhora adicional nos espasmos em 75% a 96% dos pacientes (10,81). Outros estudos relataram melhora significativa da flexão dos quadríceps em pacientes com EM, usando a AS, quando comparados com placebo, e melhoras subjetivas na função geral (2). Além disso, um estudo mostrou efeitos protetores do baclofeno oral no que diz respeito à deterioração da musculatura corporal e do perfil metabólico que, normalmente, acompanham os indivíduos espásticos com lesão da medula espinhal (2). Embora ensaios duplo-cegos, cruzados e controlados por placebo tenham demonstrado melhorias estatisticamente significativas na espasticidade com a administração de baclofeno oral, Black L. et al. afirma que existem poucas evidências para apoiar a sua eficácia, apesar do uso comum (18,52,81).

Como o baclofeno administrado por via oral atravessa mal a barreira hematoencefálica, pode ser necessário recorrer mais elevadas doses para obter concentrações no liquor capazes de serem eficazes para reduzir a espasticidade, o que pode induzir efeitos adversos que podem reduzir a eficácia dos programas de reabilitação (2,10,33,58,80,82). A incidência de efeitos adversos varia de 10% a 75% e a maioria não é grave, estão relacionados com a dose e são reversíveis (18). Estes incluem sedação, sonolência, confusão mental, ataxia, tonturas e vertigem, pelo que não é recomendado em pacientes idosos (2,10,12,18,20,25,40,52,58,62,80,81). Inclusive pode causar dependência e a interrupção abrupta após administração crónica pode levar a sintomas de abstinência, como convulsões, sintomas psíquicos (alucinações visuais e auditivas), ansiedade, taquicardia e hipertermia, que podem ser evitados com a redução gradual do fármaco (2,18,20,25,80,81). Além disso, devido ao efeito de diminuição da excitabilidade geral dos neurónios motores pode ser difícil ajustar as doses de baclofeno e obter redução suficiente da espasticidade e preservação dos movimentos voluntários (80). Assim, muitos pacientes com espasticidade de alto grau, a qual permite-lhes terem uma postura e marcha estáveis, relatam fraqueza

muscular excessiva e fadiga, pelo que este fármaco pode prejudicar a sua capacidade de andar ou ficar de pé (18,25,40,58,62). Também devido à potencial hepatotoxicidade, há necessidade de monitorizar a função hepática durante o tratamento (2). Coma, depressão respiratória e convulsões foram ainda relatados após sobredosagem significativa (10,25,40,58). No estudo de Gianino et al, cerca de 33% dos doentes que receberam baclofeno oral em doses baixas, insuficientes para produzir uma diminuição da espasticidade, apresentaram efeitos secundários, tais como sedação, sonolência, ataxia e depressão respiratória (33).

### **Tizanidina**

A tizanidina é um derivado de imidazolina e acredita-se que atua como agonista dos recetores  $\alpha_2$ -adrenérgicos a nível espinal e supraespinal para reduzir a espasticidade (2,9,10,13,18,20,23,25,26,33,52,58,62,81,82). Por um lado, reduz o tónus muscular pela hiperpolarização dos neurónios motores e, por outro, aumenta a inibição pré-sináptica dos neurónios motores através da inibição da libertação de glutamato e aspartato nos interneurónios espinais (vias polissinápticas) (2,10,13,18,20,23,25,26,33,52,62,82). Adicionalmente facilita a ação da glicina, um neurotransmissor inibitório (25,33,82). Além disso, induz analgesia, ao regular a libertação da substância P na medula espinal (13,52). É completamente absorvida por via oral e sofre um efeito de primeira passagem no fígado e, posteriormente, é eliminada pelo rim (10,18,33). A sua semivida é curta (aproximadamente 2,5 horas), portanto, é necessária uma dosagem frequente (geralmente a cada 6 a 8 horas) para que seja eficaz (2,10,33,82). O seu pico de ação ocorre 1 a 2 horas após a administração (10,33,82).

Em monoterapia, é comum iniciar 2 a 4 mg/dia, com aumentos a cada 3 dias de 2 a 4 mg/dia, durante um período de 3 semanas, até atingir a meta de 16 a 24 mg/dia (10,18,33,52). A dose total não deve exceder os 36 mg/dia divididos por 3 doses (18,33). A vigilância da função hepática é recomendada antes de iniciar a terapêutica e ao primeiro, terceiro e sexto mês de tratamento com posterior vigilância periódica (18,33,52).

Tem sido frequentemente usada em conjunto com baclofeno, para efeitos aditivos, e, neste caso, a dose de tizanidina, provavelmente, irá estabilizar-se aos 8 a 12 mg/dia (2,10).

Estudos mostraram que a tizanidina é eficaz na redução da espasticidade em pacientes com lesão medular e EM, bem como, AVC (10,26,58,82). Este medicamento diminui as ações mediadas pelos aferentes dos reflexos flexores, melhora os espasmos e o clónus e promove a inibição do reflexo H observado na eletromiografia (10,13,33). No entanto, não tem efeito direto no músculo, junções neuromusculares ou reflexos monossinápticos (62). De facto, alguns estudos controlados por placebo mostraram que a tizanidina reduz a pontuação da AS e demonstra uma redução na frequência de espasmos diurnos, em pacientes com EM e lesão da medula espinal (2,20). Nance et al. relataram os resultados de um estudo

multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo sobre a eficácia e segurança da tizanidina no tratamento da espasticidade em pacientes com lesão medular (20). O tônus muscular, avaliado pela AS, foi significativamente reduzido pelo tratamento com tizanidina, em comparação com o placebo, e não foram observadas alterações significativas na força muscular ou nos sinais vitais em nenhum dos grupos de tratamento (20). Os eventos adversos mais comuns durante o tratamento foram sonolência, xerostomia e fadiga (20). No estudo duplo-cego, controlado por placebo, de tizanidina usada para pacientes com EM, realizado pelo “United Kingdom Tizanidine Study Group”, descobriu-se que reduz a espasticidade sem alterar também a força muscular (20). No entanto, não demonstrou ter efeitos positivos consistentes sobre o estado funcional dos pacientes (20).

A tizanidina é outro agente oral aprovado pela FDA para a gestão da espasticidade e tem sido o medicamento mais frequentemente comparado ao baclofeno oral (10,81). Há grandes evidências para o seu uso em monoterapia, uma vez que vários estudos e meta-análises compararam a eficácia de tizanidina e baclofeno oral e concluíram que têm eficácia semelhante na redução da espasticidade e a tizanidina oferece melhor tolerabilidade (10,18,20,81). Além disso, demonstrou ser mais eficaz do que o baclofeno oral na redução da espasticidade em pacientes com lesões cerebrovasculares (58). Adicionalmente, um estudo em pacientes hemiplégicos com espasticidade mostrou melhor efeito e menos efeitos colaterais com a tizanidina, comparativamente ao diazepam (58).

A fraqueza muscular não é um efeito colateral tão comum, como nas restantes terapias orais e, por isso, pode ser uma droga melhor para o paciente espástico ambulatorial (2,10,82). De facto, comparativamente ao baclofeno oral, foi relatada fraqueza com menos frequência com o uso de tizanidina (18,20,26). Porém, a insónia noturna foi relatada com mais frequência com a tizanidina em comparação com o baclofeno (20). Os efeitos adversos da tizanidina incluem xerostomia, náuseas, vômitos, tonturas, hipotensão, astenia, fraqueza muscular, insónia, sedação, hepatotoxicidade e alucinações e foram observados principalmente quando a dosagem excedeu 24 mg/d (2,10,18,20,33,52,82). Devido à sua atividade  $\alpha$ 2-adrenérgica central e ao risco de hipotensão, o uso concomitante de anti-hipertensivos deve ser evitado (2,18,33). Além disso, também prolonga o intervalo QT (2,58). As alterações da função hepática e as alucinações demonstraram ser reversíveis com a redução da posologia (18,33,52).

### **Diazepam**

O diazepam, um benzodiazepínico, aumenta a afinidade entre o GABA e o recetor GABAA e amplifica a sua ação inibitória a nível pré-sináptico e pós-sináptico (2,10,13,18,20,23,25,82). Acredita-se que a ligação do diazepam ao recetor GABA na medula espinhal aumenta a condutância do cloreto, resultando no aumento da inibição pré-sináptica, o que reduz a libertação de transmissores excitatórios pelas fibras aferentes e,

assim, diminui a excitabilidade da via reflexa espinhal (2,10,13,18,20,23,25,82). Tem ação prolongada, atinge o pico de concentração sanguínea em 1 a 2 horas e tem uma semivida (juntamente com os metabolitos ativos) de 20 horas ou mais (62). A dose diária inicial é 5 mg e a dose máxima permitida é 60 mg (18).

O diazepam foi aprovado pela FDA para a gestão da espasticidade e demonstrou causar relaxamento muscular, melhora na amplitude de movimento passivo e redução da hiperreflexia e dos espasmos (10,20,82). É usado, principalmente, em pacientes com espasticidade de origem espinhal, embora provavelmente não seja tão eficaz como o baclofeno no alívio de espasmos flexores (2,9,10,25). No entanto, mostrou alguns efeitos prejudiciais, já referidos acima, em doentes na fase de reabilitação de AVC (20,27).

Para além dos recetores GABAA a nível espinhal, o diazepam também atua a nível supraespinhal (52). São relatados efeitos colaterais como o desenvolvimento de tolerância e dependência, limitando o seu uso a longo prazo (2,13,52,62). Além disso, pode induzir fraqueza muscular e afetar negativamente a caminhada (20,26). O efeito adverso mais comum é a sedação e, por isso, é frequentemente administrado à noite para permitir um sono ininterrupto e diminuir os espasmos noturnos (2,9,18,52). Portanto, a dose de diazepam deve ser aumentada gradualmente para minimizar os efeitos indesejados, particularmente, a sedação (18).

### **Dantroleno**

O dantroleno é um derivado da hidantoína e é o único medicamento anti-espástico oral aprovado pela FDA que atua periféricamente, ao nível dos músculos esqueléticos (2,18,62,82). É um relaxante muscular que atua ligando-se ao recetor de rianodina e suprime a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático para inibir o acoplamento excitação-contração, reduzindo assim a espasticidade (2,9,10,18,20,23,25,33,52,82). Indiretamente reduz a sensibilidade do fuso muscular por inibição do neurónio motor  $\gamma$  (33). O seu efeito é mais pronunciado ao nível das fibras musculares extrafusais, mas possui também um efeito menor sobre as fibras intrafusais (33). A sua atividade é mais evidente sobre as fibras de contração rápida, condicionando a redução da hiperatividade do reflexo de estiramento, assim como do clónus e dos espasmos (10,33).

A absorção de dantroleno no trato gastrointestinal é lenta e incompleta, mas suficientemente consistente para fornecer concentrações plasmáticas relacionadas à dose (25,62). A semivida média em adultos é de cerca de 8 a 9 horas após uma dose de 100 mg (25,62). É metabolizado lentamente pelo fígado, e os metabólitos 5-hidroxi e acetamido são excretados, com o fármaco inalterado, na urina (25).

A dose inicial de 25 mg uma vez ao dia é aumentada gradualmente em incrementos de 25 mg a cada 4 a 7 dias até uma dose máxima de 400 mg/d, administrada em quatro doses divididas (18,25). Para a espasticidade, a dose usual é de 25 mg quatro vezes ao dia, porém

pode ser aumentada ocasionalmente (62). Doses superiores a 200-300 mg por dia também tem um efeito sedativo e acima de 400 mg por dia podem resultar em hepatotoxicidade grave (18,20).

Proporciona redução sustentada da espasticidade e melhora a capacidade funcional da maioria dos pacientes, assim como também reduz o clônus e a resistência anormal ao alongamento passivo (10,25). É, particularmente, eficaz em pacientes com espasticidade de origem supraespinhal, como nos casos de traumatismo cranioencefálico (10). Ensaio de dantroleno controlados por placebo demonstraram redução efetiva do tônus muscular e hiperreflexia (25).

Apesar de ter menos efeitos colaterais centrais, deve-se ter cautela, pois há relatos de insuficiência hepática e, por isso, a sua função hepática deve ser monitorada (2,25,26,52). Além disso, como não atinge seletivamente os músculos afetados, pode levar a fraqueza muscular generalizada e, embora possa ser transitória ou leve, a sua persistência, em alguns pacientes ambulatoriais, pode comprometer a participação na reabilitação física, bem como na melhora funcional, afetando o benefício terapêutico (2,25,26,52,82). Em alguns casos foi fatal em altas doses e, portanto, não é considerado um medicamento de primeira linha, no entanto, pode ser considerado um adjuvante na espasticidade refratária a outros tratamentos (2).

### **Gabapentina**

A gabapentina tem uma estrutura semelhante à do GABA, mas não atua nos seus recetores convencionais (2,13,20,23,25,82). Especificamente, a gabapentina demonstrou diminuir a libertação pré-sináptica de glutamato devido à sua atuação a nível da subunidade  $\alpha 2\delta$  dos canais de cálcio dependentes de voltagem, inibindo as correntes de cálcio (2,82). A inibição da transmissão glutamatérgica pode estar por detrás dos seus efeitos terapêuticos na espasticidade (20,82). É particularmente útil para o tratamento de espasmos dolorosos e da espasticidade associada à dor neuropática (2,9,13).

É facilmente absorvida e atinge a concentração plasmática máxima em 2 a 3 horas (25). Não se liga a proteínas, não sofre metabolismo e é excretado inalterado na urina (25). Para o tratamento da espasticidade são usadas doses diárias entre 2400 mg e 3600 mg (é bem tolerada até 3600 mg/dia) (20,25). Os seus efeitos adversos incluem sonolência, cefaleia, tontura, ataxia, tremor e nistagmo (2,20,82).

Gruenthal et al., num estudo controlado por placebo, mostrou que o uso de gabapentina isolada demonstrou redução na AS e outros estudos sugeriram a sua utilidade no tratamento da espasticidade (2,25). No entanto, não existe estudos que comprovem a eficácia da gabapentina como tratamento único para o manejo da espasticidade induzida por lesão da medula espinhal (25,82). Além disso, não há evidências para apoiar seu uso rotineiro para espasticidade no AVC (26). Por isso, a gabapentina não é um tratamento de

primeira linha para a espasticidade e raramente é usada em monoterapia (2). Geralmente, é administrada como adjuvante de outras intervenções farmacológicas, já que dessa forma é bem tolerada e demonstra potencial para diminuir a espasticidade em indivíduos com lesão da medula espinhal (2,82).

### **Clonidina**

A clonidina é um agonista  $\alpha$ 2-adrenérgico seletivo de ação central que demonstrou inibir a transmissão sensorial excessiva abaixo do nível da lesão, diminuindo a espasticidade em pacientes com lesão medular (2,10,25,82). Possivelmente, também é eficaz no tratamento da espasticidade relacionada com a lesão cerebral traumática (10). Tal como a tizanidina reduz a liberação de glutamato e a atividade dos reflexos polissinápticos (13).

Está disponível oralmente, em comprimidos de 0,1 mg, ou como adesivo transdérmico (0,1 mg e 0,2 mg), que é projetado para administrar a dose especificada diariamente e deve ser trocado a cada 7 dias (10,25).

A clonidina raramente é usada como agente único no tratamento da espasticidade devido aos seus efeitos adversos como hipotensão, bradicardia, xerostomia, obstipação, sonolência, tontura e depressão (2,10,25,82). Além disso, alguns estudos mostraram que o uso de clonidina apresenta resultados variáveis e, por isso, não parece ser a opção mais confiável no tratamento da espasticidade (2).

### **Nabiximol**

O sistema endocanabinóide (SEC) é formado por receptores canabinóides tipo 1 e tipo 2 (CB1 e CB2, respetivamente), endocanabinóides e enzimas metabolizantes de ligantes (79,83,84). Este sistema está envolvido em processos de regulação no SNC (memória, apetite, analgesia) e a nível periférico (regulação imune, função metabólica, função do trato urinário) (79,83).

Os receptores CB1 são expressos tanto nas sinapses do SNC (com os níveis mais altos encontrados nos gânglios da base, cerebelo, hipocampo e córtex) como nas vias aferentes e eferentes do sistema nervoso periférico e na junção neuromuscular, regulam a transmissão sináptica e medeiam os efeitos psicoativos (2,28,78,79,83,85). É também um alvo para o uso terapêutico de canabinóides para alguns distúrbios neurológicos, como a espasticidade (79). Por outro lado, os receptores canabinóides tipo 2 (CB2) foram identificados principalmente em queratinócitos, células hematopoiéticas e imunes, células do sistema nervoso periférico e microglia, bem como em neurónios do corno dorsal da medula espinhal (2,28,79,83,85). Acredita-se que os receptores CB2 possam ter um papel na patogénese da dor inflamatória (28,79). São receptores acoplados à proteína G que, quando é ativada, inibe a adenilato ciclase, responsável pela conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (AMPC) (79,82,84). Além disso, os receptores CB1 são acoplados a vários canais iónicos (82).

Os endocannabinóides mais comuns são anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), atuam como mensageiros retrógrados com atividade agonista nos receptores pré-sinápticos CB<sub>1</sub>, retardando a transmissão nervosa (78,83–85). Enquanto a anandamida se comporta como agonista parcial, ou seja, não consegue induzir a ativação completa dos receptores para produzir uma resposta máxima, o 2-AG apresenta-se como agonista total, já que induz uma resposta completa (84). Parecem ser produzidos imediatamente antes da libertação, a partir de compostos da membrana celular, em vários tecidos, como uma reação adaptativa para restaurar a homeostase normal quando ocorre um distúrbio agudo, embora sua produção possa ser modificada por distúrbios patológicos (78,84). Uma vez que esses compostos são libertados, principalmente, do corpo celular e dos dendritos, exercem o seu efeito nos neurónios pré-sinápticos (84). Como os receptores CB<sub>1</sub> são encontrados em neurónios excitatórios e inibitórios, eles inibem simultaneamente a transmissão GABAérgica e glutamatérgica, causando a chamada "supressão da inibição induzida por despolarização" (SID) e "supressão de excitação induzida por despolarização" (SED) (85). O efeito líquido deste processo é determinado pela proporção de SID e SED que ajusta a transmissão nervosa (83). Limitar a sinalização glutamatérgica excessiva pode ajudar a limitar os sintomas da EM, como a espasticidade (85). Além disso, a libertação ou captação de outros neurotransmissores, como dopamina e serotonina, também é influenciada (83). As principais enzimas do SEC incluem a "fatty acid amide hydrolase" (FAAH), que metaboliza anandamida, e a lípase de monoacilglicerol (LMG), que cliva 2-AG para produzir ácido araquidónico (83). A regulação da atividade global do SEC, relativa aos processos associados à percepção, movimento, memória e concentração, bem como aos efeitos anti-inflamatórios, citoprotetores e neuroprotetores, é atribuída principalmente à atividade da FAAH (83).

A espasticidade relacionada com a EM e os sintomas associados podem prejudicar profundamente o funcionamento diário dos pacientes, aumentando a carga geral da doença e reduzindo a qualidade de vida (86). No entanto, os medicamentos de primeira linha recomendados para a espasticidade generalizada, como baclofeno, tizanidina ou dantroleno, demonstraram benefício clínico limitado na redução dos sintomas associados à espasticidade e muitas vezes são mal tolerados (53,72,75,85–87). Assim, há necessidade de agentes anti-espásticos adicionais para tratar a espasticidade relacionada com a EM (85,86). O tratamento anti-espástico deve ter como objetivo reduzir a dor e aliviar o sofrimento dos pacientes e, tanto quanto possível, reduzir as limitações da mobilidade relacionadas, permitindo que os pacientes tenham um tónus muscular suficiente capaz de não interferir com a função ativa, com os mínimos efeitos adversos (85,86). Os compostos cannabinóides, mais precisamente o nabiximol, podem potencialmente fornecer um tratamento tolerável e eficaz para pacientes com espasticidade moderada a severa,

decorrente de EM, controlada inadequadamente com a terapia de primeira linha (2,23,53,72,73,75,78,79,85–90). Além disso, a desregulação dos endocanabinóides é encontrada no líquido cefalorraquidiano de pacientes com EM (28,91). De facto, esta alternativa é aprovada em várias regiões do mundo, incluindo a União Europeia, para esse efeito, quando os pacientes demonstram uma melhoria clinicamente significativa nos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste de terapia inicial (72,73,78,79,85,86,89).

O nabiximol (*Sativex*®) está disponível na forma de spray oromucoso e contém extratos da *Cannabis sativa L.*, nomeadamente, 2,7 mg de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) e 2,5 mg de canabidiol (CBD) – proporção de 1 para 1, aproximadamente –, bem como outros componentes canabinóides e não canabinóides (53,72,73,75,78,79,85,86,89,90). Atua como modulador do sistema endocanabinóide, através da interação com os recetores CB1 e CB2, resultando no relaxamento muscular, assim como na estimulação do apetite e nos potenciais efeitos analgésicos, antieméticos, anticonvulsivantes, ansiolíticos, anti-inflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores (2,28,86).

O THC é um agonista parcial dos recetores CB1 e CB2 que imita a ação de feedback negativo da anandamida e reduz a espasticidade através da modulação dos circuitos corticais e espinais (2,28,78,79,84–86). Em particular, através da estimulação dos recetores CB1, o THC inibe o fluxo de cálcio pré-sináptico e controla a libertação de neurotransmissores excitatórios (glutamato) e inibitórios (GABA), suprimindo assim a saída motora excessiva, resultando em relaxamento muscular e melhoria sintomática da espasticidade (2,28,78,79,85,86,91). Os efeitos do THC incluem analgesia, antiemese, relaxamento muscular, aumento do apetite e tem efeitos anti-inflamatórios e, em altas doses, é psicoativo (53,73,78,85).

O canabidiol tem pouca afinidade com os recetores CB1 ou CB2 nestas doses farmacológicas e atua como antagonista dos recetores CB1 (28,84,86). O CBD é um poderoso antioxidante com efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores e também possui uma atividade anticonvulsivante, analgésica, ansiolítica, relaxante muscular, neuroprotetora e antipsicótica (73,78,79,84,86).

O THC e o CBD têm efeitos complementares dose-dependentes (73,86). O CBD potencializa os efeitos benéficos do THC, uma vez que modula os efeitos adversos do segundo (por exemplo, psicose, sedação, ansiedade), para aumentar a sua tolerabilidade, ao mesmo tempo que tempo que amplia a sua janela terapêutica, aumentando os efeitos clínicos anti-espásticos (73,78,79,84–86,88). O CBD inibe o CYP3A11 hepático, o que bloqueia a hidroxilação do THC no seu metabólito psicoativo 11-hidroxi- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (11-hidroxi-THC), assim como amplifica a ação da glicina, reduz a recaptção e hidrólise de anandamida e retarda a desmielinização, através de mecanismos anti-inflamatórios,

antioxidantes e anti-excitatórios (28,79,84). O CBD pode ainda neutralizar algumas das consequências funcionais da ativação do recetor CB1 no cérebro, possivelmente, por aumento indireto da atividade dos recetores de adenosina A1, através da inibição do “equilibrative nucleoside transporter” (ENT) (84). Esse efeito pode explicar parcialmente porquê que os utilizadores de preparações de cannabis com altas concentrações de THC e CBD são menos propensos a desenvolver sintomas psicóticos do que aqueles que consomem preparações com baixas concentrações de THC e CBD (84).

Logo, a inclusão de CBD na formulação de nabiximol permite a administração de doses farmacologicamente ativas de THC e alivia a dor e a espasticidade na EM de forma mais eficaz que o THC isoladamente, com menos eventos adversos (73,78,84,86,88). Além disso, a forma de administração em spray oromucoso também minimiza os efeitos colaterais, já que fornece um perfil farmacocinético satisfatório, uma vez que evita o alto pico plasmático que acontece após a inalação (73,78,83–86). As concentrações resultantes no sangue são menores do que aquelas obtidas pela inalação da mesma dose porque a absorção é mais lenta e a redistribuição nos tecidos adiposos é rápida (73,78,83–86). Cerca de 97% do THC circula ligado a proteínas e parte sofre metabolismo hepático de primeira passagem a 11-hidroxi-THC pelo citocromo P450 (73,78,83–86). O CBD também sofre extenso metabolismo hepático, principalmente via hidroxilação e oxidação em C-7 (85). Os canabinóides são altamente lipofílicos e sofrem eliminação bifásica, com semivida prolongada, porque, após o armazenamento nos tecidos adiposos, estes libertam o THC e CBD lentamente de volta à corrente sanguínea em concentrações sub-terapêuticas (78,84,85). Isto explica a longa semivida de eliminação de 24 a 36 horas (78). A farmacocinética e a farmacodinâmica das preparações orais são muito mais variáveis, o que, em conjunto com a grande variabilidade na apresentação dos sintomas em pacientes com EM, torna necessário um ajuste individualizado da dose (78,83,85). O número de pulverizações deve ser aumentado gradualmente (com doses administradas de manhã e à noite) durante um período de titulação de até 14 dias até que o alívio ideal dos sintomas seja alcançado (78,85). Se ocorrerem efeitos indesejáveis durante o período de titulação, deve-se considerar a manutenção da dose atual de THC/CBD ou a redução e até mesmo a interrupção temporária, dependendo da gravidade dos efeitos colaterais (78,85). A monitorização cuidadosa do alívio dos sintomas e dos efeitos colaterais é fundamental para atingir a dose ideal para um determinado indivíduo (88). A dose média em ensaios clínicos foi de 8 pulverizações por dia e não se deve exceder 12 pulverizações por dia, espaçadas por um intervalo de, pelo menos, 15 minutos (78,85). A resposta do paciente deve ser revista pelo médico após 4 semanas de terapia e, se uma melhoria clinicamente significativa nos sintomas relacionados com a espasticidade não for observada, o tratamento com THC/CBD

deve ser interrompido (85). A dose necessária parece permanecer estável uma vez estabelecida (69).

Por um lado, vários estudos demonstraram a eficácia e a segurança dos canabinoides na redução dos sintomas da espasticidade em pacientes com EM moderada a grave, refratária a outros tratamentos (2,28,75,78,88). Aproximadamente 50-70% dos indivíduos com resposta inadequada a tratamentos anti-espasticidade prescritos anteriormente demonstraram responder a este medicamento (72). Por outro lado, embora a experiência subjetiva de redução dos sintomas e da dor relacionados com a espasticidade tenham sido considerados significativos, não foram observadas mudanças importantes nas medidas objetivas da espasticidade (2,28,88,91). No entanto, escalas, como a AS, podem não representar a experiência de espasticidade dos pacientes, e os PRO's podem não representar totalmente a definição neurofisiológica de espasticidade (28,91).

Os estudos italiano e alemão MOVE-2 em pacientes com EM com espasticidade moderada a grave, refratária a outros medicamentos, tratados com nabiximol, encontraram uma redução significativa da pontuação da MAS após o tratamento (53,73,85). Mais de 80% dos pacientes tiveram uma resposta inicial ao THC/CBD (85). Aproximadamente 40% dos pacientes alemães alcançaram uma melhoria clinicamente relevante > 30% da NRS-S (73). Os benefícios de nabiximol parecem se estender além do controle do tônus muscular, com melhorias na qualidade de vida, aumentos nos benefícios da fisioterapia e melhora de alguns parâmetros da marcha, AVD's, frequência de espasmos e qualidade do sono, foram relatadas em pacientes que receberam THC/CBD (53,78,85,86). Além disso, a neuro-inflamação, encontrada em doenças autoimunes como a EM, demonstrou ser reduzida pelos canabinóides através da regulação dos níveis de citocinas na microglia (88).

Embora a dor seja um sintoma muitas vezes negligenciado na doença do neurónio motor, a sua prevalência varia entre 51% a 80%, afeta negativamente a qualidade de vida e necessita de tratamento específico em 37-39% dos pacientes (28). Os efeitos analgésicos dos canabinóides podem ser mediados pelos recetores CB1 e CB2 (28). Além disso, o CBD pode exercer suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, antagonizando o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e aumentando a sinalização do recetor de adenosina A2A (28).

Vários estudos sugerem que o nabiximol não é eficaz na redução da dor aguda (28). No entanto, pacientes com espasticidade, associada a dor crónica, parecem beneficiar deste tratamento (28,83,84). Russo et al. apoiam esses resultados e sugerem que este tratamento pode restaurar os mecanismos corticais de controle da dor, provavelmente, através da modulação da integração sensoriomotora da estimulação dolorosa (84). Adicionalmente, o nabiximol parece ser eficaz na redução das medidas de dor relatadas pelo paciente, conforme medido pela NRS da dor, mas menos eficaz na redução de medidas objetivas de dor (84).

Uma avaliação quantitativa dos parâmetros da marcha em pacientes com EM com espasticidade média de 7,1 (de 0 a 10 na NRS) mostrou que o tratamento de 1 mês com nabiximol produziu aumentos significativos nos parâmetros da velocidade da marcha (+15%), comprimento da passada (+10%) e cadência (+6%) (73).

Num estudo foi usado a elastografia em tempo real por ultrassom para avaliar objetivamente o estado das fibras musculares em pacientes com espasticidade e as suas alterações após o tratamento com nabiximol e as imagens obtidas foram pontuadas na MEMSS (73). Os pacientes com resposta inicial após 1 mês de tratamento, tiveram uma redução média de 1,97 nessa escala e uma redução média de 1,87 na NRS-S (73).

Nabiximol pode ser utilizado como tratamento adjuvante, mas não existem informações disponíveis para descrever qual dos tratamentos anti-espásticos clássicos ou exercícios de fisioterapia podem ser adicionados para maior efeito (72,84). No entanto, a fisioterapia demonstrou melhorar as taxas de resposta (72). Grimaldi et al. descobriram que a associação de fisioterapia com nabiximol foi o principal preditor de eficácia e persistência com o tratamento (75). De facto, a descontinuação tardia foi superior em indivíduos tratados com nabiximol isoladamente e a principal causa estava relacionada à falta de eficácia (75). Mori et al. sugeriram que o exercício aumenta a sinalização endocanabinoide e atenua as manifestações clínicas da EM através do aumento da sensibilidade do recetor CB1, o que explica os efeitos sinérgicos de nabiximol com a terapia de reabilitação (75). No mesmo sentido, a deleção genética do recetor CB1 está associada à diminuição da melhoria do desempenho motor induzida pelo exercício (75).

Além disso, é possível que, quando usado de forma complementar, o nabiximol possa permitir uma redução na dosagem dos outros medicamentos para a diminuição da espasticidade (72).

Uma experiência de centro único mostra que a necessidade de um tratamento adjuvante aos medicamentos orais de primeira linha é evidente numa população com idade relativamente alta (> 50 anos), longa duração da doença (>15 anos) e um curso progressivo (>75%) (53). A toxina botulínica foi o medicamento de primeira linha mais utilizado (53). Além disso, mostrou que tanto o nabiximol quanto as injeções de toxina botulínica são eficazes no tratamento da espasticidade e têm um perfil de segurança semelhante (53). A melhoria nas escalas de espasticidade foi semelhante nos dois grupos de tratamento, embora tenha sido detetada uma tendência estatística a favorecer a neurotoxina na redução da intensidade da Escala de Frequência de Espasmos de Penn (53). Finalmente, estas duas terapias podem representar uma oportunidade de tratamento combinado naqueles pacientes com espasticidade grave e não responsiva (53).

Koehler et al. demonstraram que os pacientes que receberam nabiximol em monoterapia não desenvolveram aumento da fraqueza muscular e apresentaram reduções na NRS semelhantes às dos pacientes que receberam o fármaco como terapia complementar (84).

Ferrè et al. relataram que 90,6% dos pacientes classificados como respondedores ao *Sativex*<sup>®</sup> continuaram a mostrar benefício clínico e boa tolerabilidade em relação ao tratamento, mesmo após o período de acompanhamento de 14 semanas (84). Esses benefícios ainda eram evidentes após 1 ano nas escalas NRS e MAS, mas não em testes de capacidade de marcha, provavelmente devido à sua baixa sensibilidade (84). Estes resultados sugerem que o nabiximol possam ser tão eficazes quanto os tratamentos de primeira linha para a espasticidade (84).

Num estudo multicêntrico, Grimaldi et al, relataram que 77% dos pacientes atingiram o limiar de resposta inicial e 22% o limiar de resposta clínica relevante ao final do período de 4 semanas do teste (75). A redução média da NRS-S foi de 23,7% na primeira consulta de acompanhamento e 27,6% após 3 meses (75).

Wade et al., numa meta-análise, analisaram os dados de 666 pacientes com EM que apresentavam espasticidade que não era controlada com outras terapias e receberam tratamento com nabiximol (69). A meta-análise mostrou que os efeitos da terapia com nabiximol foram evidentes após 3 meses e que parece razoavelmente seguro, que há uma redução significativa dos problemas relatados pelos pacientes e que um terço das pessoas que receberam nabiximol como complemento obtiveram uma melhoria de cerca de 30% em relação à linha de base (69).

De facto, a evidência acumulada com nabiximol desde que foi aprovado pela primeira vez na Europa sugere que 40% dos indivíduos que obtiveram uma resposta inicial, com alívio superior a 20% na NRS, podem esperar alcançar uma melhoria superior a 30% nessa escala e uma melhoria sintomática prolongada, com tratamento continuado (86). O alívio sintomático é perceptível dentro de 4 semanas e é mantido a longo prazo na dose ideal alcançada durante a titulação (86). Com doses médias de 6-7 pulverizações por dia não houve necessidade de aumentar as dosagens durante o uso contínuo por 1 ano ou mais (86). Análises recentes e aprofundadas da segurança do nabiximol em pacientes com espasticidade decorrente de EM fornecem mais evidências de que geralmente é bem tolerado (28,73,85,86). De facto, durante 10 anos de uso rotineiro de nabiximol, não surgiram novas informações sobre a sua segurança, incluindo efeitos adversos de interesse especial (por exemplo, eventos psiquiátricos, quedas), potencial de abuso, tolerância ou dependência e deficiência da condução de automóveis (85,86,89).

Eventos adversos mais comuns são tontura, fadiga, diarreia, náuseas e boca seca e costumam ocorrer enquanto a dosagem de THC/CBD ainda está a ser otimizada, apesar de alguns também serem relatados, por vezes, a longo prazo (28,75,79,85,89). Novotna et al.,

relataram que os eventos adversos mais frequentes são tontura (14,0%), fadiga (5,9%), sonolência (5,1%), boca seca (4,2%), náuseas (4,0%) e vertigem (3,7%) (85). Apesar da preocupação com os possíveis efeitos no SNC, em ensaios clínicos de nabiximol, os efeitos psicotrópicos característicos associados ao uso de cannabis foram observados em frequência muito baixa (78,85). Houve relatos pouco frequentes de sintomas psiquiátricos como ansiedade, mudanças de humor, ideias paranoicas, desorientação, alucinações e reações psicóticas transitórias (85). Reações no local de aplicação foram relatadas em pacientes que receberam spray oral de *Sativex*<sup>®</sup>, incluindo dor e desconforto oral, disgeusia, ulceração na boca e glossodinia (85). Aconselha-se variar o local de aplicação de THC/CBD na boca se os pacientes apresentarem desconforto ou ulceração no local de aplicação (85). No caso de lesões ou dor persistente, o tratamento com THC/CBD deve ser interrompido até que ocorra a resolução completa (85). O nabiximol não pareceu prejudicar a cognição e a capacidade de dirigir, embora os pacientes sejam aconselhados a não o fazer, se apresentarem algum efeito significativo no SNC (por exemplo, tontura, sonolência) (73,79,85,86,89).

A maioria dos eventos adversos é de intensidade leve a moderada e são resolvidos em poucos dias, mesmo com a continuação do tratamento, e a incidência de eventos adversos diminui ao longo do tempo (28,85,89). Além disso, os efeitos colaterais geralmente resolvem após redução da dose ou interrupção do medicamento (85,89). O uso do cronograma recomendado para titulação lenta da dose de THC/CBD reduz marcadamente a ocorrência de eventos adversos, como tontura e fadiga, durante as primeiras 4 semanas de tratamento (85,89).

Adicionalmente, durante estudos de curto e longo prazo, os sintomas relatados de intoxicação são muito raros (78,79,85). Nenhum sinal de tolerância foi observado e não houve síndromes de abstinência consistentes, nem qualquer comportamento de abuso foi descrito até ao momento com nabiximol (69,73,75,78,83,85).

O acompanhamento a longo prazo indica que cerca de metade dos respondedores iniciais descontinuará o tratamento nos primeiros 6 meses, principalmente devido à perda de eficácia e/ou efeitos adversos (28,73,79,86). Dados de um registo observacional combinado do Reino Unido, Alemanha e Suíça, abrangendo mais de 2.200 pacientes-ano, indicaram que 65% dos pacientes continuaram o tratamento com o spray oral a longo prazo e 83% relataram que beneficiam com o tratamento (73). Fatores associados a uma probabilidade aumentada de continuar o tratamento com nabiximol, como pontuações mais altas de NRS basal e uma maior resposta inicial de NRS, enfatizam a importância do monitoramento precoce dos pacientes para identificar aqueles com maior probabilidade de benefício (86).

Porém, pode haver motivos para preocupação com o uso de canabinóides terapêuticos por adolescentes, pessoas predispostas à psicose e mulheres grávidas (82).

Assim, considerando a angústia e as limitações que a espasticidade traz para os indivíduos com EM, seria importante pesar cuidadosamente o potencial de efeitos colaterais com o potencial de alívio dos sintomas, especialmente com vista no alívio relatado na avaliação subjetiva (88).

### **Baclofeno intratecal**

Devido aos seus efeitos colaterais, o baclofeno tem um limite superior para a dosagem oral (81). No entanto, em pacientes com sintomas espásticos graves, grandes doses são necessárias para suprimir a atividade reflexa anormal do segmento espinhal, o que resulta em níveis clinicamente perigosos do fármaco (2,13,18,81). A via intratecal parece ser uma solução pois permite a administração direta do agonista GABA na medula espinhal, pelo que o baclofeno já não tem que atravessar a barreira hematoencefálica (2,9,10,12,13,20,33,40,58,82). O baclofeno por via intratecal também foi aprovado pela FDA para o tratamento da espasticidade (10,62). Como é administrado diretamente no seu local de ação, uma concentração mais alta do fármaco é atingida no fluido espinhal, em doses mais baixas do que na via oral, o que se traduz numa otimização dos efeitos benéficos (2,9,10,12,13,20,33,40,42,58,81,82). Além disso, o volume relativamente pequeno do espaço cefalorraquidiano (ou seja, 70 mL) e a depuração relativamente lenta (20 a 40 mL/h) de baclofeno (composto hidrofílico, com semivida de 90 minutos), permitem que as concentrações terapêuticas do fármaco no liquor sejam alcançadas com baixas dosagens intratecais (10,81). Adicionalmente, a via intratecal minimiza a toxicidade, uma vez que, por um lado, é necessária uma menor dose de baclofeno, resultando em menos efeitos adversos sistêmicos e, por outro lado, atinge-se uma menor concentração cerebral, o que resulta em menos efeitos colaterais centrais (2,9,10,12,13,20,33,40,58,81,82). Desse modo, quando administrado por via intratecal, o baclofeno atinge concentrações efetivas do fármaco no líquido cefalorraquidiano com concentrações plasmáticas (não excedem 5 mg/L) que são 100 vezes menores do que se o fármaco for administrado por via oral (10,33).

Os objetivos funcionais, os procedimentos de avaliação e as indicações para baclofeno intratecal são específicos para cada condição clínica (80). O paciente, os familiares e os profissionais de saúde devem concordar que a espasticidade representa um problema significativo que afeta a função (10). Os pacientes devem ser selecionados através de uma avaliação multidisciplinar adequada para determinar se a intervenção cirúrgica é uma opção viável (80,81,87). A avaliação deve incluir uma história completa, com análise das consequências da espasticidade nas habilidades, conforto e qualidade de vida e dos regimes de tratamento anteriores (80,81). Um exame físico completo, incluindo uma avaliação neurológica, a classificação da espasticidade (AS), a escala de Penn para a classificação dos espasmos e a avaliação da amplitude de movimento são também necessárias para a triagem (80,81). Além disso, deve-se levar em consideração a educação do paciente e do cuidador e

os objetivos devem ser claramente definidos (10,87). Em adição, é preciso estabelecer metas bem delimitadas, para garantir expectativas realistas do tratamento, e explicar que a terapia intratecal é projetada para tratar os sintomas da espasticidade e não a patologia subjacente (10,87).

Na maioria das vezes, o paciente é dependente de cadeira de rodas e apresenta espasmos de flexão ou extensão e/ou espasticidade dos adutores (80). Por essa razão, os objetivos funcionais, muitas vezes incluem apenas o tratamento de espasmos dolorosos, melhoria da posição sentada e auxiliar a transferência, a higiene pessoal e o curativo, bem como a prevenção de úlceras de pressão (80). Assim, a terapia com baclofeno intratecal pode reduzir a dependência do paciente e o número de auxílios necessários para as AVD's (80). Alternativamente, para melhorar a qualidade da marcha em pacientes ambulatoriais, testes de infusão contínua são necessários para perceber se a espasticidade nos músculos extensores é útil para as transferências, marcha ou manter a postura (80). Se for esse o caso, a espasticidade não deve ser tratada (42,80).

São qualificados para a terapia intratecal os pacientes crônicos com espasticidade grave (> 3 pontos na MAS) que interfira nos cuidados, nas AVD's ou esteja associada à dor e quando o efeito da medicação oral, em doses terapêuticas máximas, é insuficiente ou determina efeitos adversos importantes (9,10,13,18,23,27,33,42,62,81,87). Em adição, como parte da triagem cirúrgica, é recomendado o estudo com baclofeno para confirmar a sua eficácia a nível espinhal e observar o seu perfil de segurança antes do implante permanente da bomba (2,10,80). Uma dose teste inicial, tipicamente com 50 µg de baclofeno é administrada por punção lombar no espaço intratecal, durante um período não inferior a 1 minuto (10,23,42,62,80,81). De seguida, o paciente é observado durante um período de 4 a 8 horas para avaliar a resposta (10,81). Uma resposta positiva consiste numa diminuição significativa no tónus muscular (diminuição de 2 graus na MAS durante pelo menos 2 horas durante o dia do teste) ou na frequência/gravidade dos espasmos (42,81). Contudo, no caso de pacientes capazes de deambular, a redução da espasticidade pode ser menos pronunciada, mas deve ser acompanhada por uma melhoria apreciável do desempenho motor (42). Pacientes com respostas abaixo do ideal podem ser testados novamente após um período de repouso de 24 horas com uma dose aumentada de 75 µg de baclofeno (100 µg, se necessário), no entanto, doses intratecais mais elevadas raramente são indicadas (41,42,62).

Após a resposta clínica positiva, o paciente tem então indicação suficiente para a implantação da bomba (12,42,81). O dispositivo é tipicamente colocado numa bolsa subcutânea acima da fáscia do reto, no abdómen inferior, a não mais que 2,5 cm da superfície da pele para facilitar o reabastecimento (10,12,33,62,80,81). Deve-se ter em consideração o conforto do paciente e uma pequena lipectomia pode ser necessária em

pacientes obesos para simplificar o enchimento da bomba pós-operatório (81). Um cateter é inserido com o auxílio de orientação fluoroscópica por meio de uma técnica percutânea, na qual uma agulha Tuohy de calibre 14 ou 15 é introduzida no espaço subaracnoideo no nível mais apropriado (12,33,80,81). Descobriu-se que uma inserção ligeiramente lateral ao processo espinhoso, com avanço oblíquo no espaço intratecal, reduz o risco de oclusão ou ruptura posicionais do cateter pela flexão e extensão normais da coluna (81). Deve-se tomar cuidado para não torcer ou girar a agulha Tuohy ao introduzir o cateter, porque pode levar ao cisalhamento do cateter no espaço intratecal (81). Da mesma forma, o cateter nunca deve ser retirado sem a remoção simultânea da agulha, uma vez que também predispõe o cateter ao cisalhamento (81). A ponta do cateter deve ser inserida adequadamente para evitar a migração do dispositivo do espaço intratecal (81). O cateter pode ser fixado à fáscia lombar sem ser ocluído através uma sutura simples no tecido ao redor da agulha de Tuohy, antes da remoção, e cuidados básicos devem ser tomados com a tunelização e conexão do cateter à bomba (10,42,62,80,81). A bomba de infusão e os sistemas de cateter espinhal são, geralmente, inseridos depois da indução da anestesia geral com o paciente colocado em decúbito lateral, após receber antibióticos peri-operatórios apropriados (81).

O dispositivo de administração pode ser: uma bomba a gás, de fluxo contante, baseado na pressão do gás na câmara de alta pressão, que comprime o reservatório do agonista GABA; ou uma bomba eletronicamente programável, na qual a mudança de dosagem diária é alcançada pela alteração dos parâmetros funcionais (como a taxa de infusão), em função das necessidades específicas do paciente, através de um programador externo que permite a transmissão de instruções por radiotelemetria, sem qualquer necessidade de alterar a concentração do fármaco (2,10,33,42,80,81,92). As bombas de fluxo constante possuem tamanho, peso e preço menores, no entanto, sempre que é necessário ajustar a dosagem, temos de alterar a concentração da medicação (42). As bombas programáveis podem ser ajustadas para o modo de infusão contínua ou modos complexos, incluindo períodos de diferentes dosagens e injeções em bólus (80). Além disso, algumas bombas têm uma porta de acesso separada do cateter que pode ser usada para testes de bólus (80). A vida útil da bateria da bomba programável é tipicamente de 4 a 6 anos, pelo que deve ser substituída cirurgicamente após esse período, e a recarga é necessária a cada 4 a 16 semanas, dependendo do volume do reservatório e da dose diária pretendida (12,33,62,80,81). A bomba possui dois alarmes: um alarme do reservatório que soará se o volume do reservatório estiver abaixo de um valor limite e um segundo alarme soará se a bateria estiver vazia (80). A bomba deve ser parada quando o paciente for submetido a ressonâncias magnéticas, uma vez que as fontes de interferência eletromagnética irão parar temporariamente o motor da bomba devido ao campo magnético gerado, levando a uma interrupção da terapia intratecal (80,81).

A bomba implantada fornece, portanto, uma infusão contínua ou flexível dentro do espaço subaracnoide por longos períodos de tempo, permitindo o controle da taxa de entrega do fármaco e, assim, mantem uma linha de base antiespasmódica (10,23,81,82).

A ponta do cateter é frequentemente posicionada no nível toracolombar, no entanto existem uma diversidade de opiniões de diferentes autores, sobre o nível exato (40). Hsieh J. et al. afirmam que o nível T9-L1 seria o mais apropriado, Balsara et al. e Albright et al. sugerem o nível T10-T12 e Grabb et al. e Veiros I. et al. recomendam o nível T8-T10 (2,33,40,81). Por isso, mais estudos devem ser realizados para confirmar estes achados. Esta via de administração possibilita um gradiente de distribuição do fármaco no líquido cefalorraquidiano de 4 para 1 entre as partes caudal e rostral da medula espinhal, respetivamente (42,80,81). Um dos fatores que contribuem para esta distribuição inclui a taxa de infusão, sendo que uma infusão rápida aumenta a concentração rostral, em comparação com uma infusão mais lenta (40). Adicionalmente, existe um rápido fluxo do fluído cefalorraquidiano na região cervical, em comparação com o nível lombar, e, conseqüentemente, o baclofeno administrado tem menor probabilidade de se distribuir em direção à coluna cervical (40). Assim, o liquor que chega aos ventrículos cerebrais terá uma menor concentração do fármaco, o que explica a redução dos efeitos colaterais mediados centralmente (33,42,80).

Da mesma forma, percebe-se a maior eficácia na espasticidade do membro inferior quando o cateter é inserido ao nível toracolombar (2,20,26,40,42,58). No entanto, para o membro superior, os resultados são limitados e, por isso, uma colocação da ponta do cateter mais superior pode ser necessária para atingir uma maior concentração do agonista GABA na medula cervical e, assim, aliviar a espasticidade da extremidade superior (12,40,80). Nesse caso, Grabb et al. recomendam a colocação do cateter entre T2-T7, enquanto que Balsara et al. e Albright et al. sugerem colocar entre o nível C5-T2 (2,40). Numa revisão sistemática, Jacobs N. et al. sugerem que o tratamento com baclofeno por meio de uma ponta de cateter localizada na região cervical reduz a espasticidade e melhora a função do membro superior, sem causar mais complicações (como seria de esperar pela maior concentração do fármaco a nível cervical) (40). Adicionalmente, na maioria dos pacientes, tanto a espasticidade do membro superior como a do membro inferior melhorou, devido ao fluxo mais rápido do líquido cefalorraquidiano na região cervical, o que causa uma distribuição do fármaco mais ampla, atingindo locais mais distantes da ponta do cateter (40).

A variação da titulação do fármaco permite maior flexibilidade no autocuidado ao longo do dia e ajuda os pacientes a controlar com mais eficácia os espasmos noturnos (2). A programação ideal da bomba depende do paciente e a dosagem depende da gravidade e localização dos sintomas, posição do cateter e sensibilidade do paciente ao baclofeno (80,81). A dose diária inicial de administração contínua é, geralmente, aproximadamente

duas vezes a dose de bólus de teste efetiva, porém outros ajustes, por incrementos graduais de 10% a 30% da dose diária, regulando a velocidade de administração do fármaco e/ou a sua concentração, podem ser feitos, após avaliação do perfil de resposta do paciente nos meses iniciais (13,33,81). Habitualmente a estabilização das doses eficazes surge após um período de 18 meses a dois anos (33,80). No entanto, apesar do aumento progressivo das doses diárias no início da terapêutica, o efeito a longo prazo na espasticidade e a dose necessária para o tratamento são estáveis sem o desenvolvimento de tolerância (33,58,62,80). É de notar que as doses necessárias tendem a ser mais altas para o tratamento da espasticidade de origem cerebral (80). Adicionalmente, verificou-se que aumentos na pressão ambiental levam a taxas de infusão mais lentas e, por isso, um paciente deve ser avisado antes de participar atividades como mergulho (81). Por outro lado, pressões mais baixas levarão a taxas de infusão mais altas (81). Pacientes que participam em atividades ou estadias prolongadas de alta altitude podem, portanto, precisar de reajuste (81). Além disso, é necessário lembrar que a dosagem depende não apenas do alívio da espasticidade, mas também da satisfação geral do paciente, da complexidade da doença e de influências externas e, portanto, não se deve ter como base apenas as escalas de espasticidade (81).

A administração em bólus tem um início de ação aos 30-60 minutos, atingindo o pico às 4 horas e uma duração de ação que varia entre 4 a 8 horas (10,33). Quando administrado em infusão contínua, o início de ação surge entre as 6 e as 8 horas, com um pico às 24-48 horas (10,33).

Em diversas publicações, utilizando a AS e a escala de frequência de espasmos, o baclofeno intratecal mostrou-se eficaz no tratamento da espasticidade severa de origem cerebral ou espinal, que inclui aquela secundária a AVC isquêmico ou hemorrágico, EM e lesão da medula espinal (10,12,33,80,81,93). Müller et al. demonstraram que uma redução na atividade eletromiográfica associada à melhoria clínica da espasticidade foi observada com a infusão intratecal de baclofeno (25). Meythaler e colaboradores observaram benefícios funcionais, que incluíram maior higiene pessoal e melhor padrão miccional (93). Além disso, não relataram efeitos adversos significativos, à exceção de cefaleias transitórias, que ocorreram devido à fuga do líquido cérebrospinal, associada à colocação do cateter (93). Dario et al. refere uma melhoria da espasticidade e da frequência dos espasmos de 80% e 65%, respetivamente (33). Latash, et al., relataram que houve também melhoria na ativação voluntária seletiva dos músculos da perna naqueles com controle motor residual (81). Stewart-Wynne et al. concluíram que a infusão contínua de baclofeno intratecal é um adjuvante seguro e eficaz da fisioterapia para o tratamento da espasticidade grave e, após o término do tratamento crónico com baclofeno intratecal, foi relatada uma redução duradoura da espasticidade (13).

Penn et al. demonstraram que a redução da hipertonia e da frequência dos espasmos se mantém a longo prazo, dependendo do aumento progressivo das doses, durante os dois primeiros anos, com uma eficácia do tratamento de 97% (25,33). Durante um período médio de acompanhamento de 19,2 meses, o tônus muscular foi mantido na faixa normal e os espasmos reduzidos a um nível que não interfere nas AVD's (25). Além disso, não foram relatados sonolência ou confusão e nenhuma infecção foi observada (25).

Parke et al. estudaram o ganho funcional nestes doentes, tendo verificado uma maior facilidade na higiene, vestir/despir e alimentação (33). A atividade por hora dos músculos tibiais anteriores também foi reduzida durante o sono, de acordo com resultados de estudos eletromiográficos, realizados após a infusão de baclofeno, e essa menor atividade levou à redução do distúrbio do sono (81). Para Azouvi et al. a melhoria da capacidade funcional, avaliada pela Medida de Independência Funcional (MIF), foi significativa para todos os doentes, verificando-se uma melhoria da capacidade de marcha em alguns doentes (33).

Coffey et al. relataram os resultados de longo prazo de um estudo multicêntrico e concluíram que a infusão intratecal de baclofeno pode ser segura e eficaz para o tratamento a longo prazo da espasticidade intratável em pacientes com lesão medular ou EM (25). A rigidez foi reduzida de uma pontuação média da AS pré-operatória de 3,9 para uma pontuação média pós-operatória de 1,7 (25). Os espasmos musculares foram reduzidos de uma pontuação média pré-operatória de 3,1 para uma pontuação média pós-operatória de 1,0 (25).

O efeito da terapia intratecal com baclofeno nos casos após AVC não é tão dramático quanto nas lesões da medula espinhal (80). Porém, os resultados preliminares mostram que o tratamento não induz fraqueza motora contralateral e uma melhoria nos parâmetros da marcha, como a duração da postura monopodal, foi documentada (26,80).

A infusão intratecal com baclofeno é um tratamento pouco invasivo, reversível, seletivo e o seu principal benefício é, portanto, o alívio de espasmos e espasticidade graves, com uma redução média de 1,75 graus na MAS (10,13,62,80–82). Na generalidade, os pacientes relatam diminuição do tônus e melhora nas AVD's, com maior independência, mobilidade e capacidade de realizar o autocuidado (10,13,33,62,81). Alguns pacientes relatam que têm um padrão de sono mais consistente à noite (em parte graças à redução dos espasmos noturnos) e capacidade renovada de ter relações sexuais (33,80,81). A dor muscular e a fadiga que acompanham o espasmo são minimizadas com esta terapia, em parte devido à redução dos espasmos e, possivelmente, também porque o baclofeno atua como um antagonista da substância P na supressão da dor central (10,13,33,62,80,81).

No entanto, embora os estudos tenham produzido resultados promissores, deve-se notar que o tamanho da amostra de participantes com dispositivos implantáveis é limitado e, por

isso, estudos mais extensos são recomendados para demonstrar com precisão a eficácia da terapia intratecal com baclofeno.

É de salientar que devem ser tomados cuidado no manejo pós-cirúrgico, principalmente no que diz respeito à monitorização do paciente para prevenir ou detetar complicações (10,81). Imediatamente após a cirurgia, o posicionamento em decúbito dorsal por várias horas, reduz o risco de cefaleia pós-operatória e de vazamento de líquido cefalorraquidiano (81). Adicionalmente, a vigilância requer uma grande disponibilidade da equipa técnica e o permanente alerta para eventuais intercorrências (quebra do cateter, avaria da bomba) (33). Além disso, os pacientes devem ser informados dos riscos de sobredosagem e abstinência, deve ser incentivada a educação contínua do paciente e do cuidador por toda a equipa (por exemplo, volume do reservatório e cronograma de reabastecimento e das consultas, limiar do alarme, falha do dispositivo, ajustes na dosagem e sinais de abstinência) e deve ser garantida a comunicação entre todos os membros da equipa multiprofissional (10,80).

As desvantagens da implantação da bomba são a falha do dispositivo e as complicações associadas à sua colocação (2,80).

As principais complicações do dispositivo estão principalmente relacionadas com a sobredosagem e a abstinência e são a rutura, migração, desconexão ou bloqueio do cateter, falha em reabastecer o reservatório, falha na fonte de alimentação da bomba, erros na concentração do fármaco, modificações de dosagem indesejadas ou injeção incorreta através da porta de acesso do cateter em vez do reservatório (10,13,18,20,33,58,80). Nos casos em que o mau funcionamento da bomba é a causa, o dispositivo deve ser desligado, se necessário (81). A sobredosagem de baclofeno resulta em sonolência, bradicardia, depressão respiratória e coma, quando atinge o tronco cerebral inferior (2,13,20,33,40,80,81). Assim, a monitorização cuidadosa dos parâmetros respiratórios é necessária após as injeções de teste (80). O tratamento da sobredosagem é sintomático (ventilação mecânica, fluidos intravenosos e vasopressores) e a bomba deve ser parada imediatamente (80,81). Além disso, embora o baclofeno não tenha antagonista direto, a sonolência e a depressão respiratória podem ser revertidas com 1 a 2 mg de fisostigmina intravenosa durante 5 a 10 minutos (81). Nos casos em que a overdose aguda é detetada poucas horas após o evento, a retirada de 30 a 40 ml de líquido cefalorraquidiano pelo acesso do cateter pode remover o baclofeno que está mais concentrado no liquor (81). Em alternativa, a abstinência cursa com prurido sem erupção cutânea, sudorese, agravamento da espasticidade, disfunção vegetativa (hipermetria, hipotensão e taquicardia), diminuição da consciência, rbdomiólise e coagulação intravascular disseminada (2,10,33,80,81). O tratamento da abstinência aguda baseia-se na administração de baclofeno, se possível pela bomba, ou por via oral, em altas doses (10,80,81). Logo, os pacientes devem estar cientes

dos efeitos da abstinência aguda e receber baclofeno oral para a eventualidade de mau funcionamento da bomba (10,80). Na abstinência grave, a administração de baclofeno intratecal por punção lombar pode ser necessária (81). A terapia intravenosa adicional com benzodiazepinas titulada de acordo com o efeito pode ser útil (81).

Problemas com o manejo cirúrgico ou peri-operatório da colocação da bomba podem levar a hematomas, hemorragias, edema, infecção no local da implantação, e perda de líquido cefalorraquidiano (pode ser detetado por edema ao redor do local da incisão), ocasionando cefaleias (2,10,20,80,81). Medidas padrão para reduzir a pressão local do líquido cefalorraquidiano, como manter o paciente deitado sem travesseiro, geralmente, são suficientes (81). Complicações infecciosas podem ocorrer nos dias seguintes ao procedimento cirúrgico ou após uma injeção de reabastecimento e o tratamento baseia-se em antibióticos intravenosos e na remoção da bomba (80,81). Marcas normais de infecção, como palidez ou rubor ao redor do local da incisão, devem ser observadas e monitorizadas de perto (81). Sinais como drenagem purulenta, devem ser tratados em caráter de emergência, pois infecções graves podem levar à meningite (81). As bactérias agressoras mais comuns são *Staphylococcus aureus* ou *S. epidermidis* (10,81). O edema excessivo pode ser um sinal de seroma em desenvolvimento, que pode exigir drenagem percutânea (10,81).

Em adição, esta terapia não erradica completamente os efeitos adversos do baclofeno e por isso pode ser limitada por náuseas, vômitos, tonturas, obstipação, hipotonia muscular e retenção urinária (12,33,40,44,80,81). Uma dose de bólus muito alta pode resultar em progressão rostral da hipotonia, seguida de toxicidade do tronco cerebral, com conseqüente depressão respiratória, hipotensão, bradicardia e coma (81). Assim, a infusão contínua geralmente tem um perfil mais seguro do que a infusão em bólus (81).

### **Tratamento local**

Como a espasticidade na maioria dos pacientes com AVC, ou outras lesões supraespinhais, é um fenômeno variável no tempo e aparentemente apenas em determinados grupos musculares, a aplicação de técnicas de tratamento focal e “reversíveis” parecem ser a primeira opção preferível (65). A quimiodenervação e procedimentos neurolíticos com álcool ou fenol podem ser utilizados como tratamento da espasticidade focal, já que tem a vantagem de limitar os seus efeitos no nervo ou músculo injetado, minimizando os efeitos colaterais sistêmicos (23,27,38,44,45,48,54,57,65). No entanto, atualmente, são usados clinicamente na população com lesão da medula espinhal para controlar a espasticidade dos membros, mas ainda não foram cuidadosamente estudados para esse efeito (38). O denominador comum da terapia focal é o bloqueio dos músculos agonistas, o que melhora o alongamento e aumenta o comprimento de repouso, enquanto os músculos antagonistas continuam a atividade e se fortalecem, com o objetivo de restaurar o equilíbrio entre eles (71).

## **Toxina botulínica**

As toxinas botulínicas tipo A e B são produzidas pela bactéria *Clostridium botulinum* e cada sorotipo consiste num polipéptido com uma cadeia leve e pesada ligadas por uma ligação dissulfeto e de massa molecular aproximadamente 150 kDa (2,19,20,30,52,54,56,62,63,66,71,82). A cadeia pesada liga-se a um recetor (proteína da vesícula sináptica 2, SV2) no terminal colinérgico pré-sináptico no neurónio motor e, por endocitose, o polipéptido é internalizado no citoplasma (19,25,38,66,71,82). Para obter a máxima atividade biológica, a ligação dissulfeto entre as cadeias é clivada por proteases, no interior da célula nervosa, e são formadas uma cadeia pesada de 100 kDa e uma cadeia leve de 50 kDa (30,66,71,82). A cadeia leve, dependente de zinco, é libertada no citosol através da membrana da vesícula endocítica e cliva seletivamente as “soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment proteins receptors” (SNARE’s), que são essenciais para a fusão da vesícula de acetilcolina com a membrana pré-sináptica e, conseqüentemente, para a sua libertação para o meio extracelular (19,30–32,38,63,66,71,82). Cada sorotipo da toxina tem como alvo uma ou mais proteínas de ligação ao fator solúvel sensível a N-etilmaleimida e, portanto, tem duração de efeito e potência diferentes (30,38,71). A toxina botulínica tipo A cliva a proteína associada a sinaptossoma de 25 kDa (SNAP-25), enquanto a toxina botulínica tipo B cliva a sinaptobrevina (19,29,30,63,66). O resultado final é a falha da transmissão neuromuscular de acetilcolina pelas terminações pré-sinápticas, apesar da síntese e armazenamento estarem preservados e de uma condução da estimulação elétrica normal (2,10,12,18–20,25,29–31,34,38,41,45,52,54,56,58,61–63,66,71,74,76,82,92–94). Assim, através do bloqueio seletivo da libertação de acetilcolina a nível da junção neuromuscular, a toxina reduz a ativação excessiva e as contrações dos músculos espásticos causadas pelo pool de neurónios motores  $\alpha$  hiperexcitados e produz relaxamento e enfraquecimento muscular (2,10,12,18–20,25,26,30–32,34,38,41,45,52,54,56,58,61–63,65,66,71,74,76,82,92–94).

Embora existam sete subtipos de toxina botulínica, apenas os sorotipos A e B têm utilidade clínica e estão amplamente disponíveis no mercado (2,30,32,38,45,71,82). Foram aprovadas pela FDA e por agências reguladoras europeias apenas as formulações correspondentes ao tipo A, para o tratamento da espasticidade focal: a onabotulinumtoxinA (*Botox*®), a abobotulinumtoxinA (*Dysport*®) e a incobotulinumtoxinA (*Xeomin*®) (26,29,30,45,51,76,82). A onabotulinumtoxinA e a abobotulinumtoxinA são constituídas pela neurotoxina de 150 kDa e proteínas acessórias não tóxicas, enquanto a incobotulinumtoxinA contém apenas o polipéptido (29,30,51). Assim, esta última pode possivelmente demonstrar menor imunogenicidade, já que as proteínas não tóxicas são mais propensas de induzir uma resposta do hospedeiro do que a própria neurotoxina (51).

Com base em estudos eletrofisiológicos, a toxina botulínica tipo A tem uma duração de ação e uma margem de segurança superiores, relativamente à toxina botulínica tipo B (71).

A toxina botulínica A é injetada diretamente nos músculos-alvos, responsáveis pelo quadro de espasticidade, e espalha-se aproximadamente 30 mm pelos músculos e fáscias, resultando em denervação química (18,20,25,26,30,31,34,38,45,55,82,93). A toxina atravessa cerca de quatro a cinco sarcómeros para chegar à junção neuromuscular, onde pode ser vista após cerca de 12h (31). A quimiodenervação pode proporcionar alívio temporário, reversível e previsível em músculos espásticos selecionados (9,20,27,29,34,58,93). O efeito clínico é iniciado progressivamente em 2-3 dias, com efeito máximo observado em 3 semanas, e permanece efetiva por três a quatro meses (2,9,10,18,19,25,26,30,31,33,34,38,41,44,52,54-56,58,61,64-66,71,82,94). Esta

reversibilidade é devida ao brotamento colateral do axónio, que se regenera e emite prolongamentos que inervam a fibra muscular e formam uma nova junção neuromuscular, sendo que estes brotos são capazes de provocar contrações em cerca de 28 dias (10,18,19,26,38,44,66,71,82). Posteriormente, a atividade vesicular é restaurada no terminal original, os brotos regridem gradualmente e a junção neuromuscular recupera a sua funcionalidade original (19,66,71). O retorno da função sináptica é evidente em cerca de 91 dias (71). A duração do efeito depende, portanto, de quanto tempo leva o complexo SNARE a voltar a ser funcional, o que pode depender de: tipo de toxina (o tipo A tem duração mais longa), dosagem (quanto maior a dose, maior a duração), volume de diluição, modo de administração, escolha do músculo e tipo de terminal nervoso (41,45,65,66,71).

A reversibilidade da terapia com toxina botulínica pode ser especialmente útil em pacientes que sofreram um AVC (45). Nas semanas e meses após o insulto, alguns pacientes podem recuperar a função, especialmente quando a fisioterapia é usada, e, por isso, a terapia anti-espástica de longo prazo nem sempre é necessária (45). Assim, o tratamento com toxina botulínica pode ser altamente adaptado a grupos musculares específicos e as doses podem ser ajustadas de acordo com a função muscular (45).

A precisão da injeção é fundamental para a eficácia e segurança desta terapia e, para isso, vários métodos podem auxiliar a colocação correta da agulha no músculo alvo (92). Como a toxina botulínica tipo A tem alto tropismo para a junção neuromuscular, o direcionamento ideal baseado no conhecimento anatómico da maior densidade da placa motora pode produzir melhores resultados, assim como menores doses da toxina podem ser necessárias para produzir o mesmo efeito clínico (31,44,71,92). Lapatki et al. encontraram uma redução de 46% na eficácia quando a neurotoxina foi injetada a mais de 1 cm das placas motoras no musculo extensor curto dos dedos de indivíduos saudáveis (92). Por outro lado, para os músculos superficiais, Childers et al. não relataram diferença na redução do tônus muscular ao injetar diretamente no ventre muscular ou próximo à junção neuromuscular (64).

Na prática, várias técnicas de localização da injeção de toxina botulínica têm sido propostas para aumentar a precisão e identificar o(s) músculo(s) alvo e evitar a injeção de outras estruturas (vasos, nervos ou órgãos): marcos anatômicos, eletromiografia, estimulação elétrica muscular ou técnicas de imagem (por exemplo, tomografia computadorizada) (20,27,32,44,48,71,92). O mais simples e mais utilizado é o “Manual Needle Placement” (MNP) que se baseia na palpação e identificação dos músculos por meio de referências anatômicas, embora seja considerado como a causa de maior número de efeitos adversos e de falta de resposta devido à má técnica (34,92). Embora alguns músculos tenham placas motoras bem definidas, outros músculos podem exigir uma distribuição mais uniforme da injeção pelo músculo ou diluições mais altas (44). Existem diretrizes disponíveis com as localizações mais apropriadas da injeção (próximo às placas motoras), mas são necessários uma técnica metódica e um extenso conhecimento da anatomia de superfície e tridimensional, assim como da anatomia funcional do músculo e da relação complexa entre os grupos musculares (31,32,92). Numa revisão sistemática foi demonstrado que a taxa de colocação correta da agulha era baixa quando os pontos de referência anatômicos foram usados para localizar os músculos, mesmo que as injeções fossem realizadas por clínicos experientes (92). Adicionalmente, fortes evidências foram fornecidas por 7 estudos de que o uso de orientação instrumentada aumenta a eficácia da toxina botulínica tipo A para o tratamento da espasticidade em comparação com MPN (92). Ainda um estudo descobriu que apenas 37% das tentativas de colocação de agulha atingiram fascículos musculares específicos, sugerindo que outras ferramentas de orientação podem ser necessárias para a localização de junções, particularmente para músculos pequenos ou profundos (44). Esses resultados apoiam o uso de técnicas de orientação instrumentadas para a injeção da neurotoxina (92). Além disso, as diretrizes de 2009 e 2010 elaboradas pelo consenso europeu para o uso de toxina botulínica tipo A para o tratamento da espasticidade em adultos recomendam o uso de uma técnica instrumentada para guiar a injeção dos músculos profundos e difíceis de localizar usando apenas marcos anatômicos (92). Embora não sejam necessárias para músculos grandes, superficiais e facilmente visíveis, as técnicas de orientação são aconselháveis para músculos menores e profundos e demonstraram ser ferramentas importantes para garantir uma injeção precisa nos músculos-alvo (31,32,44,64). Além disso, alterações secundárias, como atrofia, podem obscurecer a identificação muscular e, portanto, a localização anatômica, por si só, pode ser insuficiente em pacientes com espasticidade severa (32). Na técnica de orientação eletromiográfica uma contração muscular visível a uma intensidade de estimulação mínima (<5 mA) indica a proximidade da placa motora e um bom local de injeção (32,64). A atividade eletromiográfica anormalmente alta é frequentemente usada para identificar locais com aumento da atividade muscular, associados à espasticidade, e o aumento da atividade

durante a ativação muscular voluntária pode identificar a função residual (32). Assim, a eletromiografia caracteriza a resposta dos músculos à ativação nervosa, fornece informações sobre a neurofisiologia subjacente e pode ser útil para determinar quais são os músculos que devem ser injetados, mas não existem provas para sugerir que esta técnica de orientação é mais eficaz que outras técnicas instrumentadas (41,92,95). A estimulação elétrica de baixa intensidade aumenta a precisão da injeção, garantindo a proximidade com a junção neuromuscular e exige doses mais baixas de toxina botulínica (20,92,93). As injeções só devem ser administradas quando uma forte contração muscular puder ser provocada em uma intensidade de estimulação  $<3\text{mA}$  (93). A estimulação muscular é particularmente útil nos músculos flexor profundo dos dedos e extensor comum dos dedos, que são organizados em fascículos musculares que suprem cada dedo (31). A colocação correta da agulha pode, portanto, permitir o bloqueio neuromuscular para cada fascículo e, assim, um resultado muito preciso (31). Observar os potenciais de ação muscular garante que a agulha esteja num músculo, mas nem sempre pode identificar corretamente qual músculo (31). Por isso, a sua combinação com a estimulação elétrica muscular permite uma avaliação mais precisa e dá ao clínico a confiança da localização real da agulha (31). O ultrassom fornece imagens visuais dos músculos, úteis para diferenciar as estruturas adjacentes, permitindo a observação precisa do tamanho do músculo e de alterações estruturais, como infiltração de gordura e involução fibrosa, que podem reduzir o efeito da toxina botulínica tipo A (31,32,92,96). Picelli et al. descobriram que os pacientes injetados com auxílio da estimulação elétrica e orientação por ultrassom melhoraram a MAS, o ângulo de Tardieu e a amplitude de movimento passiva, quando comparados com o grupo de colocação manual de agulha (44). Existem algumas evidências que sugerem que não há grande diferença entre o uso de estimulação elétrica e o ultrassom (34,44,92). Por outro lado, o uso da localização radiográfica dos músculos por tomografia computadorizada não é justificável do ponto de vista da segurança (devido ao risco da exposição repetida à radiação ionizante), já que as outras técnicas descritas têm alto grau de precisão (31,32).

As injeções intramusculares de toxina botulínica tipo A são eficazes na redução da hipertonía muscular e na melhoria da função e é o tratamento preferencial da espasticidade focal após AVC (9,10,20,26,27,29,31,35,41,44,52,54,56,58,61,64,66,74,76,82,93,95,96). No entanto, a sua ação parece ser independente do nível da lesão e, por isso, existem evidências do seu efeito em todas as condições espásticas agudas ou crônicas, incluindo lesão medular, traumatismo cranioencefálico, EM e neoplasias cerebrais (10,31,45,56,58,64,76,82). Demonstrou, em vários estudos, aumentar a amplitude de movimento e a capacidade do paciente mobilizar ativamente um membro, assim como melhorou a autonomia (autocuidado, marcha) e diminuiu a sobrecarga do cuidador, ao aumentar a função passiva (20,31,41,45,48,52,54,56,57,62,64–66).

A injeção de toxina botulínica nos seguintes músculos é, geralmente, recomendada para o tratamento da espasticidade dos membros superiores: peitoral e subescapular (espasticidade do ombro); bíceps braquial e braquiorradial (espasticidade do cotovelo); e flexor ulnar do carpo e flexor profundo e superficial dos dedos (espasticidade do punho e dos dedos) (50,55,56,93). Pode, portanto, ser usada para tratar posturas anormais do membro superior, como adução do ombro, cotovelo em flexão, polegar na palma da mão, punho em flexão ou punho cerrado, e melhorar a sua função (27,45,95). Num estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, Brashear et al. demonstraram que uma única sessão, aplicada nos músculos da mão e do antebraço, reduziu a espasticidade do punho e dos dedos e que a duração dos efeitos benéficos aumentou com tratamentos repetidos (27). Da mesma forma, as deformidades dos membros inferiores, como joelho em flexão, quadril aduzido e pé equinovaro, podem ser tratadas com sucesso e capacitar a marcha e a postura em pé (27,45,56,64,95). Administra-se a injeção no músculo iliopsoas e reto femoral no paciente com flexão excessiva do quadril, ou nas quatro cabeças do quadríceps, no joelho rígido, ou no extensor longo do hálux, para o hálux hiperestendido, ou nos flexores tibial posterior e longo dos dedos, gastrocnémio e sóleo, para a deformidade equinovaro (55). Para além do tratamento focal, pode ainda haver benefícios mais generalizados (27). Por exemplo, o tratamento localizado, e bem-sucedido do pé equinovaro pode resultar na redução das posturas compensatórias da cabeça, tronco e membros superiores que se desenvolveram durante a caminhada, devido à melhoria da posição do pé e da carga durante a marcha (27).

Adicionalmente, o tratamento com a toxina botulínica tipo A é adequado para a redução da dor, através da inibição da sensibilização periférica e central (via axonal retrógrada), do bloqueio da libertação de neuromoduladores (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e glutamato) das fibras C nociceptivas e das fibras Ab levemente mielinizadas e da desativação dos canais de sódio (20,27,34,35,41,45,50,51,56,62,64,66,71,82). Portanto, pode permitir que os pacientes reduzam ou interrompam os seus medicamentos para alívio da dor e também melhorar a função ativa e passiva, a independência nas AVD's, a qualidade do sono, a qualidade de vida e a saúde mental (51). É interessante notar que o alívio da dor muitas vezes ocorre antes da diminuição das contrações musculares (50). A dor após AVC é complexa e heterogénea e os pacientes podem sofrer tanto de dor neuropática como nociceptiva (51). Evidências sugerem que a toxina botulínica tipo A é eficaz em ambos os tipos de dor (51).

Antes de utilizar a toxina botulínica tipo A no tratamento clínico da espasticidade, o médico deve ter conhecimento sobre o diagnóstico e tratamento médico da condição que produz a espasticidade (44). As decisões de tratamento devem ser baseadas na avaliação individual, incluindo cronicidade, gravidade e distribuição da espasticidade e fraqueza, presença e

gravidade de comorbidades, como contraturas, disponibilidade de apoio e objetivos de tratamento (20,45). Após a confirmação dos objetivos definidos e discussão dos riscos e benefícios da medicação, o paciente está preparado para o procedimento (19,66,71). Para otimizar a probabilidade de sucesso é fundamental a seleção do candidato apropriado, com maior hipótese de resposta à intervenção, assim como dos músculos-chave para reduzir a espasticidade (19,23,27,71). É importante identificar e excluir populações que possam ter hipersensibilidade à neurotoxina, incluindo distúrbios da junção neuromuscular e distúrbios das células do corno anterior, antes da injeção (44). Não deve ser injetada sobre uma infecção local ou sistêmica e não é recomendada em pacientes com hemorragia ativa ou terapia anticoagulante (2,66). Além disso, não deve ser administrada em simultâneo com agentes anticolinérgicos, agentes de bloqueio neuromuscular ou aminoglicosídeos (56,66). A gravidez também é uma contraindicação listada, mas não houve relatos de eventos adversos resultantes da toxina botulínica terapêutica durante a gravidez (56). Adicionalmente, como os sorotipos botulínicos podem diferir, pode ser prudente ler o rótulo da embalagem antes do uso e estar familiarizado com as técnicas de armazenamento adequadas, planejar a dosagem e conhecer as técnicas de reconstituição (44).

Em geral, a quimiodenervação é o tratamento de escolha do paciente com espasticidade focal, uma vez que, devido às limitações da dose total administrável por sessão, há restrições quanto ao número de músculos que podem ser injetados e, por isso, o candidato ideal é aquele que possui um número limitado de músculos que necessitam de tratamento e tem um controle motor seletivo preservado (2,9,12,18–20,23,27,29,32,34,35,41,52,58,60,63,66,71,76,94). Se mais de quatro grandes grupos musculares precisarem de intervenção, o paciente geralmente será mais bem atendido com uma abordagem direcionada à espasticidade generalizada, para não dividir excessivamente a dose de toxina disponível (19,71). Mesmo nesse cenário, fica claro que a toxina botulínica é útil em conjunto com modalidades que atendem às necessidades generalizadas (71). Além disso, os grupos musculares com contratura dinâmica (reduzível) respondem melhor à terapêutica, assim como os músculos pequenos/médios (19,41).

Alternativamente, os músculos espásticos podem ter capacidade voluntária, que o clínico gostaria de preservar e, portanto, a titulação do efeito paralítico da toxina torna-se um fator muito mais crítico na sua administração, pois pode não preservar a função (55). Ao avaliar os possíveis benefícios de doses mais altas, deve-se considerar que, apesar da redução observada do tônus muscular, há evidências limitadas de que doses mais altas nos membros inferiores estão relacionadas a uma melhora funcional significativa (29,96). De fato, reconhece-se que na espasticidade severa, uma melhoria significativa no desempenho ativo pode ser difícil de obter com este tratamento (29,96).

Uma limitação significativa para o uso efetivo da toxina botulínica são as contraturas fixas, que se desenvolvem ao longo do tempo em pacientes com espasticidade substancial e tornam a terapia com toxina botulínica ineficaz (71,74). Os pacientes com lesão no SNC atingem, por isso, maior benefício se forem tratados de forma precoce, antes que as contraturas se desenvolvam, de modo a também oferecer alguma prevenção de contraturas e a evitar ou retardar a cirurgia (19,26,34,44,45,56,62,63,71,74,95).

As doses de toxina botulínica também são ajustadas em função da gravidade da espasticidade, do padrão clínico, do tamanho, número, localização e grau de hipertonía dos músculos implicados, da presença de fraqueza muscular local, da idade, do peso e da resposta prévia do paciente e eventos adversos ao tratamento anterior com a toxina (30,63,66,71,96). Normalmente, a boa prática envolve o uso de um frasco de qualquer produto por antebraço, cotovelo ou ombro espásticos (93). As dosagens utilizadas em estudos clínicos têm variado, no entanto, as diretrizes atuais sugerem uma dose máxima de 600 unidades de onabotulinumtoxinA e incobotulinumtoxinA ou de 1500 unidades de abobotulinumtoxinA, por sessão, o que limita o número de músculos que podem ser injetados de cada vez (29,44,56,93,96). Alternativamente, Baricich et al. recentemente recomendaram a dosagem de até 600-800 U de onabotulinumtoxinA na espasticidade após AVC dos membros superiores e inferiores (44). Adicionalmente, um artigo de revisão de oito estudos selecionados sugere que doses mais altas de toxina botulínica tipo A são eficazes na redução da espasticidade dos membros superiores e inferiores, com efeitos adversos leves, após AVC (29,44). Tem sido demonstrado que doses mais altas levam a uma redução no número de sessões por ano para cada paciente e podem ter um possível impacto benéfico na saúde e nos custos (29). Acredita-se que os músculos de grande volume, provavelmente, devam ser injetados em vários pontos para garantir uma disseminação uniforme da toxina, o que permitirá um melhor efeito de enfraquecimento de todo o músculo em vez de somente uma pequena porção (31,64). Porém, a dor relacionada à injeção pode limitar o número de locais de injeção em cada músculo (64). Como cada formulação contém diferentes quantidades de neurotoxina, é obrigatório identificar um fator de conversão para diferentes preparações (29). No entanto, não há taxas de conversão validadas e os rótulos das autoridades regulatórias indicam que as unidades de cada produto são específicas e não devem ser convertidas (29,44,45).

O tratamento ideal com toxina botulínica está inserido numa abordagem multidisciplinar integrada que inclui programas de reabilitação, para restaurar a função e a independência (20,27,30,32,34,41,44,54,56,62,71). As estratégias combinadas podem diminuir a dose necessária, aumentar a duração de ação da neurotoxina, diminuir os efeitos colaterais e complicações e evitar custos adicionais em saúde (27,31,76). Os pacientes devem, então, ser encorajados a usar as suas extremidades o máximo possível para aumentar a eficácia da

injeção (64). Como o objetivo da quimiodenervação é reduzir a força produzida pelo músculo em contração, uma redução na tensão muscular pode levar a uma melhoria na amplitude de movimento passiva e ativa e tornar possível o alongamento muscular, durante o efeito da neurotoxina (30,31,55,64,71). Além disso, o enfraquecimento do músculo espástico permite o fortalecimento dos músculos antagonistas e, assim, é possível restaurar parte do equilíbrio entre os dois, para melhorar o controle seletivo do movimento (30–32,54,71). Assim, é fornecida uma janela de oportunidade para maximizar os ganhos a serem obtidos durante os programas de reabilitação (30–32,54,71). Para obter maior benefício, é essencial que as injeções de toxina botulínica sejam administradas em conjunto com a fisioterapia, com vista a melhorar a postura e o posicionamento, o alongamento dos músculos espásticos, o fortalecimento dos músculos antagonistas e a reabilitação motora (18,20,26,27,34,41,45,50,56,58,71,93–95). Existem evidências para apoiar programas de fortalecimento direcionados, incluindo exercícios de resistência progressiva e de atividade funcional graduada, para aumentar os resultados da injeção (32). Programas de reabilitação de alta intensidade (> 3 sessões semanais de 1 hora por 10 semanas) podem ajudar os pacientes a atingir mais objetivos nos membros superiores após injeções quando comparados com programas de cuidados usuais (<2 sessões semanais de 1 hora) (44). Em alternativa, o gesso, órteses ou talas seriados, através do alongamento tónico prolongado e da redução de anormalidades posturais, também podem aumentar a eficácia da neurotoxina (18,26,27,30–32,41,48,50,55,56,71,93). Os gessos noturnos são particularmente valiosos, pois não interferem nas AVD's (31). A expectativa é de um equilíbrio mais adequado das forças opostas e melhoria funcional (71). Os terapeutas são fundamentais no fornecimento de instruções sobre amplitude de movimento ativa e programas de fortalecimento para ajudar com a fraqueza subjacente (71).

Alternativamente a estimulação elétrica dos músculos tratados (nos três dias após a injeção, durante 30 minutos, cinco vezes ao dia), assim como a terapia por ondas de choque extracorpóreas podem otimizar o efeito da toxina botulínica (26,35,48,57,64,76,93). A estimulação elétrica de 2 canais no músculo injetado e no seu músculo antagonista, imediatamente após a injeção, aumenta a captação da neurotoxina, o que aumenta o seu efeito (64,76). A estimulação terminal do músculo antagonista previne o desenvolvimento da deformidade espástica pela estimulação direta e provoca um reflexo de alongamento no musculo injetado, promovendo ainda mais o nível de atividade da terminação nervosa (64,76). Baricich et al. investigaram o efeito da toxina em conjunto com a estimulação elétrica e constataram que apresentava melhores resultados, em comparação com o alongamento (76). Hesse et al. encontraram evidências de um efeito sinérgico da estimulação elétrica combinado com o tratamento com toxina botulínica tipo A (65,93). Dado que a dor é um sintoma comum para pacientes com espasticidade, a sua gestão

poderia beneficiar da ação combinada de toxina botulínica tipo A e ESWT, diminuindo a sua intensidade (35). Santamato et al. relataram que as injeções administradas em conjunto com EWST imediato foram mais eficazes na redução da espasticidade da extremidade superior, em comparação com a estimulação elétrica (76).

Para observar se os objetivos do tratamento foram ou não alcançados e a presença de efeitos adversos, e planejar o tratamento adicional, o paciente deve ser cuidadosamente reavaliado (29,31,58,71). É importante identificar os músculos que requerem injeção no início do tratamento e voltar a administrar três a quatro meses, se necessário, após o último tratamento (31). Em cada seguimento, os resultados relevantes devem ser registrados, assim como a data da injeção, os músculos injetados e as medidas de avaliação utilizadas, para avaliar se o paciente beneficiaria de injeções adicionais, qual o melhor período de tempo entre as administrações e quais os músculos que inibem mais a função motora (31,55,71). Como há um atraso de vários dias entre a injeção da toxina e o início da ação, um paciente pode precisar de várias sessões para otimizar a dose que parece ser necessária para o tratamento ideal (55). Se, após 3 meses da injeção anterior, há uma situação funcional melhor do que a anterior à injeção, mostra que a terapia tem sido eficaz e, portanto, podemos continuar com este tratamento (66). Tem sido demonstrado que, ao longo dos anos, a eficácia das injeções repetidas de toxina geralmente não é perdida (66). À medida que os pacientes recuperam, a terapia com toxina botulínica pode ser adaptada para áreas musculares muito específicas (45). No entanto, em caso de uma resposta inadequada, se ainda for considerado um candidato adequado e a contratura não for um problema, a escolha do músculo é apropriada e os objetivos permanecem os mesmos, e poderá proceder-se à injeção de uma dose mais elevada, com efeito limitado no tempo e com o custo de eventos adversos (35,71). Para excluir uma contratura e, portanto, um resultado negativo após a injeção, pode-se realizar um bloqueio probatório do nervo com 5 ml a 8 ml de bupivacaína 0,5% (64). No caso do nervo tibial, uma diminuição acentuada do tônus muscular e uma melhor amplitude do tornozelo, após a injeção do anestésico local, indicam boa resposta a terapia com toxina botulínica (64). Pelo contrário, a ausência de resposta confirma contratura, pelo que o tratamento terá pouco efeito (64). Quando a terapia é insuficiente para controlar a espasticidade e não contribui para aumentar a qualidade de vida e independência do paciente, pode ser útil adicionar outras opções terapêuticas (23). Na espasticidade grave e generalizada, que não pode ser controlada com fisioterapia e vários medicamentos orais, a injeção da toxina pode ser uma terapia complementar (27,34,35,66,71). Neste caso, objetivos, tais como relaxar os músculos envolvidos numa postura anormal que causa uma úlcera por pressão ou relaxar os adutores do quadril para permitir cateterizações urinárias, são mais realistas (66).

Para além de ser uma intervenção terapêutica, a toxina botulínica A injetada diretamente nos músculos espásticos pode ser usada para fins de diagnóstico e ajudar a prever o resultado de intervenções mais permanentes, como a cirurgia (26,30).

A terapia com toxina botulínica apresenta vantagens tais como: fundamentação da eficácia por estudos duplo-cegos, controlados por placebo; efeito reversível, em caso de resposta inadequada; dosagem fácil de titular; reduz a dor; aplicação localizada e ação seletiva nos músculos alvo, com melhor tolerabilidade e escassos efeitos adversos que, normalmente, acompanham os medicamentos orais; duração de efeito razoável; facilidade de integração com outros tratamentos; eficácia independentemente da etiologia; facilidade de uso em pacientes ambulatoriais (2,19,26,27,29,32,41,44,45,51,55,56,64,71,92). Estas vantagens refletem-se, por exemplo, no tratamento da espasticidade após AVC (27). Como o tratamento com a neurotoxina não produz efeitos adversos sistêmicos, não aumenta a probabilidade de quedas e tem efeitos benéficos nas posturas anormais dos membros inferiores (que podem promover quedas), ao contrário dos regimes de tratamento oral (27). Além disso, pode diminuir a necessidade de medicamentos sistêmicos, por exemplo, em pacientes com EM que, normalmente, apresentam uma variedade de sintomas que obrigam a adoção de um regime terapêutico complexo, com vários efeitos adversos (44).

No entanto, altos custos podem limitar a sua utilização (41,44,64). Porém, num estudo de comparação de custos, o tratamento com toxina botulínica tipo A e fisioterapia mostrou-se mais custo-efetivo do que o uso de baclofeno oral combinado com fisioterapia, pois a primeira combinação resultou em maior diminuição do tônus muscular focal (27,32).

Contudo, mesmo que a toxicidade sistémica seja um evento raro, esta é uma preocupação com a aplicação de doses aumentadas da neurotoxina (26,27,29,66). Adicionalmente, deve-se ressaltar que a disseminação distante, como resultado da difusão da toxina através das fáscias e da disseminação sistémica, pode levar a fraqueza generalizada, que também pode ocorrer com doses recomendadas, fadiga generalizada e síndrome *flu-like* (19,26,29,32,56,64,66,76). Em alternativa, existe possibilidade de difusão local e levar a fraqueza dos músculos próximos não injetados (20,25,29,30,39,48,52,56,57,64,66,71,76). O perfil molecular das várias preparações comerciais, assim como a dose, diluição, volume, técnica e número de injeções, local alvo, localização da injeção dentro do ventre muscular, profundidade da injeção, nível de hiperatividade muscular, e tratamento de reabilitação pós-injeção podem levar a características de difusão únicas e diferentes propensões para causar disseminação local ou sistémica (29,30,48,57,71,92,96). Dependendo da localização, a disseminação pode ser perigosa e os eventos adversos relatados incluem disartria, disfonia e comprometimento respiratório (52). Deve-se ter cuidado ao administrar nos membros superiores em pacientes com deglutição comprometida, uma vez que a disseminação para outros locais pode levar à disfagia (2,20,44,52,56). Adicionalmente, o efeito adverso mais

comum é a fraqueza excessiva dos músculos injetados (a força regressará gradualmente), que pode interferir na função do membro, se houver movimento voluntário residual (19,33,55,56,64,71). Também pode ocorrer lesão de estruturas adjacentes pela agulha e erupção cutânea (20,56). A dor no local da injeção e hematomas são possíveis consequências a curto prazo (19,30,39,44,52,56,66,71).

O desenvolvimento de imunorresistência à toxina, mediada por anticorpos neutralizantes, é suspeitada quando há perda de resposta ao tratamento e também pode ser um problema potencial no tratamento a longo prazo devido, maioritariamente, a intervalos menores entre injeções, injeções de reforço e dosagens mais altas (2,19,32,35,48,55–58,62,64,66,71,76). Por isso, a maioria dos médicos aplica doses inferiores às máximas recomendadas em cada sessão, o que pode limitar a eficácia em músculos severamente espásticos, e esperam pelo menos 12 semanas de intervalo entre cada injeção (19,32,48,55–57,64,66). Pacientes com anticorpos bloqueadores para a toxina botulínica A e refratários a tratamento adicional podem responder a outros sorotipos, como a toxina botulínica tipo B (44,48,57,66,71). A incobotulinumtoxinA teoricamente pode ter menor imunorresistência, uma vez que é livre de proteínas não tóxicas, embora nenhum estudo tenha confirmado isso (44,71). Uma meta-análise avaliando as taxas de conversão de anticorpos neutralizantes com toxina onabotulínica A descobriu que apenas um sujeito de 317 de indivíduos com espasticidade apresentou anticorpos positivos após o tratamento (44). Por isso, dada a taxa relativamente baixa de formação de anticorpos, os autores sugerem considerar outros fatores quando confrontados com um paciente com não responsividade, como problemas técnicos (44).

Assim, permanece incontestável que o uso da toxina botulínica requer um conhecimento detalhado das ações efeitos colaterais e contraindicações e absoluta familiaridade com as estruturas anatómicas da respetiva área corporal, usando técnicas de orientação (35,44,95).

### **Fenol e álcool**

O bloqueio dos nervos periféricos refere-se à aplicação de agentes neurolíticos, como fenol e álcool, para prejudicar, temporária ou permanentemente, a condução do nervo onde é aplicado e é uma das possibilidades no tratamento da espasticidade (2,9,18,20).

As concentrações de fenol variam entre 3% a 7%, enquanto que as do álcool variam entre 50% e 100%, para o tratamento da espasticidade (2,20,32,55,71).

O fenol, um derivado do benzeno, em concentrações aquosas de 5%, e o álcool desnaturam a membrana proteica dos nervos periféricos (12,38,45,48,52,55–57,65,71). Há perda de elementos celulares gordurosos, separação da bainha de mielina do axónio e edema axonal (18). A sua ação neurolítica na bainha de mielina ou na membrana celular dos axónios com os quais faz contato, reduz a transmissão nervosa ao longo do nervo, o que enfraquece o músculo inervado por ele e diminui a atividade do arco reflexo e, assim, reduz a espasticidade e permite melhoria na amplitude de movimento (2,10,12,27,38,45,48,52,55–

57,65,71). Os danos e os efeitos clínicos podem depender da técnica de injeção (por exemplo, perineural ou intraneural) e da concentração utilizada (18,65,71). Com concentrações abaixo de 1%, o fenol atua como anestésico local e não tem efeitos a longo prazo, enquanto que concentrações entre 1% e 7%, afeta todos tipos de tecidos neurais (71). Por outro lado, o álcool, a concentrações de 5% a 10%, diminui a condutância do potássio e do sódio e, assim, comporta-se como um anestésico local, mas, em concentrações mais altas, as proteínas são desnaturadas de forma inespecífica (71).

As injeções de fenol e álcool são administradas por via neural ao redor do tronco nervoso que inerva um músculo ou grupo de músculos ou intramuscularmente, no ponto motor do músculo alvo (9,12,27,45,48,55-57,71). A pele é preparada com álcool e um anestésico local pode ser injetado ou aplicado sobre a pele para eliminar os reflexos motores cutâneos que podem fazer com que o membro se mova quando a agulha de bloqueio for inserida posteriormente (55). Existem várias bibliografias que identificam os músculos e seus pontos motores, mas a localização anatômica não pode ser usada isoladamente, uma vez que a estimulação elétrica é requerida para auxiliar na localização do ponto motor (12,32,55). Uma agulha hipodérmica de calibre 25, revestida de Teflon é avançada em direção ao nervo motor (55). A profundidade de penetração e a orientação direcional da ponta da agulha requerem uma mão firme, conhecimento de anatomia e um bom assistente (55). A estimulação elétrica é ajustada observando se a contração muscular do músculo desejado ocorre (55). À medida que nos aproximamos do nervo motor, menos intensidade de corrente é necessária para produzir uma resposta contrátil (55). O nervo motor é injetado quando a corrente mínima produz uma contração visível ou palpável (55). Deve-se ainda tomar cuidado para não atingir vasos sanguíneos, através da aspiração, antes da injeção (55). Para isso, um assistente auxilia a administração da injeção, enquanto o médico mantém a agulha imóvel, ao contrário da injeção de toxina botulínica, que, geralmente, é realizada por um médico sem assistência (55). Quando o fenol é injetado por via percutânea, é extremamente provável que o bloqueio do nervo seja incompleto, o que é útil nas situações em que um músculo espástico também possui capacidade volitiva, uma vez que, nessas circunstâncias, é desejável reduzir a espasticidade e preservar a função do músculo (55).

Os músculos que podem ser injetados incluem flexores espásticos do antebraço, adutores do quadril e flexores plantares do pé para reduzir a deformidade em adução e em equino dos membros inferiores (12). Alternativamente, os locais mais comuns das injeções intra ou perineurais incluem nervo musculocutâneo (para a flexão do cotovelo), nervos mediano e ulnar (para espasticidade do punho e dedos), nervo obturador (para a deformidade em tesoura) e o nervo tibial posterior, na fossa poplíteia (para a deformidade em equinovaro) (18,52,55,71,93). Injeções perineurais bem-sucedidas foram descritas no tratamento do nervo obturador e no nervo musculocutâneo após AVC, e no nervo ciático para espasticidade

dos flexores do joelho (52,71). Kong et al. relataram melhorias significativas no tônus e na amplitude de movimento articular após a neurólise do nervo musculocutâneo com álcool, na extensão do cotovelo espástico, cujos os efeitos duraram até 6 meses (65). O efeito colateral mais comum relatado foi uma dor transitória no local da injeção (65). Além disso, Chua e Kong relataram melhora na espasticidade do tornozelo e pé após neurólise alcoólica do nervo tibial, com melhora na amplitude de movimento articular (71). A duração média do efeito foi cerca de 10,5 meses e as complicações foram descritas como transitórias e incluíram dor disestética (71).

O início do processo destrutivo com fenol pode começar a mostrar efeitos vários dias após a injeção, mas a característica anestésica local inicial permite que o clínico e o paciente vejam resultados parciais logo após a aplicação do bloqueio de fenol (18,55). O rápido efeito anestésico é devido ao seu efeito seletivo imediato de fibras nervosas finas e o seu efeito nas fibras sensoriais pode diminuir ainda mais o arco reflexo da espasticidade, devido à diminuição das entradas aferentes (18,32,55). O efeito neurolítico pode ser clinicamente evidente somente após 3 a 7 dias e a degeneração walleriana ocorre aproximadamente 2 semanas após a injeção (18). Ao contrário da toxina botulínica, se o alívio inadequado da dor for obtido após 2 semanas, pode indicar neurólise incompleta e requer repetição do procedimento para corrigir uma possível subdosagem (18,32,55,56). A fibrose subsequente, que ocorre após injeções repetidas, torna a regeneração do nervo mais difícil, mas não impossível (18,32,55). A regeneração ocorre enquanto o corpo celular estiver intacto, a uma taxa de 1-3 mm/dia (18). A arborização do nervo e a formação de neuroma também podem ocorrer no local da rutura do nervo e podem ser um foco de dor neuropática (18). O efeito máximo é atingido em 2 semanas, seguido de recuperação máxima em entre 6 semanas e 9 meses, devido à regeneração axonal, mas concentrações mais altas podem produzir lesões permanentes (2,10,12,18,26,45,48,52,55-57,65,71). A concentração de fenol, duração da exposição, método de administração e história de injeções anteriores afetam a eficácia (71). O álcool é prontamente solúvel nos tecidos do corpo e espalha-se muito rapidamente a partir do local da injeção e requer 12-24 h antes que os efeitos da injeção possam ser avaliados (18). Os bloqueios de álcool proporcionam uma duração mais curta do alívio da espasticidade, com duração de 1 a 6 semanas (12).

A escolha do diluente depende da extensão da neurólise desejada: em água existe maior dispersão, causando uma maior área de destruição do nervo, e a solução é mais potente; em glicerol, difunde-se lentamente, o que permite uma disseminação limitada (18).

Para efeitos mais longos, são usadas concentrações maiores, volumes maiores e distâncias maiores entre o local da injeção e a distância até a junção neuromuscular do músculo (55). O bloqueio nervoso por exposição aberta tem sido defendido para fornecer uma visualização direta do nervo e permitir uma administração mais controlada, minimizando os efeitos

colaterais, através da aplicação direta de fenol (71). Posteriormente, é neutralizado com álcool para reduzir o grau de dano (71).

O fenol mostrou-se eficaz em várias etiologias e a principal indicação para a neurólise química é a espasticidade debilitante ou dolorosa e pode ser alternativa para melhorar o equilíbrio, a postura, a marcha, a higiene e a reabilitação global (2,18,71). No entanto, é um tratamento eficaz para pacientes com espasticidade refratária a outras terapias e deve ser reservado para pacientes com perda completa de sensibilidade e/ou nenhum movimento funcional na parte inferior do corpo (2,18). Além disso, é mais vantajoso no período imediatamente após traumatismo craniano ou lesão da medula espinhal, quando o tônus muscular costuma ser mais grave (10).

Histologicamente, foi demonstrado que a neurólise química destrói axônios de forma não seletiva, provavelmente com uma distribuição irregular (56,65,71). Assim, as injeções podem levar a sintomas sensoriais, principalmente parestesias, devido à perda a longo prazo da entrada aferente, que, geralmente, são temporárias (várias semanas), mas podem se tornar permanentes e dolorosas (dor neuropática crônica) (2,52,56). Um bloqueio anestésico realizado pouco tempo antes da terapia parece prevenir o desenvolvimento dessa complicação (18). A gestão das parestesias podem requerer farmacoterapia com antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos ou anticonvulsivantes (18). A neurite tem uma incidência de 10% e é causada pela destruição parcial do nervo e posterior regeneração, pelo que só pode ocorrer se o corpo celular não for destruído (18). Clinicamente, esta lesão inflamatória manifesta-se como hiperestesia e disestesia que podem ser piores que a dor original (12,18,20,26,45,48,55,57,65,71,93). As parestesias e as disestesias, são incomuns, particularmente, em nervos com maior percentagem de fascículos motores e, por isso, não deve ser usado em nervos com conteúdo de fibras sensoriais muito alto (por exemplo, nervo mediano) (18,52,55,56,71). A paralisia motora prolongada ocorre com pouca frequência e, geralmente, é temporária (18,71). Além disso, os pacientes podem apresentar complicações sistêmicas, que se podem apresentar como náuseas, hipotensão secundária ao bloqueio simpático e reações tóxicas, distúrbios de ritmo e da frequência cardíaca e excitação e depressão do SNC (18,45,71). As complicações locais incluem irritação da pele e inflamação local e desconforto muscular que podem persistir por vários dias (2,12,71,93). A administração da injeção pode ser dolorosa (18,56,71). A necrose e descamação da pele também podem ocorrer e devem-se ao dano no suprimento vascular da pele, o que leva à isquemia (18). Há relatos de necrose muscular, de vasos sanguíneos e de outros tecidos moles, assim como de fibrose de tecidos moles (18,20,32,52,55,56,65,71). O edema periférico e a trombose venosa profunda, também podem surgir (32,71). Concentrações de fenol tão baixas quanto 2% podem levar à interrupção da microcirculação e pode resultar

em oclusão do vaso (71). Concentrações superiores a 45% de álcool são associadas a um processo inflamatório acentuado e necrose significativa (71).

Assim, para reduzir esses efeitos adversos, após o bloqueio, recomendamos que o gelo seja aplicado no local da injeção por 10 a 15 minutos a cada 2 horas e não mover a extremidade tratada durante 24 h (55,93).

As injeções são baratas e podem ser particularmente úteis em grandes músculos proximais, como adutores do quadril ou bíceps, nos quais as injeções de toxina botulínica não são viáveis devido à limitação da dose (18,32,48,52,56,57). Além disso, mais regiões espásticas podem ser tratadas de uma só vez (32). No caso de restrições orçamentárias ou ausência de resposta à neurotoxina, fenol a 5% pode ser uma alternativa à toxina botulínica, apesar do risco de inflamação local e disestesia (32,56,71,93). Em comparação com a toxina botulínica, na injeção de fenol ou álcool existe maior desconforto do paciente durante o procedimento e a técnica requer mais tempo e maior habilidade para ser executada (32). Devido à fácil titulação e administração, a toxina botulínica tipo A é mais seletiva e apresenta maior tolerância, com menos efeitos adversos, como parestesia e disestesia, quando comparada com agentes neurolíticos (20,32,41,56,65,71). Um estudo comparativo em pacientes com deformidade do pé resultante de AVC revelou que o fenol e a toxina botulínica tipo A foram eficazes na redução da espasticidade, mas a neurotoxina teve eficácia superior nas 2 a 4 semanas após a injeção e o fenol causou mais dor e parestesias (71). Assim, apesar do início de ação mais lento, do limite máximo de dose e dos custos superiores, a toxina botulínica tipo A reduziu a necessidade da terapia com fenol (32,56,71). No entanto, devido à limitação da dosagem da neurotoxina, o fenol pode ser usado em conjunto com a mesma como parte de um plano abrangente para tratar a espasticidade (71).

## **Tratamento cirúrgico**

A terapia cirúrgica da espasticidade é reservada para os casos graves nos quais a terapia não cirúrgica falhou, para complicações a longo prazo que causam alterações funcionais importantes (por exemplo, pé equinovaro irreduzível) ou quando o paciente requer injeções repetidas ao longo do tempo (12,20,34,52). Ao contrário das injeções locais, a cirurgia pode proporcionar uma melhora duradoura na postura e na função (52). Os principais objetivos da intervenção cirúrgica são melhorar a função, a capacidade de realizar autocuidado e a aparência e são cruciais para maximizar a melhora dos sintomas e evitar a criação de novos déficits ou exacerbar déficits preexistentes (12,52). O paciente e os cuidadores devem ter uma compreensão adequada dos objetivos e a discussão aberta sobre os mesmos com a equipa garante os melhores resultados (52). É importante ressaltar que o encaminhamento para a cirurgia não é uma falha no tratamento, mas sim uma terapia coadjuvante no manejo da espasticidade (52).

A história clínica, um exame físico cuidadoso e estudos de imagem revelam as causas para a limitação do movimento (30). Por exemplo, um cotovelo com limitação de movimento pode ser explicado com uma história de fratura ou luxação (30). Durante o exame físico, a amplitude de movimento disponível é medida com um goniômetro (30). Radiografias simples são rotineiramente usadas para avaliar a estrutura e o alinhamento da articulação (30). A tomografia computadorizada oferece a mais alta resolução direta do osso e a ressonância magnética é reservada para avaliação dos tecidos moles, como músculos (30). Os procedimentos cirúrgicos variam de acordo com a preferência do cirurgião, os objetivos da cirurgia, as restrições de estruturas neurovasculares ou da pele e a cognição/função do paciente (30,49). As técnicas podem interferir com o sistema nervoso (neurocirurgia) ou corrigir a deformidade musculoesquelética (cirurgia ortopédica) (23,26,27,58). As intervenções de neurocirurgia podem ser classificadas em procedimentos periféricos (rizotomia, neurectomia) ou centrais (cordotomia, procedimentos ablativos estereotáxicos) (12). Os procedimentos neurocirúrgicos para o tratamento da espasticidade são altamente especializados e, independente do mecanismo da síndrome, visam principalmente interromper o reflexo de estiramento para diminuir a excitação em vários locais ou aumentar a influência inibitória nos neurónios motores na medula espinhal (12,60). Podem ainda ser classificados em procedimentos ablativos, que envolvem a destruição ou lesão de estruturas anatómicas, e procedimentos de neuromodulação, que envolvem a implantação de sistemas para fornecer estimulação elétrica ou agente farmacológico (25).

## Conclusão

A espasticidade pode ter manifestações distintas e, por isso, pode afetar de diversas formas, diferentes aspetos da vida de cada paciente. Logo, não existe uma abordagem geral para pacientes com espasticidade e, por isso, é necessário individualizar a terapia consoante o doente e ter em conta os objetivos, expectativas e necessidades de cada um. Para isso, uma avaliação detalhada e holística, que tem em conta os componentes psicossociais, clínicos e neurofisiológicos, é necessária.

Uma vez que o mecanismo exato por detrás da espasticidade ainda não foi descoberto, mais estudos que se foquem na fisiopatologia da espasticidade devem ser realizados. Desta forma, poderá ser possível eleger o tratamento ideal que consiga responder às necessidades do doente ao atuar exatamente na origem do problema.

Antes de qualquer intervenção, a educação de cada paciente sobre os possíveis fatores que agravem os seus sintomas e como evitá-los, é o primeiro passo do algoritmo terapêutico. Os métodos não farmacológicos são a base do tratamento e existem várias opções, instrumentadas ou não, que podem ser usadas isoladamente ou em combinação, porém ainda não existe consenso sobre qual a técnica mais eficaz. Portanto, temos de perceber qual a terapia mais eficaz para cada paciente e ter em conta a sua preferência.

Se estas medidas não forem suficientes, é necessário adicionar fármacos. Caso a espasticidade se manifeste de forma mais generalizada, devemos optar pela terapia sistémica. No entanto, os fármacos orais são pouco seletivos e possuem efeitos adversos sistémicos marcados, como fraqueza generalizada e a nível do SNC, que limitam a dose e os seus efeitos terapêuticos. De facto, vários pacientes não conseguem controlar a sua doença com estes medicamentos. Entre eles destacam-se, o baclofeno, a tizanidina, o dantroleno e o diazepam, que são aprovados pela FDA. Pode-se, ainda, adicionar a clonidina ou a gabapentina ao tratamento se este for ineficaz ou então delinear um esquema multifarmacológico que permita diminuir as doses de cada fármaco e, ao mesmo tempo, aumentar os efeitos anti-espásticos. É importante avaliar a relação risco-benefício destes fármacos e eleger aquele ao qual o paciente se adapta melhor.

O nabiximol é um composto que é usado quando a espasticidade é resistente à terapia oral tradicional, principalmente em doentes com EM, e parece promissor para contornar as adversidades desses fármacos, uma vez que o seu perfil de segurança e tolerabilidade se tem mantido estável desde a sua primeira aprovação na UE e tem mostrado resultados satisfatórios. Deste modo, seria importante a realização de mais estudos para ter a confirmação da sua utilidade como primeira-linha.

O baclofeno intratecal também consegue diminuir a ocorrência dos efeitos adversos da via oral, ao ser administrado diretamente no seu local de ação, no entanto, é uma técnica mais

invasiva e é reservada para casos onde a espasticidade é altamente resistente a outros tratamentos.

Por outro lado, se a espasticidade for mais focal existem opções de tratamento locais que não tem a desvantagem de ter efeitos sistémicos já que atuam diretamente no local onde são administradas. A terapia que mais se destaca é a injeção com toxina botulínica tipo A, aprovada pela FDA, uma vez que apresenta um perfil de segurança superior.

As terapias locais e sistémicas podem ainda serem utilizadas em conjunto para controlar melhor os sintomas e diminuir os efeitos secundários de cada uma, ao ser necessária uma menor dose, porém mais estudos são necessários para confirmar a sua eficácia. Em último caso, pode-se recorrer à terapia cirúrgica.

Assim, uma abordagem multidisciplinar, que compreende indivíduos de diferentes formações profissionais e áreas de especialização, é muito importante, de forma a que possamos intervir no máximo de aspetos negativos possíveis nestes pacientes complexos. Uma equipa multidisciplinar possibilita, portanto, uma avaliação mais completa, a criação de soluções mais eficazes e uma melhor compreensão do problema em questão, já que os seus membros trazem perspetivas, metodologias e abordagens diferentes.

## Bibliografia

1. Spasticity | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [citado 2022 Mai 18]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/spasticity>
2. Chang E, Ghosh N, Yanni D, Lee S, Alexandru D, Mozaffar T. A review of spasticity treatments: Pharmacological and interventional approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2013;25(1–2):11–22.
3. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L, et al. Pathophysiology of spasticity: Implications for neurorehabilitation. Vol. 2014, *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
4. Mukherjee A, Chakravarty A. Spasticity mechanisms - for the clinician. *Front Neurol*. 2010 Jul 1;MAR.
5. Sheean G. The pathophysiology of spasticity.
6. 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 1;27(3):445–53.
7. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Semin Neurol*. 2016 Feb 1;36(1):64–72.
8. Gold R. Multiple sclerosis spasticity epidemiology-key publications. Vol. 13, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013. p. 45–6.
9. Sáinz Pelayo MP, Albu S, Murillo N, Benito Penalva J. Espasticidad en la patología neurológica. Actualización sobre mecanismos fisiopatológicos, avances en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2020;70(12):453.
10. Mullarkey T. Considerations in the treatment of spasticity with intrathecal baclofen. Em: *American Journal of Health-System Pharmacy*. American Society of Health-Systems Pharmacy; 2009.
11. Bensmail D, Vermersch P. Epidemiology and clinical assessment of spasticity in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(SUPPL.3).
12. Smyth MD, Peacock WJ. INVITED REVIEW THE SURGICAL TREATMENT OF SPASTICITY. Vol. 23, *Muscle Nerve*. 2000.
13. Dietz V, Sinkjaer T. Spasticity. Em: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2012. p. 197–211.
14. Kheder A, Nair KPS. Spasticity: Pathophysiology, evaluation and management. Vol. 12, *Practical Neurology*. 2012. p. 289–98.
15. Mori F, Koch G, Foti C, Bernardi G, Centonze D. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of spasticity. Vol. 175, *Progress in Brain Research*. 2009. p. 429–39.
16. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity - From a basic science point of view. Em: *Acta Physiologica*. 2007. p. 171–80.

17. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. Vol. 80, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
18. Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity - Pathogenesis, prevention and treatment strategies. Vol. 7, *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2013. p. 453–60.
19. Aguilar-Barberá M, Bori-Fortuny I, García-Aymerich V, García-Ruiz Espiga PJ, Garreta-Figuera R, Herrera-Galante A, et al. Guía terapéutica de la espasticidad del adulto con toxina botulínica.
20. Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, Bruno MA, Laureys S, Gosseries O. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. Vol. 27, *Brain Injury*. 2013. p. 1093–105.
21. Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. Vol. 19, *European Journal of Neurology*. 2012. p. 21–7.
22. Korzhova J, Sinitsyn D, Chervyakov A, Poydasheva A, Zakharova M, Suponeva N, et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Feb;54(1).
23. Naro A, Leo A, Russo M, Casella C, Buda A, Crespantini A, et al. Breakthroughs in the spasticity management: Are non-pharmacological treatments the future? Vol. 39, *Journal of Clinical Neuroscience*. Churchill Livingstone; 2017. p. 16–27.
24. AVVANTAGGIATO C, CASALE R, CINONE N, FACCIORUSSO S, TURITTO A, STUPPIELLO L, et al. Localized muscle vibration in the treatment of motor impairment and spasticity in post-stroke patients: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Feb;57(1).
25. Burchiel KJ, Hsu FPK. Pain and Spasticity After Spinal Cord Injury Mechanisms and Treatment. Vol. 26, Number 24S.
26. Bhakta BB. Management of spasticity in stroke [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/56/2/476/303366>
27. Esquenazi A. Improvements in healthcare and cost benefits associated with botulinum toxin treatment of spasticity and muscle overactivity.
28. Riva N, Mora G, Sorarù G, Lunetta C, Ferraro OE, Falzone YM, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Feb 1;18(2):155–64.
29. Baricich A, Picelli A, Santamato A, Carda S, de Sire A, Smania N, et al. Safety Profile of High-Dose Botulinum Toxin Type A in Post-Stroke Spasticity Treatment. Vol. 38, *Clinical Drug Investigation*. Springer International Publishing; 2018. p. 991–1000.
30. Barus D, Kozin SH. The Evaluation and Treatment of Elbow Dysfunction Secondary to Spasticity and Paralysis. *Journal of Hand Therapy*. 2006 Abr;19(2):192–205.
31. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2008 Abr;115(4):607–16.
32. Elovic EP, Esquenazi A, Alter KE, Lin JL, Alfaro A, Kaelin DL. Chemodenervation and Nerve Blocks in the Diagnosis and Management of Spasticity and Muscle Overactivity. Vol. 1, PM and R. 2009. p. 842–51.

33. Veiros I, Martins L, Martins F. O BACLOFENO INTRATECAL NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE Recebido para publicação: 12 de Setembro de 2005.
34. Ferrer Pastor M, Iñigo Huarte V, Juste Díaz J, Goiri Noguera D, Sogues Colom A, Cerezo Durá M. Systematic review of the treatment of spasticity in acquired adult brain damage. Vol. 54, *Rehabilitacion*. Ediciones Doyma, S.L.; 2020. p. 51–62.
35. Mihai EE, Popescu MN, Iliescu AN, Berteanu M. A systematic review on extracorporeal shock wave therapy and botulinum toxin for spasticity treatment: a comparison on efficacy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022 Ago 1;58(4):565–74.
36. Park SW, Yi SH, Lee JA, Hwang PW, Yoo HC, Kang KS. Acupuncture for the treatment of spasticity after stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2014 Set 1;20(9):672–82.
37. Cardoso E, Rodrigues B, Lucena R, Oliveira IR de, Pedreira G, Melo A. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Mar;63(1):30–3.
38. Lui J, Sarai M, Mills PB. Chemodenervation for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: A systematic review. Vol. 53, *Spinal Cord*. Nature Publishing Group; 2015. p. 252–64.
39. Sivaramakrishnan A, Solomon JM, Manikandan N. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and functional electrical stimulation (FES) for spasticity in spinal cord injury - A pilot randomized cross-over trial. *Journal of Spinal Cord Medicine*. 2018 Jul 4;41(4):397–406.
40. Jacobs NW, Maas EM, Brusse-Keizer M, Rietman HJS. Effectiveness and safety of cervical catheter tip placement in intrathecal baclofen treatment of spasticity: A systematic review. Vol. 53, *Journal of Rehabilitation Medicine*. Foundation for Rehabilitation Information; 2021.
41. Teasell R, Foley N, Pereira S, Sequeira K, Miller T. Evidence to practice: Botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. Vol. 19, *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2012. p. 115–21.
42. Dones I. Intrathecal baclofen for the treatment of spasticity. Vol. 97, *Acta Neurochir Suppl*. Springer-Verlag; 2007.
43. Cha Y, Arami A. Quantitative modeling of spasticity for clinical assessment, treatment and rehabilitation. *Sensors (Switzerland)*. 2020 Set 2;20(18):1–22.
44. Kaku M, Simpson DM. spotlight-on-botulinum-toxin-and-its-potential-in-the-treatm I Enhanced Reader Spotlight on botulinum toxin and its potential in the treatment of stroke-related spasticity [Internet]. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1147fDDDT.580804>
45. O'Brien CF. Treatment of Spasticity With Botulinum Toxin. 2002.
46. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, Carreón-Guarnizo E. Spasticity in multiple sclerosis and role of glatiramer acetate treatment. *Brain Behav*. 2015 Set 1;5(9).
47. Dymarek R, Ptaszkowski K, Ptaszkowska L, Kowal M, Sopol M, Taradaj J, et al. Shockwaves as a treatment modality for spasticity reduction and recovery improvement in post-stroke adults – current evidence and qualitative systematic review. *Clin Interv Aging*. 2020;15:9–28.

48. Simpson DM. TREATMENT OF SPASTICITY WITH BOTULINUM TOXIN. Vol. 23, Muscle Nerve. 2000.
49. Petuchowski J, Kieras K, Stein K. Rehabilitation Strategies Following Surgical Treatment of Upper Extremity Spasticity. Vol. 34, Hand Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 567–82.
50. Smania N, Picelli A, Munari D, Geroi C, Ianes P, Waldner A, et al. Rehabilitation procedures in the management of spasticity. Eur J Phys Rehabil Med. 2010 Set;46(3):423–38.
51. Wissel J, Camões-Barbosa A, Comes G, Althaus M, Scheschonka A, Simpson DM. Pain reduction in adults with limb spasticity following treatment with incobotulinumtoxina: A pooled analysis. Toxins (Basel). 2021 Dez 1;13(12).
52. Black L, Gaebler-Spira D. Nonsurgical Treatment Options for Upper Limb Spasticity. Vol. 34, Hand Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 455–64.
53. Sartori A, Dinoto A, Stragapede L, Mazzon G, Morelli ME, Pasquin F, et al. Nabiximols and botulinum toxin injections for patients with multiple sclerosis: efficacy on spasticity and spasms in a single-centre experience. Neurological Sciences. 2021 Dez 1;42(12):5037–43.
54. Demetrios M, Khan F, Turner-Stokes L, Brand C, Mcsweeney S. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
55. Esquenazi A, Mayer NH. Instrumented assessment of muscle overactivity and spasticity with dynamic polyelectromyographic and motion analysis for treatment planning. Em: American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. 2004.
56. Sheean G. Botulinum Toxin Treatment of Adult Spasticity A Benefit-Risk Assessment. Vol. 29, Drug Safety. 2006.
57. Simpson DM. TREATMENT OF SPASTICITY WITH BOTULINUM TOXIN. Vol. 23, Muscle Nerve. 2000.
58. Rekan T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. Acta Neurol Scand. 2010 Jul;122:62–6.
59. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. Neurology. 2013 Jan 15;80(Issue 3, Supplement 2):S13–9.
60. Yong LY, Wong CHL, Gaston M, Lam WL. The Role of Selective Peripheral Neurectomy in the Treatment of Upper Limb Spasticity. Vol. 23, The journal of hand surgery Asian-Pacific volume. 2018. p. 181–91.
61. Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, Elovic E, Segal KR, Simpson DM, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. Vol. 67, Toxicon. Elsevier Ltd; 2013. p. 115–28.
62. Dawson DM. INVITED COMMENTARY Evidence Basis for Treatment of Spasticity. Curr Neurol Neurosci Rep. 2001;1:501–6.
63. Lopez de Munain L, Juan-Garcia FJ, Duarte E, Martin-Mourelle R, Rodriguez S, Moraleda-Perez S. [Early pharmacologic treatment with botulinum toxin A in post-

- stroke spasticity: consensus evidence-based recommendations]. *Rev Neurol*. 2016 Out 16;63(8):363–9.
64. Hesse S, Brandl-Hesse B, Bardeleben A, Werner C, Funk M. Botulinum Toxin A Treatment of Adult Upper and Lower Limb Spasticity.
  65. van Kuijk AA, Geurts ACH, Bevaart BJW, van Limbeek J, Nijmegen M. TREATMENT OF UPPER EXTREMITY SPASTICITY IN STROKE PATIENTS BY FOCAL NEURONAL OR NEUROMUSCULAR BLOCKADE: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE.
  66. Palazón-García R, Benavente-Valdepeñas AM. Botulinum Toxin: From Poison to Possible Treatment for Spasticity in Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 Mai 5;22(9):4886.
  67. Hugos CL, Cameron MH. Assessment and Measurement of Spasticity in MS: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Out 30;19(10):79.
  68. Haas J. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis spasticity: An update. *Em: Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011. p. 3–8.
  69. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010 Jun;16(6):707–14.
  70. Andringa A, van de Port I, van Wegen E, Ket J, Meskers C, Kwakkel G. Effectiveness of Botulinum Toxin Treatment for Upper Limb Spasticity Poststroke Over Different ICF Domains: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 100, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. W.B. Saunders; 2019. p. 1703–25.
  71. Tilton AH. Injectable Neuromuscular Blockade in the Treatment of Spasticity and Movement Disorders. *J Child Neurol*. 2003 Jan 15;18(1\_suppl):S50–66.
  72. Carod-Artal FJ, Adjamian P, Silvan CV, Rand Bagul M, Gasperini C, Bagul M. A systematic review of European regional and national guidelines: a focus on the recommended use of nabiximols in the management of spasticity in multiple sclerosis. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2075263>
  73. Izquierdo G. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data. Vol. 7, *Neurodegenerative disease management*. 2017. p. 7–11.
  74. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chahidi A, Chung TM, Ebke M, et al. Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neurol*. 2017 Jan 1;264(1):112–20.
  75. Grimaldi AE, de Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli SG, et al. The influence of physiotherapy intervention on patients with multiple sclerosis–related spasticity treated with nabiximols (THC:CBD oromucosal spray). *PLoS One*. 2019 Jul 1;14(7).
  76. Intiso D, Santamato A, di Rienzo F. Effect of electrical stimulation as an adjunct to botulinum toxin type A in the treatment of adult spasticity: a systematic review. Vol. 39, *Disability and Rehabilitation*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 2123–33.

77. Krueger-Beck E, Scheeren EM, Neto GNN, da Silveira Nantes Button VL, Nohama P. Effects of functional electrical stimulation in artificial neuromuscular control. *Revista Neurociencias*. 2011;19(3):530–41.
78. Oreja Guevara C. Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Neurol*. 2012;55(07):421.
79. Podda G, Constantinescu CS. Nabiximols in the treatment of spasticity, pain and urinary symptoms due to multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(11):1517–31.
80. Richard I, Menei P. Intrathecal baclofen in the treatment of spasticity, dystonia and vegetative disorders. Vol. 97, *Acta Neurochir Suppl*. Springer-Verlag; 2007.
81. Oseph J, Hsieh C, Penn RD. Intrathecal baclofen in the treatment of adult spasticity. Vol. 21, *Enhanced Reader Neurosurg Focus*. ES; 2004.
82. Rabchevsky AG, Kitzman PH. Latest Approaches for the Treatment of Spasticity and Autonomic Dysreflexia in Chronic Spinal Cord Injury [Internet]. Available from: [www.nscisc.uab.edu](http://www.nscisc.uab.edu)
83. Karst M, Wippermann S, Ahrens J. Role of Cannabinoids in the Treatment of Pain and (Painful) Spasticity.
84. Jones É, Vlachou S. A Critical Review of the Role of the Cannabinoid Compounds  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) and Cannabidiol (CBD) and their Combination in Multiple Sclerosis Treatment. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020.
85. Keating GM. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex®): A Review in Multiple Sclerosis-Related Spasticity. *Drugs*. 2017 Abr 1;77(5):563–74.
86. Chan A, Silván CV. Evidence-based management of multiple sclerosis spasticity with nabiximols oromucosal spray in clinical practice: a 10-year recap. Vol. 12, *Neurodegenerative Disease Management*. Future Medicine Ltd.; 2022. p. 141–54.
87. Koehler J, Amato MP, Oreja-Guevara C, Lycke J. Clinical case reviews in multiple sclerosis spasticity: Experiences from around Europe. Em: *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013. p. 61–6.
88. Central B, Lakhan SE, Rowland M. BMC Neurology Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review [Internet]. Vol. 9, *BMC Neurology*. 2009. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/9/59chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?>
89. Prieto González JM, Vila Silván C. Safety and tolerability of nabiximols oromucosal spray: a review of more than 15 years” accumulated evidence from clinical trials. Vol. 21, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 755–78.
90. Flachenecker P. A new multiple sclerosis spasticity treatment option: Effect in everyday clinical practice and cost-effectiveness in Germany. Em: *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013. p. 15–9.
91. Nielsen S, Bridin Murnion ) I, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity \_ *Enhanced Reader*. Royal North Shore Hospital. 2019;6.

92. 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. Vol. 96, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. W.B. Saunders; 2015. p. 2067-2078.e1.
93. Hesse S, Werner C. Poststroke Motor Dysfunction and Spasticity Novel Pharmacological and Physical Treatment Strategies. Vol. 17, CNS Drugs. 2003.
94. Phadke CP, Ismail F, Boulias C. Assessing the neurophysiological effects of botulinum toxin treatment for adults with focal limb spasticity: A systematic review. Vol. 34, Disability and Rehabilitation. 2012. p. 91–100.
95. Reichel G. Botulinum toxin for treatment of spasticity in adults. J Neurol. 2001.
96. Santamato A, Cinone N, Panza F, Letizia S, Santoro L, Lozupone M, et al. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Lower Limb Spasticity after Stroke. Vol. 79, Drugs. Springer International Publishing; 2019. p. 143–60.