

Espasticidade – aspectos neurofisiológicos e musculares no tratamento com toxina botulínica do tipo A

Spasticity – neurophysiological and muscle aspects in botulinum toxin type A treatment

Júlio César de Andrade Chinelato¹, Adriane Mazola de Araújo Perpétuo², Eddy Krueger-Beck³

RESUMO

O distúrbio de maior frequência das desordens do neurônio motor superior é a espasticidade, caracterizada por uma hiperexcitabilidade dos reflexos miotáticos e cutâneos que fomentam o tônus muscular (hipertonia espástica). O propósito deste estudo foi fazer um levantamento literário analisando os aspectos neurofisiológicos e musculares possivelmente envolvidos na espasticidade e como a Toxina Botulínica do tipo A (TBA) age no controle e redução da espasticidade. Os resultados encontrados na literatura demonstram claramente melhora no tônus muscular de pacientes submetidos ao uso da TBA. Os testes que combinam a TBA e Fisioterapia, prevaleceram aos grupos de controle que foram somente submetidos à Fisioterapia ou a aplicação de TBA isolados. Ademais, estudos recentes sugerem a presença da TBA em circuitos do sistema nervoso central, provavelmente conduzida via fluxo axoplasmático retrogrado e transcitose. Os mecanismos envolvidos na espasticidade são ainda pouco compreendidos e os efeitos da TBA a longo prazo em humanos ainda não são bem conhecidos. Por este motivo, novas pesquisas deverão ser realizadas a fim de verificar a viabilidade e segurança de tratamentos empregando esta substância de efeito letal em seres humanos.

Unitermos. Espasticidade, Toxina Botulínica Tipo A. Reabilitação.

Citação. Chinelato JCA, Perpétuo AMA, Krueger-Beck E. Espasticidade – aspectos neurofisiológicos e musculares no tratamento com toxina botulínica do tipo A.

Trabalho realizado na Faculdade de Pato Branco, Pato Branco-PR, Brasil.

1.Fisioterapeuta, Pós-graduando em Fisioterapia Ortopédica e Traumatológica pela Universidade do Oeste de Santa Catarina - UNOESC; Pós-graduando em Osteopatia pela Escola de Osteopatia de Madri-EOM, Pato Branco-PR, Brasil.

2.Fisioterapeuta, Mestre em educação pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Docente titular do curso de Fisioterapia da Faculdade de Pato Branco – FADEP, Pato Branco-PR, Brasil.

3.Fisioterapeuta, Mestrando em Engenharia Biomédica pela UTF-PR campus Curitiba-PR; Bolsista CAPES, Pato Branco-PR, Brasil.

ABSTRACT

Spasticity is considered the most frequent upper motor neuron condition, which is commonly characterized by the hyperexcitability of the stretch and cutaneous reflexes leading to an increase in the muscle tonus (spastic hypertonia). The goal of this study was to review the literature related to the neurophysiologic aspects of spasticity and the underlying effects of Botulinum Toxin type A (BTA) in the spasticity control. The results pointed to a significant decrease in muscle tonus in patients submitted to the use of BTA. The association of BTA and Physiotherapy exceeded the results found in control groups that were submitted only Physiotherapy or BTA application. However, a new study brings up the possibility of BTA reaches the central nervous system circuits through axoplasmic pathway and transcytosis. Once the whole mechanisms involved in spasticity are not completely understood and the effects of TBA in the long term in humans are still not well known. Because of that reason, new researches are necessary in order to verify the viability and security of this substance that may be lethal to human patients.

Keywords. Muscle Spasticity, Botulinum Toxin Type A, Rehabilitation.

Citation. Chinelato JCA, Perpétuo AMA, Krueger-Beck E. Spasticity – neurophysiological and muscle aspects in botulinum toxin type A treatment .

Endereço para correspondência:

Júlio CA Chinelato

R. São Paulo, 2517

CEP 85601-010, Francisco Beltrão-PR, Brasil

E-mail: juliochinelato@gmail.com

eddy_krueger@hotmail.com

Relato de Caso

Recebido em: 10/03/2009

Aceito em: 23/10/2009

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso atingiu seu ápice nos seres humanos durante o desenvolvimento da sua filogênese nos vertebrados, formando um sistema sensorio motor bem desenvolvido não somente respondendo a reflexos segmentares, mas também, sendo capaz de armazenar e elaborar novas estratégias para o sucesso do controle motor¹.

Essa organização, nos confere a capacidade de executar movimentos bem coordenados e precisos, porém, para que esses ocorram com sucesso, é necessário um sistema sensorio-motor hígido, pois, o abalo em alguma estrutura deste meio pode comprometer seriamente o movimento de alguns indivíduos²⁻⁷. Este dano, geralmente é decorrente de uma lesão do neurônio motor superior (NMS), caracteristicamente observado nos traumatismos crânio-encefálicos (TCE), esclerose múltipla (EM), nos acidentes vasculares encefálicos (AVE), e em comprometimentos congênitos como a Paralisia Cerebral (PC)^{6,8}.

Em virtude disso, o impacto na qualidade de vida dos indivíduos que sofreram lesão do NMS tem resultado na busca por alternativas terapêuticas que propiciem maior independência e recuperação funcional, entre as quais, a administração da Toxina Botulínica do tipo A (TBA) tem recebido destaque pelos resultados atualmente relatados na literatura⁹. Sendo assim, o propósito deste estudo, foi realizar um levantamento bibliográfico, analisando os aspectos neurofisiológicos e musculares possivelmente envolvidos na espasticidade e avaliar a ação da TBA no controle espástico e os resultados encontrados na literatura no que diz respeito a diminuição do tônus muscular.

MÉTODO

Para a confecção desta pesquisa de caráter revisional, utilizou-se a base de dados eletrônica como: Scielo, Lilacs, Medline, Springer. Além disso, também foram utilizados livros voltados a neurociências e documentos eletrônicos informativos de saúde consultados nos períodos entre 1987 a 2008. Sendo que, a busca, realizou-se com as palavras-chave: toxina botulínica do tipo A (botulinum toxin A) e espasticidade (spasticity).

Desenvolvimento

O distúrbio mais assíduo das desordens do NMS é a espasticidade¹⁰. Caracterizado por uma hiperexcitabilidade dos reflexos miotáticos e cutâneos que fomentam o tônus muscular (hipertonia espástica). Este estado alterado do tônus, é velocidade dependente, ou seja, é exacerbado durante o movimento passivo de estiramento balístico gerando uma contra-resistência ao movimento.

Os sinais e sintomas clínicos presentes na es-

pasticidade são de suma importância para diagnosticar lesões do NMS¹¹. Estes podem ser: aumento do reflexo de estiramento, clônus, aumento dos reflexos tendinosos profundos, sinal de Babinski (reflexo cutâneo extensor) positivo, sinergismos em massa, fraqueza e hipotrofia muscular, inadequação no recrutamento na geração de força, lentificação dos movimentos seletivos, perda da destreza e alteração na elasticidade muscular com possível contratura^{8,12}.

Contudo, o conceito encontrado na literatura a respeito da espasticidade tende a ser rotulado¹² sugerindo com freqüência que o aumento dos reflexos superficiais e profundos estão relacionados com o aumento do tônus muscular^{11,13-19}. Isto pode levar a interpretações errôneas no dia-a-dia clínico ao se avaliar e intervir em casos de sujeitos com este comprometimento neurológico, pois, alguns autores, têm sugerido que o estado aumentado do tônus muscular é independente da atividade reflexa exagerada²⁰. Dentro desta concepção, admite-se, que, o aumento da tensão ao movimento deve-se a uma rigidez ativa e também a alterações passivas e intrínsecas das células musculares. Para os autores, a rigidez ativa pode ser definida por dois termos:

Hiperatividade muscular, caracterizada por assincronia excitatória e inibitória, na qual prevalecem os impulsos excitatórios do motoneurônio superior, descendendo pelos tratos córtico-espinhal até o motoneurônio inferior sem inibição alguma, despolarizando a fibra muscular, provocando a sua contração contínua e resultando em hiperatividade^{3,20}.

Hiper-reflexia: acredita-se que a falta de um componente inibitório descendente acarretará o aumento da atividade dos aferentes Ia em neurônios fusomotores gama e motoneurônios alfa, ocasionando uma contração muscular ativa²¹.

Já, as alterações passivas podem ser definidas pelo termo hiper-rigidez mioplástica e devem-se a ligações fracas de actina e miosina²⁰ que somadas as alterações intrínsecas como propriedades reológicas musculares e mudanças no tecido conectivo irão oferecer uma resistência ao movimento de estiramento passivo²²⁻²⁴.

Curiosamente, estudos de células musculares dos flexores ulnares do carpo obtidos através de biopsia, demonstraram alterações no comprimento do sarcômero, enfatizando a importância nas mudanças da gigante molécula protéica titina, que liga o miofilamento de miosina ao término do sarcômero (linha Z)²⁵. Esta molécula confere a capacidade elástica ao músculo estriado esquelético, estando à mesma reduzida nas fibras espásticas, fazendo com que o músculo chegue rapidamente ao seu limite elástico quando estiradas e provocando resistência oposta ao movimento de estiramento²⁰.

Por tanto, ao analisar estes achados, percebe-

se componentes neurofisiológicos e musculares envolvidos neste transtorno. Desta forma, a falta da compreensão a respeito do mecanismo neurofisiológico da espasticidade, pode levar algumas vezes a equívocos. Entretanto, está indubitavelmente claro tratar-se de um comprometimento incapacitante que tem como alvo a motricidade normal, tornando tarefas normalmente simples de serem realizadas, como alimentação, posicionamento confortável, locomoção, transferência e cuidados de higiene, extremamente dispendiosas ou mesmo impossíveis. Como resultado, observa-se a perda parcial ou total de independência e conseqüentemente da qualidade de vida²⁶⁻²⁹.

A toxina botulínica como um recurso no controle da espasticidade

A medicina utiliza-se de recursos físicos e químicos no tratamento da espasticidade, alguns exemplos dos principais procedimentos cirúrgicos são: cordotomias, mielotomias, rizotomia dorsal e em estágios avançados a tenotomia³⁰. Já, o arsenal fisioterápico tem como viga mestre: órteses, técnicas manuais, modalidades terapêuticas como o calor, frio, aparatos elétricos que propiciem correntes de estimulação elétrica funcional (FES) sobre o grupo muscular antagonista ao espástico e a estimulação elétrica transcutânea (TENS) para um remodelamento das vias neurais³¹⁻³⁴.

Além disso, fármacos também podem servir para o controle da espasticidade, sendo eles: diazepam, baclofeno, clonidina, dantrolene, morfina, tizanidina, clorpromazina, e feno^{35,36}. Contudo, a toxina botulínica produzida pela bactéria gram negativa tipo bastonete e anaeróbica *Clostridium Botulinum*, tem se mostrado um componente eficaz na redução deste comprometimento incapacitante.

Em meados do século XIX, o *Clostridium Botulinum* foi identificado como responsável pelo botulismo, patologia que resulta em flacidez e paralisia muscular, devido a sua ação neurotóxica nas porções pré-sinápticas dos nervos colinérgicos, que impem a exocitose da acetilcolina (Ach) para a junção mioneural e conseqüentemente, anulando a contração muscular^{37,38}.

Além da TBA, este microorganismo produz ainda outros seis sorotipos diferentes de neurotoxina, denominados pelas letras B, C, D, E, F e G³⁹⁻⁴². Porém, para produção de fármacos, as neurotoxinas que preponderam são as TBA e a toxina botulínica do tipo B (TBB), sendo que dentre estas, a que atua com maior diligência a favor do bloqueio colinérgico é a neurotoxina A^{9,17,27}.

Deste modo, o êxito no tratamento através da TBA está associado à correta administração em grupos musculares espásticos em doses controladas, de

forma a atingir um raio em média de 2cm² a partir do local de aplicação capaz de causar uma desnervação química temporária, impedindo a despolarização da fibra muscular e conseqüentemente a espasticidade^{12,39}. Contudo, deve ficar claro que a despolarização ao longo da fibra nervosa e a produção dos níveis de Ach permanecem normais³⁸.

Além disto, a toxina estimula brotamentos axonais laterais que estarão atóxicos livres para liberação de Ach, restabelecendo um tônus muscular parcial. À medida que o efeito neurotóxico começa a decair, as junções neuromusculares restauram-se e os brotamentos axonais laterais involuem. Conseqüentemente, a espasticidade é novamente exacerbada^{37,38}.

Neste momento, devemos observar que a ação farmacológica vigora por tempo determinado, variando conforme a literatura tem relatado, entre três a doze meses. Portanto, as aplicações deste fármaco devem ser feitas periodicamente para o controle espástico^{9,43}.

Fármaco no Brasil

Desde 1992 a toxina botulínica vem sendo utilizada no Brasil para o tratamento de síndromes neurológicas, e a liberação para o Sistema Único de Saúde (SUS), ocorreu somente na data de 08/09/1995²⁶. Atualmente, três apresentações da neurotoxina aprovadas pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) estão disponíveis legalmente para a comercialização no país. No entanto, é importante destacar que o discernimento do médico sobre as três toxinas é fator determinante no tratamento, pois, se trata produtos de ação biológica com mecanismos de ação idênticos, mas que, contudo, diferem na farmacocinética²⁶.

As unidades de uma formulação de toxina são exclusivas para aquele produto, não existem unidades-padrão internacionais, e as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outras²⁶. A Tabela 1, apresenta as características dos principais produtos comercializados no mercado.

RESULTADOS

A Tabela 2 demonstra os resultados sobre a redução do tônus muscular obtidos através de terapias combinadas (TBA mais fisioterapia)⁴³⁻⁴⁵ e tratamentos isolados (TBA ou Fisioterapia)^{35,43,46}, onde buscou-se avaliações feitas pela Escala de Asworth Modificada (EAM).

Melhora do tônus muscular foi obtido em indivíduos submetidos a intervenção isolada com a TBA^{35,46}. Ademias, nas pesquisas onde objetivou-se analisar grupos de controle que receberem terapias isoladas (TBA ou Fisioterapia) com os quais receberam terapias combinadas (TBA mais Fisioterapia), os grupos que receberam terapia combinada, demons

Tabela 1. Diferenças nas apresentações da Toxina Botulínica aprovadas pela ANVISA para comercialização no Brasil as características de cada tipo.

	TBA-1	TBA-2	TBA-3
Forma farmacêutica	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável	Pó liofilizado injetável
No de Unidades por frasco	100 U	500 U	100 U
Volume do frasco	10ml	3ml	3ml
Composição	0,5mg de albumina humana e 0,9mg de NaCl	0,125mg de albumina humana e 2,5mg de lactose	5 mg de gelatina, 25 mg de dextrano e 25 mg de sacarose
Armazenagem pré-reconstituição	<-5°C em freezer ou 2 – 8°C em geladeira	2 – 8 °C	2 – 8 °C
Armazenagem pós-reconstituição	4 – 8 °C	4 – 8 °C	2 – 8 °C
Tempo de validade pós-reconstituição	4 horas	8 horas	4 horas

Fonte: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsssp/bibliote/informe_eletronico/2007/iels.set.07/iels175/U_CP-SAS-3_130907.pdf

traram queda superior na espasticidade^{43,45}. Pode ser observado também, que apenas com o emprego da Fisioterapia, não houve melhora do tônus muscular. Deve ser salientado, que em uma das pesquisas que empregaram isoladamente a TBA, três indivíduos não obtiveram melhora do quadro espástico⁴⁶.

DISCUSSÃO

Embora a TBA demonstre ser eficiente para a redução do tônus muscular, seu efeito, se dá pela paralisação temporária da musculatura afetada e não pela recuperação da função muscular próxima dos níveis normais.

Por este motivo, sua aplicabilidade limita-se até o presente momento aos efeitos locais e temporários obtidos no aumento da excursão dos tecidos moles adjacentes ao sítio da aplicação. Vale ressaltar, que, estes ganhos, podem ser potencializados com o tratamento fisioterapêutico, pois, após o bloqueio químico, torna-se mais fácil o tratamento para a inibição reflexa patológica e conseqüente melhora do estado hipertônico do paciente⁴⁴.

Porém, além destes efeitos, estudos documentaram que a toxina não permanece apenas nos locais de bloqueio colinérgico, podendo alcançar circuitos do SNC via fluxo axoplasmático retrógrado e transcitose⁴⁷. Em virtude disso, deve ser preconizado a continuidade das pesquisas sobre espasticidade e do emprego da toxina com propósitos terapêuticos.

CONCLUSÃO

A TBA mostrou-se eficaz no tratamento da espasticidade, pois, observou-se redução da hipertonía muscular nos estudos evidenciados nesta pesquisa. Em adição, a fisioterapia demonstrou-se como um elemento facilitador para o tratamento desta injúria. Por fim, uma vez que pesquisas relataram presença da toxina no SNC de cobaias, isto justifica, até o presente momento, que o empregado de uma das substâncias mais cogitadas para o tratamento da espasticidade ainda não é totalmente compreendido.

Tabela 2. Pesquisas avaliando redução do tônus muscular.

Revista/Autor	G I Intervenção com TBA	GII Intervenção com TBA + Fisioterapia	GIII Intervenção com Fisioterapia	Avaliação Pacientes	Resultados
A Fisia/Faria et al ⁴³ .	-	7 (50%) Pacientes	7 (50%) Pacientes	EAM 14 Pacientes (100%)	GII Melhora do tônus muscular. GIII Não houve melhora.
Rev Para Med/ Franco et al ⁴⁴ .	-	10 (10%) Pacientes	-	EAM 10 Pacientes (100%)	GII Melhora do Tônus Muscular.
Clin Rehabil/ Gio- vanelli et al ⁴⁵ .	20 (50%) Pacientes	20 (50%) Pacientes	-	EAM 40 Pacientes (100%)	GII Melhora superior do tônus muscular comparado ao GI.
Arq Neuro-psiquiatr/ Cardoso et al ³⁵ .	20 (100%) Pacientes	-	-	EAM20 Pacientes (100%)	GI Melhora do tônus muscular.
Stroke/Hesse S et al ¹⁶ .	12 (100%) Pacientes	-	-	EAM12 Pacientes (100%)	GI 9 (75%) dos pacientes obtiveram melhora do tônus muscular e 3 (23%) dos pacientes não obtiveram melhora.

REFERÊNCIAS

- Machado A. Neuroanatomia Funcional. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006, 363p.
- Cohen H. Neurociências para Fisioterapeutas: incluindo Correlações Clínicas. 2. ed. São Paulo: Manole, 2001, 494p.
- Bobath B. Hemiplegia em adultos. 3. ed. São Paulo: Manole, 2001, 212p.
- Corrêa FI, Soares F, Andrade DV, Gondo RM, Peres JA, Fernandes AO, Corrêa JC. Atividade muscular durante a marcha após acidente vascular encefálico. Arq Neuropsiquiatr 2005;63:847-51.
- Camargos ANR, Fontes PLB, Gontijo EG, Araújo FM, Cota K. Fisioterapia associada à toxina botulínica na diplegia espástica: um relato de caso. Fisioter Mov 2007;20:17-24.
- Lampropulos M, Puigdevall M. Toxina Botulínica Em Parálisis Infantil. Rev Arg. Neurocienc 2004;18(S2):23.
- Kumagai NY, Zonta MB. Espasticidade – Tratamento. Fisioterp Mov 1998;10:123-7.
- Lianza S, Pavan K, Lourenço AF, Fonseca AP, Leitão AV, Musse CAI, et al. Projeto Diretrizes Diagnóstico e Tratamento da Espasticidade. Vol 1, cap 24. Brasil: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. (Endereço na Internet). São Paulo: Cláudio Gomes (última atualização 09/2007; citado em 05/2008). Disponível em: www.projetodiretrizes.org.br
- Ozcakir S, Sivrioglu K. Botulinum Toxin in Poststroke Spasticity. CM&R 2007;5:132-8.
- Coddy FWJ, Richardson HC, Mac Dermott N, Ferguson IT. Stretch and vibration reflexes of wrist flexor muscles in spasticity. Brain 1987;110:433-50.
- Gay S, Egon G. Spasticité. Physiothérapie, mesures préventives et traitements Prophylactic management and treatment. Annfar 2005;24:663-6.
- Lianza S, Pavan K, Lourenço AF, Fonseca AP, Leitão AV, Musse CAI, et al. Consenso Nacional Sobre Espasticidade: Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento. Brasil: Sociedade Brasileira de Medicina Física e de Reabilitação (Endereço na Internet). São Paulo: Cláudio Gomes (última atualização 06/2003 citado; citado 04/2008). Disponível em: <http://spmfr.org.br/Download/Consenso.pdf>.
- Fowler EG, Ho TW, Nwigwe AI, Dorey FJ. The Effect of Quadriceps Femoris Muscle Strengthening Exercises on Spasticity in Children With Cerebral Palsy. Physic Therp 2001;81:1215-23.
- Alibiglou L, Rymer WZ, Harvey RL, Mirbagheri MM. The relation between Ashworth scores and neuromechanical measurements of spasticity following stroke. J Neuroengrehab 2008;5:1-14.
- Cramer SC. Spasticity After Stroke: What's the Catch? Stroke 2004;35:139-40.
- Lee JK, Kim JE, Sivula M, Strittmatter SM. Nogo Receptor Antagonism Promotes Stroke Recovery by Enhancing Axonal Plasticity. J Neuroscienc 2004;27:6209-17.
- Sposito MMM. Toxina botulínica tipo A - propriedades farmacológicas e uso clínico. Act Fis 2004;4:8-43.
- Biering S, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. Spinal Cord 2005;44:708-22.
- Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, HSU PT, Wang JL, Yang CL. Application of Combined Botulinum Toxin Type A and Modified Constraint-Induced Movement Therapy for an Individual With Chronic Upper-Extremity Spasticity After Stroke. Physic Therp 2006;86:1387-97.
- Ekman LL. Neurociência: Fundamentos para a Reabilitação. 2. ed. Elsevier LTDA: Rio de Janeiro, 2004, 532p.
- Heffran MP, Kucharova K, Kinjo K, Kakinohana O, Sekerkova G, Nakamura S, et al. Spinal Astrocyte Glutamate Receptor 1 Overexpression after Ischemic Insult Facilitates Behavioral Signs of Spasticity and Rigidity. J Neuroscienc 2007;27:11179-91.
- Manganotti P, Amelio E. Long-Term Effect of Shock Wave Therapy on Upper Limb Hypertonia in Patients Affected by Stroke. Stroke 2005;36:1967-71.
- Watkins CA. Mechanical and Neurophysiological Changes in Spastic Muscles: Serial casting in spastic equinovarus following traumatic brain injury. Physic Therp 1999;85:603-9.
- Mirbagheri MM, Settle K, Harvey R, Rymer WZ. Neuromuscular Abnormalities Associated With Spasticity of Upper Extremity Muscles in Hemiparetic Stroke. J Neurophysiol 2007;98:629-37.
- Fride NJ, Lieber RL. Spastic Muscle Cells are Shorter and Stiffer than Normal Cells. Musc Nerv 2003;26:157-64.
- Diário Oficial Imprensa Nacional. Brasil: República Federativa do Brasil. (Endereço na Internet). Brasília: José Carvalho de Noronha (última atualização 05/2008 citado em 04/2008). Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssesp/bibliote/informe_eletronico/2007/iels.set.07/iels175/U_CP-SAS-3_130907.pdf.

27. Xie J, Wu EQ, Zheng ZJ, Croft JB, Greenlund KJ, Mensah GA, et al. Impact of Stroke on Health-Related Quality of Life in the Noninstitutionalized Population in the United States. *Stroke* 2006;37:2567-72.
28. LeBrasseur NK, Sayers SP, Ouellette MM, Fielding RA. Muscle Impairments and Behavioral Factors Mediate Functional Limitations and Disability Following Stroke. *Physic Therp* 2006;86:1342-50.
29. Kumar RTS, Pandyan AD, Sharma AK. Biomechanical measurement of post-stroke spasticity. *Ageing* 2006;35:371-5.
30. Teive HAG, Zonta M, Kumagai Y. Tratamento da espasticidade: uma atualização. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:852-8.
31. Gelber DA, Jozefczyk PB. Therapeutics in the Management of Spasticity. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:5-14.
32. Oliviero A, Rubio-Esteban M, Foffani G, Aguilar J, Lopez-Dolado E, Arzoz-Lezaun T, et al. Effects of baclofen on temperature perception in humans. *Neuro Res* 2007;59:89-92.
33. Armutlu K, Meric A, Kirdi N, Yakut E, Karabudak R. The Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Spasticity in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Neurorehab Neural Repair* 2003;17:79-82.
34. Lee SU, Bang MS, Han TR. Effect of cold air therapy in relieving spasticity: applied to spinalized Rabbits. *Spinal Cord* 2002;40:167-73.
35. Cardoso E, Pedreira G, Prazeres A, Ribeiro N, Melo A. Does toxin botulinum improve the function of the patient with spasticity after stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:592-5.
36. Chae J, Yang G, Park BK, Labatia I. Muscle Weakness and Cocontraction in Upper Limb Hemiparesis: Relationship to Motor Impairment and Physical Disability. *Neurorehab Neural Repair* 2002;16:241-8.
37. Segura DCA, Adamchuk CC, Nascimento FC, Moraes NV. A utilização da toxina botulínica associada a fisioterapia para o controle da espasticidade. *Arq Cienc Saúde Unipar* 2005;9:217-22.
38. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review). *Neurology* 2008;70:1691-8.
39. Oyama H, Ikeda A, Inoue S, Nakashima Y, Shibuya M. Local injection of botulinum toxin type A for hemifacial spasm. *Neurol Med Chi* 2002;42:245-9.
40. Foran PG, Mohammed N, Lisk GO, Nagwaney S, Lawrence GW, Johnson E, et al. Evaluation of the Therapeutic Usefulness of Botulinum Neurotoxin B, C1, E, and F Compared with the Long Lasting Type Am J Biol Chem 2003;2:1363-71.
41. Chen X, Deng Y. Long-time molecular dynamics simulations of botulinum biotoxin type-A at different pH values and temperatures. *J Mol Model* 2007;13:559-72.
42. Pontes LS, Fontes SV, Botelho LAA, Fukujima MM. Toxina Botulínica Tipo A em Pacientes com Hemiplegia e/ou Hemiparesia Espástica: uma Abordagem Fisioterapêutica. *Rev Neurocienc* 2000;8:99-102.
43. Faria TCC, Masiero D, Spósito MMM, Saad M. Avaliação do uso da toxina botulínica A e da cinesioterapia na melhora da marcha do portador de paralisia cerebral do tipo hemiparético. *Act Fisi* 2001;8:101-6.
44. Franco CB, Pires LC, Pontes LS, Souza EJ. Avaliação da amplitude articular do tornozelo em crianças com paralisia cerebral após a aplicação de toxina botulínica seguida de fisioterapia. *Rev Para Med* 2006;20:43-9.
45. Giovanelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehab* 2007;21:331-7.
46. Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle Muscle Activity Before and After Botulinum Toxin Therapy for Lower Limb Extensor Spasticity in Chronic Hemiparetic Patients. *Stroke* 1996;27:455-60.
47. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-Distance Retrograde Effects of Botulinum Neurotoxin A. *J Neurosci* 2008;28:3689-96.