Tratamento das deformidades em eqüino de pacientes portadores de paralisia cerebral do tipo diplégico espástico mediante injeção de toxina botulínica tipo A em músculos gastrocnêmios*

*Treatment of equinus deformity of diplegic cerebral palsy patients with intramuscular injection of type-A botulinum toxin in the gastrocnemius muscle**

JOÃO ALÍRIO T. SILVA JR.[1], ANTÔNIO AUGUSTO COUTO DE MAGALHÃES[2], DANILO MASIERO[3], LUCIANO S. DIAS[4]

RESUMO

Os autores apresentam os resultados do estudo retrospectivo de 20 pacientes diplégicos portadores de paralisia cerebral (PC) espástica e deformidades em eqüino, tratados pela injeção de toxina botulínica tipo A em músculos gastrocnêmios. Treze eram do sexo masculino e sete do feminino. A idade dos pacientes variou de três anos e um mês a 13 anos e seis meses, com a média de seis anos e oito meses. Todos eram deambuladores comunitários ou domiciliares e atendiam a proto-

ABSTRACT

The authors present a retrospective study of 20 diplegic patients with cerebral palsy and dynamic equinus deformities that had type A botulinum toxin injections at the gastrocnemius muscle. All patients were community or household walkers and actively on a course of physical therapy protocol (gastrocnemius stretching exercises). There were thirteen boys and seven girls. The mean age was six years and eight months (range, three years and one month to 13 years and six months). Clinical as-

* Trabalho realizado no *Children's Memorial Hospital* de Chicago (CMHC) e apresentado como Tese de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ortopedia e Traumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

1. Professor Substituto do Departamento de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás; Mestre em Ortopedia e Traumatologia pela Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).
2. Assistente da Disciplina de Ortopedia e Traumatologia do Departamento de Ortopedia e Traumatologia Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).
3. Professor Associado; Chefe da Disciplina de Fisiatria do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).
4. Professor da *Northwestern University Medical School (Children's Memorial Hospital)* de Chicago – EUA.

* *Study performed at the Children's Memorial Hospital of Chicago (CMHC) and presented as a MSc thesis at the Programa de Pós-Graduação em Ortopedia e Traumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).*

1. *Deputy Professor, Orthopedics and Traumatology Department, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás; MSc in Ortopedics and Traumatology, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).*
2. *Teaching Assistant, Orthopedics and Traumatology Department, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).*
3. *Associated Professor; Chief of Staff, Physical Medicine, Orthopedics and Traumatology Department, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).*
4. *Professor, Northwestern University Medical School (Children's Memorial Hospital), Chicago – USA.*

Endereço para correspondência (Correspondence to): Av. Tocantins, 1.314 – Setor Aeroporto – 74075-100 – Goiânia, GO. Tel./fax: (62) 213-5515. E-mail: alirio1@aol.com

Recebido em (*Received in*) 6/11/01. Aprovado para publicação em (*Approved in*) 28/11/02.
Copyright RBO2003

colo de fisioterapia. Foram realizadas avaliações clínicas da marcha, grau de mobilidade dos tornozelos e uso de órteses suropodálicas – pré-tratamento, dois meses após a aplicação da toxina botulínica e na avaliação final. A melhora funcional foi avaliada pelo grau de mobilidade dos tornozelos, análise observacional de marcha e facilitação no uso de órteses suropodálicas. A análise estatística dos resultados obtidos mostrou que a injeção intramuscular de toxina botulínica do tipo A em músculos gastrocnêmios, seguida de tratamento fisioterápico de apoio e utilização de órteses, aumentou o grau de mobilidade, melhorou o padrão de marcha e facilitou a utilização de goteiras suropodálicas, sem a ocorrência de efeitos colaterais. Baseados nesses resultados, os autores concluem que a injeção de toxina botulínica do tipo A em músculos gastrocnêmios é um método eficaz no tratamento de pacientes portadores de PC do tipo diplégico espástico com deformidade em eqüino.

Unitermos – Paralisia cerebral; espasticidade; toxina botulínica tipo A

INTRODUÇÃO

A espasticidade foi descrita pela primeira vez no século 19 por Sherrington, em 1898[1]. Ela pode ser definida como uma desordem motora caracterizada por aumento dependente da velocidade dos reflexos de estiramento tônicos (tônus muscular) acompanhada de reflexos tendinosos exagerados, resultando da hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento, como um componente da síndrome do neurônio motor superior[2].

A espasticidade é gerada por uma lesão do sistema nervoso central (SNC), provocando alteração no mecanismo inibitório supra-espinhal do reflexo miotático[3,4]. Várias patologias podem evoluir com essa manifestação, destacando-se por sua maior freqüência as paralisias cerebrais (PC), os acidentes vasculares cerebrais (AVC), os traumatismos craniencefálicos (TCE), os traumas raquimedulares e as doenças desmielinizantes[4,5,6,7,8].

Paralisia cerebral (PC) é definida como um grupo de desordens motoras não progressivas, porém sujeitas a mudanças físicas, que ocorrem por lesão no encéfalo durante os primeiros estágios do seu desenvolvimento[9]. A PC pode ser classificada em espástica, atetósica, atáxica e mista[10,11]. Quanto à distribuição da deficiência pelos membros, pode

sessment of gait pattern, ankle range of motion and orthoses use was performed pre- and post-injection with a follow-up ranging from six to 18 months. Functional improvement was measured by ankle range of motion, gait visualization and use of orthoses. The statistical analysis of the results showed that the intramuscular injection of botulinum toxin type A in gastrocnemius muscle, followed by course of physical therapy (stretching) and bracing, increased range of motion, improved gait pattern and facilitated bracing use without side effects. Based on these results, the authors have evidence that the gastrocnemius injection of botulinum toxin type A is an effective adjunctive method in the management of the diplegic child with cerebral palsy and dynamic equinus deformities.

Key words *– Cerebral palsy; spasticity; botulinum toxin type A*

INTRODUCTION

Sherrington first described spasticity in 1898[1]. It is defined as a motor disorder in which there is a dependent increase of tonic stretch reflex speed (muscle tonus) along with exaggerated tendinous reflexes, resulting from hyper excitability of stretching reflex, as a component of the upper neuron syndrome[2].

The spasticity is generated by an injury of the Central Nervous System (CNS), generating a change of the supraspinal inhibitory mechanism of the myotatic reflex[3,4]. Several pathologies may evolve with such manifestation, including cerebral palsies (CP), strokes, head injuries (HI), spinal injuries (SI) and demyelinizing diseases[4,5,6,7,8].

Cerebral palsy is defined as a group of non-progressive motor disorders that are prone to physical changes, prone to be due to brain injury during the first stages of its development[9]. CP may be categorized in spastic, athetotic, ataxic, and mixed-type[10,11]. According to the limb distribution, CP may be tetraplegic (all four limbs severely affected), diplegic (upper limbs less affected than lower limbs), or hemiplegic (affecting both upper and lower limbs of the hemi body[12].

Type-A botulinum toxin is a protein produced by the anaerobe Clostridium botulinum. *It is considered one of the most potent and lethal existent biological toxins. It is known that such bacteria produce seven serologically different toxins, categorized from A to G, which are potent neuroparalytic agents. Only types A, B, and E have been*

ser dividida nos tipos: tetraplegia (os quatro membros gravemente acometidos), diplegia (os membros superiores menos acometidos que os inferiores) ou hemiplegia (acometendo os membros superior e inferior de um hemicorpo)[12].

A toxina botulínica tipo A é uma proteína produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*. É considerada uma das mais potentes e letais toxinas biológicas existentes. Sabe-se que essa bactéria produz sete toxinas sorologicamente distintas, catalogadas por ordem alfabética de A até G, que são potentes agentes neuroparalíticos. Somente os tipos A, B e E têm sido relacionados com casos de botulismo em humanos, sendo o tipo A o mais potente[13,14,15].

Experiências em animais demonstraram que a toxina botulínica tipo A poderia ser utilizada como um provável tratamento para o estrabismo e, além disso, poderia ser benéfica no tratamento do blefarospasmo[16]. A toxina botulínica tipo A foi utilizada pela primeira vez, em humanos, como tratamento não cirúrgico destinado à cura do estrabismo[17] e atualmente tem sido muito utilizada para tratar a PC espástica.

A atuação da toxina após a aplicação produz fraqueza muscular diretamente proporcional à dose, através do impedimento da liberação da acetilcolina na junção neuromuscular. A toxina liga-se aos terminais nervosos e bloqueia o controle neuromuscular, produzindo uma denervação funcional do músculo[18,19,20]. As alterações produzidas pela toxina duram aproximadamente três a seis meses, sendo bem toleradas e com efeitos colaterais mínimos[21,22].

Pacientes portadores de PC podem ser tratados por vários métodos isolados ou combinadamente, tais como: agentes neurofarmacológicos orais; agentes bloqueadores de nervos periféricos: álcool e fenol a 5%; fisioterapia com exercícios para estiramento, relaxamento ou fortalecimento muscular[23]; órteses, neurocirurgias (rizotomia posterior seletiva); procedimentos cirúrgicos ortopédicos como alongamentos de tendões ou tenotomias, alongamentos musculares, osteotomias, etc.[23,24]. A finalidade do presente estudo foi avaliar clinicamente os efeitos da aplicação da injeção intramural de toxina botulínica tipo A, em músculos gastrocnêmios de pacientes deambuladores portadores de PC diplégica espástica, conforme os seguintes parâmetros: amplitude de movimento da articulação tibiotársica, apoio do pé, redução ou eliminação de auxiliares da marcha (andadores ou muletas) e facilitação no uso de órteses benéficas à marcha (goteiras suropodálicas). Hipótese:

related to cases of human botulism, being Type-A the most potent[13,14,15].

Experiments in animals have shown that type A botulinum toxin may be used as a potential treatment for squint and, besides, it could benefit patients with blepharospasm[16]. Type-A botulinum toxin was first employed in humans as a non-surgical modality of squint treatment[17], and nowadays it has been widely employed in the treatment of spastic CP.

After the injection, the toxin produces a dose-dependent muscle weakness, through the impediment of acetylcholine release at the neuromuscular junction. The toxin binds to the nervous terminals and blocks the neuromuscular control, yielding a functional denervation of the muscle[18,19,20]. The changes produced by the toxin last around three to six months, and are well tolerated and with a minimum of side effects[21,22].

CP bearers may be treated through several, isolated or combined methods such as oral neuropharmacological agents; peripheral nerve blocking agents, such as alcohol and 5% phenol; physical therapy with stretching exercises, relaxation or muscle reinforcement[23]; orthoses, surgical procedures (selective posterior rhizotomy); orthopedic surgical procedures such as tendon lengthening or tenotomies, muscle lengthening, osteotomies, and the like[23,24].

The aim of the present study was to clinically assess the effects of the application of intramural injection of Type-A botulinum toxin in gastrocnemius muscles of ambulating diplegic and spastic CP patients. The following parameters were considered: tibiotarsal joint range of motion, plantar contact of the foot, reduction or elimination of gait helpers (walkers or crutches), facilitating the use of gait orthoses (ankle-foot-orthosis).

Hypothesis: with a low-invasively procedure, we expect to obtain favorable results in the gait pattern of ambulating diplegic spastic patients who are submitted to the physical therapy support treatment.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective study of 20 CP patients with diplegic, spastic type was made. All patients were clinically assessed, from the Pediatric Orthopedics outpatient clinic from the Children's Memorial Hospital from Chicago, Illinois, USA.

There were 13 patients (65%) of male gender and seven (35%) of female gender. All patients were Caucasian and with bilateral compromising of lower limbs. By the time

mediante um procedimento pouco invasivo, esperou-se conseguir resultados favoráveis ao padrão de marcha em pacientes diplégicos espásticos deambuladores submetidos a tratamento fisioterápico de apoio.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos um estudo retrospectivo de 20 pacientes portadores de PC do tipo diplégico espástico. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente e selecionados no ambulatório de ortopedia pediátrica do Hospital *Children's Memorial* em Chicago, Illinois, EUA.

A distribuição quanto ao sexo foi de 13 pacientes (65%) do sexo masculino e sete (35%) do feminino.

Quanto ao grupo étnico, todos eram brancos e com comprometimento bilateral dos membros inferiores.

A faixa etária no grupo, por ocasião da aplicação da toxina botulínica, foi de três anos e um mês até 13 anos e seis meses, sendo a idade média de seis anos e oito meses.

Todos eram deambuladores com marcha em eqüino bilateral e apresentavam graus 1, 1+ ou 2 de espasticidade de acordo com a escala de Ashworth modificada [25]. Oito pacientes utilizavam suportes (andadores ou muletas) para auxílio durante a marcha e 12 deambulavam sem auxílio. Esses dados estão demonstrados na tabela 1.

Todas as avaliações clínicas foram realizadas pelo mesmo examinador, previamente e após as injeções de toxina botulínica tipo A. Na avaliação de cada paciente, os dados foram registrados antes da injeção, após dois meses e no exame final. O tempo de seguimento variou de seis a 18 meses, com média de 10 meses.

Todos os 20 pacientes eram examinados seguindo uma rotina abaixo relacionada, em três etapas: previamente à injeção (pré-toxina), dois meses após a aplicação (pós-toxina dois meses) e na avaliação final (pós-toxina final) nos seguintes aspectos:

a) Grau de dorsiflexão passiva rápida dos tornozelos, com o paciente em decúbito dorsal, mantendo-se durante essa manobra os joelhos em extensão. A amplitude de movimentos do tornozelo e o eqüinismo dos pés eram avaliados mantendo-se o retropé em posição de varismo, objetivando o bloqueio dos movimentos das articulações subtalar e mediotársica. Era utilizado um goniômetro com um dos braços tangenciando a borda lateral da planta do pé e o outro tendo como ponto de referência a cabeça da fíbula (figura 1).

b) Presença ou ausência de marcha em eqüino, ou seja, através da observação da marcha. Verificava-se a presença

the toxin was administered, the patients' age ranged from three years and one month old to 13 years and six months, with a mean of six years and eight months.

All patients were ambulatory with an equinus bilateral gait and presented 1, 1+, and 2 spasticity degrees, according to the modified Ashworth scale[25]. Eight patients employed supports (walkers or crutches) during gait and 12 walked without any sort of help. All those data are presented in table 1.

The same examiner made all clinical assessments, previously and after Type-A botulinum toxin injections. In the assessment of each patient, data were collected before the injection, after two months and at the final assessment. Follow-up time ranged from six to 18 months, with an average of 10 months. All 20 patients were evaluated through a routine below outlined, in three distinct steps: before the injection (pre-toxin), two months after the injection (two months post-toxin), and at the final assessment (final post-toxin). The evaluation included:

a) Degree of rapid ankle dorsiflexion, with the patient supine, keeping his or her knees in extension during the maneuver. The ankle range of motion and the equinus deformity of the feet were assessed with the hindfoot in a varus position, aiming to block the motion of subtalar and mediotarsal joints. The goniometer was employed with one limb tangent to the lateral side of the sole and the other limb referring to the head of the fibula (figure 1).

b) Presence or absence of equinus gait, that is, gait observation checking whether there was an initial contact of the forefoot during weight bearing (figure 2). The gait observation was performed in a plain, obstacle-free platform, measuring 10 meters of length, where the subject walked with constant speed and linear direction.

It was also assessed the presence or absence of side effects – immediate (within 24 hours), mediate (up to seven days), or late (more than seven days) – fever, swelling or transient muscle weakness after toxin application.

Inclusion criteria

a) Diagnosis of diplegic, spastic CP (e.g. motor and muscle tone disturbances with lower limb predominance;

b) Minimum of three years of age;

c) Community ambulators, that is, subjects that walk in and out sheltered environment in most of their activities, needing or not the aid of crutches and/or orthoses.

d) Degrees 1, 1+, and 2 on the Modified Ashworth Scale;

TABELA 1 / *TABLE 1*
Distribuição dos 20 pacientes submetidos à injeção de toxina botulínica tipo A segundo sexo, idade, grau de espasticidade e uso de órteses (goteiras suropodálicas) ou auxílio na marcha
Distribution of 20 patients submitted to type-A botulinum toxin injection regarding sex, age, spasticity, and use of orthosis (AFO) or gait accessories

Nº	Iniciais / *Initials*	Sexo / *Sex*	Etnia / *Ethnic group*	Idade (anos + meses) / *Age (years + months)*	Grau de espasticidade / *Degree of spasticity*	Órteses / *Orthosis*	Auxílio p/ marcha / *Gait accessories*
1	ABM	F	B / *C*	13 + 6	1+	Sim / *Yes*	Não / *No*
2	MB	M	B / *C*	3 + 1	1+	Não / *No*	Andador / *Walker*
3	VC	F	B / *C*	8 + 10	2	Sim / *Yes*	Não / *No*
4	MC	M	B / *C*	7 + 6	2	Não / *No*	Não / *No*
5	MC	F	B / *C*	4 + 2	1+	Não / *No*	Andador / *Walker*
6	SC	M	B / *C*	7 + 10	1+	Não / *No*	Não / *No*
7	MF	M	B / *C*	8 + 9	2	Não / *No*	Não / *No*
8	BG	F	B / *C*	5 + 8	1+	Não / *No*	Não / *No*
9	EH	M	B / *C*	5 + 8	1+	Não / *No*	Andador / *Walker*
10	ML	M	B / *C*	5 + 1	1	Não / *No*	Andador / *Walker*
11	JL	M	B / *C*	11 + 1	2	Sim / *Yes*	Não / *No*
12	MM	M	B / *C*	5 + 9	1	Sim / *Yes*	Não / *No*
13	CM	F	B / *C*	5 + 4	1+	Não / *No*	Não / *No*
14	NM	M	B / *C*	11 + 2	1+	Não / *No*	Andador / *Walker*
15	DR	M	B / *C*	6 + 7	2	Não / *No*	Não / *No*
16	BS	M	B / *C*	3 + 3	1+	Não / *No*	Andador / *Walker*
17	KT	F	B / *C*	3 + 4	2	Não / *No*	Não / *No*
18	ET	F	B / *C*	5 + 10	2	Não / *No*	Andador / *Walker*
19	KW	M	B / *C*	10 + 10	2	Sim / *Yes*	Não / *No*
20	NZ	M	B / *C*	3 + 10	1+	Não / *No*	Andador / *Walker*

Fonte: *Children's Memorial Hospital* de Chicago (CMHC) – EUA
F = Feminino; M = Masculino; B = Branco.

Source: Children's Memorial Hospital of Chicago (CMHC) – USA
F = Female; M = Male; C = Caucasian.

ou ausência do contato inicial com o antepé, na fase de apoio (figura 2). A análise observacional da marcha era realizada em passarela plana e sem obstáculos, medindo 10 metros de comprimento, onde o indivíduo observado deambulava em velocidade constante e direção linear.

Também era avaliada a presença ou ausência de efeitos colaterais – imediatos (até 24 horas), mediatos (até sete dias) ou tardios (mais de sete dias) – febre, edema ou fraqueza muscular transitória, após a aplicação da toxina.

Critérios de inclusão

a) Diagnóstico de PC tipo diplegia espástica, ou sejam, distúrbios motores e de tônus muscular predominando nos membros inferiores;

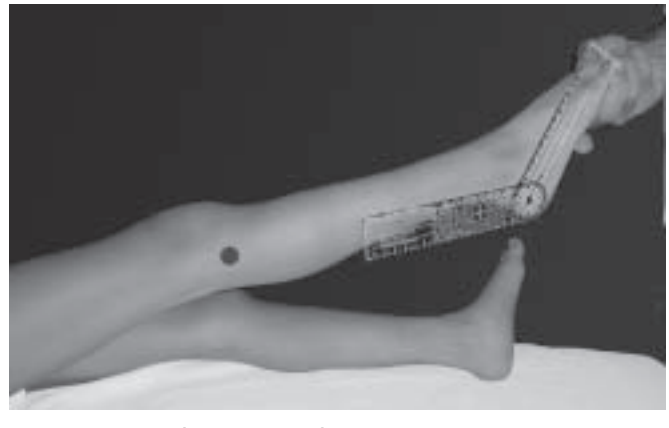

Fig. 1 – Exame clínico goniométrico
***Fig. 1** – Goniometric clinical exam*

b) Idade mínima de três anos;

c) Deambuladores comunitários, ou sejam, andam dentro e fora de ambientes abrigados na maioria de suas atividades, podendo ou não necessitar de muletas e/ou órteses;

d) Graduação na escala de Ashworth modificada graus 1, 1+ e 2;

e) Participantes no protocolo de fisioterapia (exercícios de estiramento passivo dos gastrocnêmios e treino de marcha).

Critérios de exclusão

a) Cirurgias ortopédicas prévias;
b) Presença de deformidades estruturadas;
c) Presença de valgismo ou varismo associados.

Técnica para a aplicação da toxina

Utilizamos a toxina botulínica tipo A, produzida pelos laboratórios *Allergan, Inc*. A toxina era acondicionada em frascos com 100 unidades/camundongo (100UM), na forma liofilizada. A toxina era diluída em solução salina (0,9%), de modo que cada mililitro continha 50 unidades (2ml de soro fisiológico para cada frasco de toxina botulínica de 100UM). Até o momento da preparação, os frascos contendo a toxina eram conservados em temperatura entre –5 e –20º Celsius dentro de um congelador. Todas as doses eram administradas imediatamente após o preparo e a dosagem utilizada foi de 8UM/kg, sendo as seringas equipadas com agulhas de calibre 20 x 5,5mm (figura 3).

Todas as dosagens eram aplicadas ambulatorialmente, posicionando-se os pacientes em decúbito ventral horizontal sobre a maca. Para minimizar a sensação dolorosa, empregávamos um anestésico tópico composto de lidocaína e prilocaína que era aplicado numa camada espessa e protegido com bandagem oclusiva (figura 4). Uma hora após a aplicação do anestésico local, o mesmo era retirado com gazes secas, quando, então, realizávamos a anti-sepsia da face posterior das panturrilhas com solução de álcool iodado a 10%.

Em seguida, palpávamos os dois ventres dos gastrocnêmios e aplicávamos a injeção em dois pontos em cada lado da panturrilha. O local de aplicação proximal era a junção do 1/4 proximal com os 3/4 distais dos gastrocnêmios e a aplicação distal na junção do 1/3 proximal com os 2/3 distais dos gastrocnêmios. No total, quatro pontos eram injetados em cada perna (figuras 5 e 6), sendo que a injeção era feita após aspiração do êmbolo da seringa, para afastar os riscos de transfixação de vasos.



Fig. 2 – Aspecto clínico de um paciente exibindo posicionamento em eqüino dos dois pés

***Fig. 2** – Clinical aspect of a patient with equinus deformities of both feet*

e) Participants of a physical therapy protocol (passive stretching exercises of gastrocnemius muscles and gait training).

Exclusion criteria

a) Previous orthopedic surgical procedures;
b) Presence of structured deformities;
c) Presence of associated valgus or varus.

Toxin injection technique

We employed the Type-A botulinum toxin, produced by Allergan Labs Inc. The toxin was stored in flasks with lyophilized 100 mouse/units (MU). The toxin was diluted in saline solution (0.9%) having 50 MU/ml (2 ml of saline for each flask of 100 MU botulinum toxin). Until the mixture, the toxin flasks were kept in a temperature between – 5° and – 20° C within a freezer. All doses were immediately



Fig. 3 – Material utilizado para a aplicação da toxina botulínica: caixa térmica, soro fisiológico, tubo de anestésico tópico, toxina botulínica tipo A (100 UI), seringa, agulha de aspiração e bandagem oclusiva.

Fig. 3 – *Material used for type A botulinum toxin injection: thermal box, saline solution, topic anesthetic, type A botulinum toxin (100 UI), syringe, needle and occlusive bandage*



Fig. 4 – Aspecto clínico após o uso do anestésico tópico

Fig. 4 – *Clinical aspect after topic anesthetic use*

Após a aplicação da toxina, realizávamos curativo com bandagem oclusiva e os pacientes eram orientados a retornar imediatamente às suas atividades habituais; reiniciavam o tratamento fisioterápico três dias após a aplicação. A fisioterapia constava de exercícios passivos diários para estiramento da musculatura da panturrilha e treino de marcha, além de utilização da órteses suropodálicas (figura 7).

Método estatístico

Para análise dos resultados, foram aplicados os seguintes testes:

Teste de Wilcoxon[26] para comparar os valores de dorsiflexão de tornozelos nos lados direito (D) e esquerdo (E) em cada tempo estudado.

Análise de variância por postos de Friedman[26,27] para estudar as mesmas medidas na pré-aplicação da toxina, após dois meses e no final da observação, entre seis e 18 meses. Esta análise foi complementada pelo teste de comparações múltiplas.

injected after preparation and the dosage employed corresponded to 8 MU/kg through a syringe mounted with 20 x 5.5 mm gauge needles (figure 3).

All doses were applied at an outpatients basis, positioning all patients horizontally prone on the stretcher. In order to minimize the pain, we employed an ointment of local anesthetic made of lidocaine and prilocaine through a thick layer and protected with a dressing (figure 4). One hour later the application of local anesthetic, it was removed with dry gauze and antisepsis was performed with a solution of 10% iodine alcohol at the posterior aspect of the lower legs.

The next step was to palpate the bellies of both gastrocnemius muscles and the application of the injection in two points of each side of the calf. The proximal site of application was the junction of the proximal ¼ to the distal ¾ of gastrocnemius muscles, and the distal application site corresponded to junction of the proximal third to the distal two-thirds of the gastrocnemius muscles. Every leg received

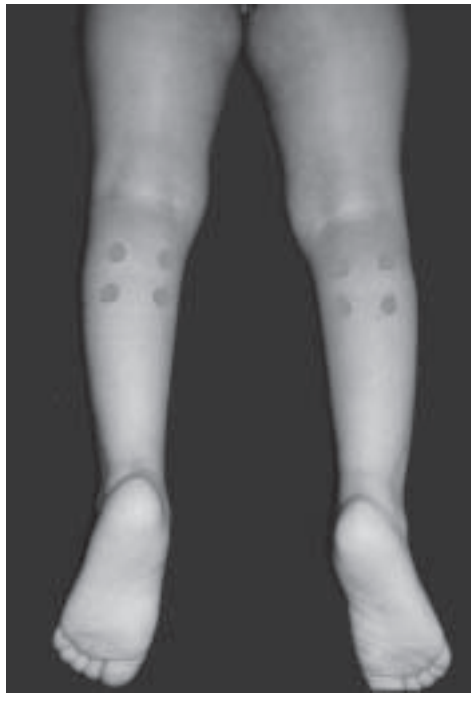

Fig. 5
Ilustração mostrando os locais das injeções

Fig. 5
Illustration showing the injection sites



Fig. 6
Aspecto clínico no momento da aplicação

Fig. 6
Clinical aspect at the injection moment

Teste G de Cochran[28] para estudar a presença ou ausência do uso de órteses nos três períodos estudados.

Fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.



Fig. 7 – Paciente utilizando as goteiras suropodálicas

Fig. 7 *– Patient using the AFO orthosis*

RESULTADOS

Observando-se a tabela 2, que mostra os graus de dorsiflexão dos tornozelos dos pacientes portadores de deformidades em eqüino, nos períodos pré-toxina, pós-toxina (dois meses) e pós-toxina no final do tratamento, notamos que houve um valor significante de melhora no grau de dorsiflexão de tornozelos nos períodos de avaliação pós-toxina após dois meses e na avaliação final.

Analisando-se a tabela 3, notamos melhora significante do eqüinismo nos períodos pós-botox dois meses e no final do tratamento.

A tabela 4 mostra a presença ou ausência do uso de órteses (goteiras suropodálicas) nos períodos pré-toxina, pós-

four points of injection (figures 5 and 6). Each injection was performed after ascertaining that no blood vessel had been transfixed.

After toxin application, a dressing was applied and the patients were advised to return immediately to their normal activities, resuming physical therapy three days after the application. The physical therapy consisted of daily passive exercises for calf muscle stretching and gait training, besides the use of AFO (figure 7).

Statistical analysis

The following statistics were employed:

– Wilcoxon test[26], to compare values of right side (R) and left side (L) ankle dorsiflexion on every step of the assessment;

– Friedman's analysis of variance[26,27] to study the same measures before the application of the toxin, after two months, and at the final assessment, between six and 18

TABELA 2 / *TABLE 2*
Distribuição dos pacientes portadores de PC com deformidades em eqüino, segundo os valores de dorsiflexão dos tornozelos (em graus) dos lados direito (D) e esquerdo (E), nos períodos pré-toxina, pós-toxina (dois meses) e pós-toxina ao final do tratamento
Distribution of CP patients with equinus deformities – (degrees of right and left ankle dorsiflexion) pre-injection, two months post-injection, and at final follow-up

Pacientes / *Patient*	Pré-toxinas / *Pre-injection*		Pós-toxina (dois meses) / *Post-injection (two months)*		Pós-toxina (final) *Post-injection (final)*	
Nº	D (*R*)	E (*L*)	D (*R*)	E (*L*)	D (*R*)	E (*L*)
1	–10	+10	0	0	–10	–10
2	–20	–20	0	0	0	0
3	0	–10	+10	0	+5	+10
4	–10	–10	+5	+5	+10	+10
5	–20	–20	0	0	–15	–15
6	–10	0	+10	+10	+ 15	+15
7	–10	–10	0	0	+10	+10
8	–5	–10	+5	+10	+5	+10
9	0	0	+20	+10	+10	+10
10	–10	–20	+10	+10	–10	–20
11	0	–10	0	0	0	0
12	–10	–5	+10	+5	–10	–5
13	0	0	+10	+10	+10	+10
14	–10	–10	–5	–5	–5	–5
15	0	–20	+10	+10	+10	0
16	–10	–10	–5	–5	–5	–5
17	–10	–10	0	0	+5	+5
18	–10	–10	+5	+5	+10	+10
19	–5	0	+10	+10	0	0
20	–15	–15	–10	–10	–10	–10
Média / *Mean*	–8,25	–9,5	4,25	3,25	1,25	1,00
Média (D+E) / *Mean (R+L)*	8,88		3,85		1,12	

Fonte: CMHC – EUA
Source: CMHC – USA

Teste de Wilcoxon (direito x esquerdo) / *Wilcoxon Test (right x left)*
z crítico *(z critical)* = 1,96

Pré / *Pre-injection*: z calculado *(calculated z)* = 0,85
Dois meses / *Two months*: z calculado *(calculated z)* = 1,28
Final / *Final assessment*: z calculado *(calculated z)* = 0,40

Análise de variância por postos de Friedman / *Friedman's analysis of variance*
[Pré x dois meses x Final, para (D+E)] / *[Pre x two months x Final, for (R+L)*
χ^2 r calculado *(Calculated χ^2)* = 45,01* χ^2 r crítico *(Critical χ^2)* = 5,99

Teste de comparações múltiplas / *Test of multiple comparisons*
Pré > dois meses e final / *Before, after two months, and final*

toxina (dois meses) e pós-toxina no final do tratamento. Analisando-se essa tabela, notamos que houve melhora na dorsiflexão dos tornozelos, facilitando a utilização das órteses na avaliação realizada após dois meses e que esta

months. That analysis was complemented with the test of multiple comparisons.

– Cochran's G test[28] to study the presence or absence of orthoses in the three studied periods.

TABELA 3 / *TABLE 3*
Pacientes portadores de PC com deformidades em eqüino bilateral segundo a presença (+) ou ausência (–) nos períodos pré-toxina, pós-toxina após dois meses e ao final do tratamento
CP patients with (+) or without (-) bilateral equinus deformities, before, two months after and at final assessment of toxin injection

Nº	Pré-toxina / *Before*	Pós-toxina (2m) / *After (2 mos)*	Pós-toxina (final) / *After (final)*
1	+	–	+
2	+	–	–
3	+	–	–
4	+	–	–
5	+	–	+
6	+	–	–
7	+	–	–
8	+	–	–
9	+	–	–
10	+	–	+
11	+	–	+
12	+	–	–
13	+	–	–
14	+	+	+
15	+	–	–
16	+	–	–
17	+	–	–
18	+	–	–
19	+	–	–
20	+	–	+
Total (+)	20	1	6
% (+)	100,0	5,0	30,0

Fonte: CMHC – EUA
Source: CMHC – USA

Teste G de Cochran / *Cochran's G Test*

G calculado *(Calculated G)* = 30,63* G crítico *(Critical G)* = 5,99

Pré > dois meses e final / *Before, after two months and final*
Decréscimo significante / *Significant reduction*

TABELA 4 / *TABLE 4*
Pacientes portadores de PC segundo a presença (+) ou ausência (–) do uso de órteses suropodálicas nos períodos pré-toxina, pós-toxina (dois meses) e pós-toxina (final)
Cerebral palsied patients with (+) or without (-) use of AFO orthosis preinjection, two months postinjection and at final followup

Nº	Pré-toxina / *Before toxin*	Pós-toxina (2m) / *Post-toxin (2 months)*	Pós-toxina (final) / *Post-toxin (final)*
1	+	+	+
2	–	+	+
3	+	+	+
4	–	+	+
5	–	+	–
6	–	+	+
7	–	+	+
8	–	+	+
9	–	+	+
10	–	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	–	+	+
14	–	–	–
15	–	+	+
16	–	+	+
17	–	+	+
18	–	+	+
19	+	+	+
20	–	+	–
Total (+)	5	19	17
% (+)	25	95	85

Fonte: CMHC – EUA
Source: CMHC – USA

Teste G de Cochran / *Cochran's G Test*

G calculado *(Calculated G)* = 24,57* G crítico *(Critical G)* = 5,99

Pós-toxina (dois meses e final) > Pré-toxina / *Post-toxin (two months and final) > Pre-toxin*

melhora foi também estatisticamente significante na avaliação final.

DISCUSSÃO

Apesar de a descrição inicial da espasticidade ter sido feita há mais de um século, seu tratamento continua sendo motivo de controvérsias, podendo-se utilizar vários métodos isolados ou combinadamente, como agentes neurofar-

Alpha was set to 5% ($a \leq 0.05$), and the level of null hypothesis rejection indicating significant values with an asterisk.

RESULTS

Through the observation of table 2, which shows the degrees of ankle dorsiflexion of patients with equinus deformities in pre-toxin, post-toxin at two months, and post-toxin at the end of treatment we observed a significant im-

macológicos orais, agentes bloqueadores de nervos periféricos, procedimentos fisioterápicos, órteses, procedimentos cirúrgicos ortopédicos ou neurocirúrgicos[29,30,31,32,33]. A toxina botulínica do tipo A tem sido utilizada há vários anos para o tratamento de patologias oftalmológicas, como o estrabismo[17] ou blefarospasmo[34]. Essa toxina tem eficácia comprovada no tratamento do torcicolo espasmódico[35] ou distonias focais de membros superiores[36,37,38,39]. Alguns estudos comprovaram sua eficácia no tratamento da espasticidade de pacientes portadores de PC[21,22,40,41,42,43,44,45].

Objetivando-se estudar clinicamente os efeitos da injeção intramural de toxina botulínica tipo A em pacientes portadores de PC do tipo diplégico espástico, excluímos as formas coreoatetóide, atáxica e mista. Para evitarmos outras variáveis, também excluímos aqueles pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas prévias, portadores de deformidades articulares estruturadas, portadores de valgismo ou varismo associados à deformidade em eqüino dos tornozelos e deformidades em eqüino devidas concomitantemente ou exclusivamente ao músculo solear.

A idade mínima de três anos foi escolhida, pois a criança só atinge o padrão de marcha do adulto em torno dos três anos de idade, quando todos os mecanismos encontrados durante a marcha ocorrem para a otimização do gasto de energia pelo organismo[47].

Em pacientes com PC, a lesão no sistema nervoso central freqüentemente resulta em espasticidade de vários grupos musculares. O resultante aumento do tônus pode produzir problemas funcionais[41,48], prejudicar o bom desempenho na marcha, impedir a utilização de órteses, sendo também o responsável pela diminuição no crescimento longitudinal dos músculos[48].

Todos os pacientes tratados apresentavam desequilíbrio muscular antes da injeção, os músculos espásticos agonistas (flexores plantares de tornozelos) relativamente mais fortes que os antagonistas (dorsiflexores de tornozelos). Além disso, todos os pacientes participavam de programa fisioterápico de apoio (exercícios de estiramento muscular e treino de marcha) antes e após a injeção da toxina botulínica do tipo A.

Vários procedimentos terapêuticos têm sido utilizados para reduzir a espasticidade dos músculos e melhorar a função de pacientes com PC. Medicamentos antiespásticos (benzodiazepínicos, baclofeno, dantroleno, etc.), bloqueios químicos com álcool, fisioterapia, cirurgias ortopédicas e procedimentos neurocirúrgicos como, por exemplo, as ri-

provement of the ankle dorsiflexion degree in the assessment of two months and final evaluations post-toxin.

Through the analysis of table 3, we observed a significant improvement of equinus deformity at the two-months and final evaluation of post-botulinum toxin treatment.

Table 4 shows the presence or absence of orthoses (AFO splints) in pre-toxin, two-months and final post-toxin evaluations. Through the analysis, we observed a statistically significant improvement of ankle dorsiflexion, facilitating the use of orthoses in the two-month and final evaluations.

DISCUSSION

In spite of the fact that the initial description of spasticity dates from more than a century ago, its treatment remains an object of controversy. Several isolated or combined methods may be employed, including oral neuropharmacological drugs, peripheral nerve blocking agents, physical therapy, orthoses, orthopedic or neurosurgery procedures[29,30,31,32,33]. Type-A botulinum toxin has been used for several years in the treatment of eye pathology, such as squint[17], or blepharospasm[34]. Such toxin has proven efficacy in the spasmodic torticollis[35] or upper limb focal dystonias[36,37,38,39]. Some studies proved its efficacy in the treatment of spasticity of CP patients[21,22,40,41,42,43,44,45].

To clinically assess the effects of intramural Type-A botulinum toxin injection in diplegic, spastic CP patients, we excluded choreoatetoid, ataxic, and mixed forms. To avoid other variables, we also excluded those patients submitted to previous orthopedic surgical procedures; those with structured joint deformities, those with valgus or varus deformities associated to ankle equinus, and equinus deformities due to – concurrently or exclusively – to the soleus muscle.

A minimum age of three years was selected due to the fact that a child only acquires the adult gait pattern around that age, when all mechanisms found during the gait concur to optimize energy expenditure[47].

In patients with CP, the injury of the CNS often results in spasticity of several muscle groups. The resultant increase of tonus may create functional problems[41,48], avoid a good gait performance, jeopardize the use of orthoses, and may also be responsible for the lesser longitudinal muscle growth[48].

All treated patients presented muscle imbalance before the injection, with the spastic agonist groups (ankle plantarflexors) relatively stronger than antagonists (ankle dor-

zotomias dorsais seletivas, têm sido utilizados no tratamento desses pacientes[24,49].

A injeção intramuscular de fenol a 5% e álcool tem sido usada, mas limitada por efeitos adversos como a fibrose no local da aplicação[50]. Efeitos colaterais sistêmicos após a injeção de toxina botulínica do tipo A foram relatados por outros autores[51,52]. Nos pacientes tratados no presente estudo, não ocorreram efeitos colaterais localizados ou sistêmicos.

Injeções de toxina botulínica do tipo A têm várias vantagens em relação a outros procedimentos no tratamento de criança com PC. O paciente mantém-se acordado durante todo o procedimento, sem riscos de complicações decorrentes de anestesia geral. O desconforto e a dor são pouco freqüentes e a paralisia muscular é reversível com o tempo. A injeção permite a recuperação do comprimento muscular com programa fisioterápico de estiramento muscular antes do retorno da espasticidade, o que ocorre em média três a seis meses após[22].

A nossa casuística de 20 pacientes diplégicos portadores de PC espástica com deformidade em eqüino e tratados através da injeção de toxina botulínica do tipo A é grande se comparada com a maioria dos trabalhos científicos publicados.

Vários estudos demonstraram melhora no grau de dorsiflexão de tornozelos após a injeção de toxina botulínica do tipo A em músculos gastrocnêmios espásticos[21,40,53]. Em relação aos graus de dorsiflexão (tabela 2), o teste de Wilcoxon[27,28] não mostrou diferença significante entre os lados direito e esquerdo, tanto nos períodos pré, após dois meses e ao final do tratamento. Ao comparar os três períodos estudados, a análise de variância de Friedman, complementada pelo teste de comparações múltiplas, mostrou que os valores em graus do pré-tratamento foram significantemente maiores do que os observados após dois meses e ao final, evidenciando, assim, melhora dos pacientes quando submetidos à injeção da toxina botulínica. A média dos graus de dorsiflexão de tornozelos medida antes da injeção da toxina era de –8,88º. Após dois meses de seguimento, essa média aumentou para +3,85º, sendo que na época da avaliação final era de +1,12º.

A análise observacional da marcha revelou que houve melhora significativa da marcha em eqüino (contato inicial do pé na fase de apoio). O teste G de Cochran[28] mostrou decréscimo significante na presença da deformidade, após dois meses e ao final do tratamento. Antes da aplicação da toxina botulínica, todos os 20 pacientes (100%)

siflexors). Furthermore, all patients took part on a support physical therapy program (muscle stretching exercises and gait practice) before and after the injection of Type-A botulinum toxin.

Several therapeutic procedures have been used to reduce muscle spasticity and improve the function of CP patients. Antispastic drugs such as benzodiazepines, baclofen, dantrolene, etc., chemical blockades with alcohol, physical therapy, orthopedic and neurosurgical procedures (i.e., selective dorsal rhizotomy) all have been used to treat those patients[24,49].

The intramuscular injection of 5% phenol and alcohol has been used, although limited by side effects such as fibrosis at the application site[50]. Other authors have reported systemic side effects after injection of Type-A botulinum toxin[51,52].

The injections of Type-A botulinum toxin have several advantages in comparison to other procedures in treating CP children. The patient remains awaken during all procedure, without the risks associated to general anesthetic. The discomfort and pain are less frequent and the muscle paralysis is time-reversible. The injection allows the recovery of muscle length with a physical therapy program before the return of spasticity, which happens in an average of three to six months later[22].

Our series of 20 diplegic, spastic CP patients with equinus deformity and treated with an injection of Type-A botulinum toxin is large, as compared to most published scientific papers.

Several studies have shown an improvement of ankle dorsiflexion after the injection of Type-A botulinum toxin in spastic gastrocnemius muscles[21,40,53]. In the dorsiflexion (table 2), Wilcoxon test[27,28] did not show a significant difference between right and left sides, pre- post-injection and at the end of the treatment. When comparing three assessed periods, Friedman's analysis of variance, complemented by the test of multiple comparisons, revealed that the value in degrees before the treatment were significantly higher than those observed after two months and at the end, hence showing the improvement of patients when submitted to the injection of botulinum toxin. The mean ankle dorsiflexion before the injection was –8.88°. After two months of follow-up, the average increased to +3.85°, and at the final evaluation the average was +1.12°.

Observational analysis of gait revealed a significant improvement of equinus gait (initial foot contact at the weight bearing phase). Cochran's G test[28] showed a sig-

deambulavam realizando o contato inicial com o antepé na fase de apoio da marcha. Na reavaliação após dois meses de seguimento, somente um paciente (5%) realizava contato inicial em eqüino e, na reavaliação final, seis pacientes (30%) realizavam o contato inicial em eqüino na fase de apoio. A melhora no padrão de marcha em eqüino foi estatisticamente significativa na avaliação realizada dois meses após a aplicação da toxina. Entretanto, se observarmos o comportamento dos pacientes em relação ao período de dois meses até o final, verificamos que em cinco (30%) daqueles que aos dois meses estavam sem a deformidade, ao final do tratamento a mesma estava presente, evidenciando que a melhora a curto prazo foi significativamente maior, ou seja, houve perda parcial da melhora obtida inicialmente. O retorno da deformidade na avaliação final era esperado, pois sabemos que os efeitos da toxina duram cerca de três a seis meses. Por outro lado, conseguimos manter a melhora no padrão de marcha de 14 (70%) dos pacientes, mesmo após o desaparecimento dos efeitos relaxadores da toxina botulínica.

Na criança com PC, o ideal é postergarmos ao máximo o tratamento cirúrgico, no intuito de evitarmos recidivas das deformidades após o mesmo. No presente estudo, após a aplicação da toxina, pudemos postergar outras formas de tratamento mais agressivas como, por exemplo, o tratamento cirúrgico.

Avaliamos a facilitação no uso de órteses suropodálicas que são benéficas à marcha. Antes da injeção da toxina botulínica, somente cinco pacientes (25%) eram capazes de utilizar suas goteiras suropodálicas. Na avaliação realizada dois meses após a injeção, 19 pacientes (95%) eram capazes de utilizar suas órteses, devido à melhora nas deformidades em eqüino, que previamente os impediam da utilização das mesmas. Na avaliação final, 17 pacientes (85%) ainda utilizavam suas órteses suropodálicas. Somente três pacientes (15%) tiveram recorrência das deformidades e impedimento na utilização das goteiras suropodálicas.

O presente estudo mostrou que a aplicação intramural de toxina botulínica do tipo A em músculos gastrocnêmios, associada a procedimento fisioterápico de apoio (exercícios de estiramento muscular passivo e treino de marcha) em pacientes portadores de seqüela de PC espástica e deformidades em eqüino dos tornozelos, é uma forma de tratamento eficaz. Ocorreu melhora no grau de amplitude de movimentação passiva da articulação tibiotársica, melhora no padrão de marcha e facilitação no uso de órteses suropodálicas. É importante enfatizarmos que a toxina botulí-

nificant reduction of the deformity, after two months and at the end of treatment. Before the application of botulinum toxin, all 20 patients (100%) walked with the contact of the forefoot at the initial weight bearing phase. At the two months reassessment, only one patient (5%) made the initial ground contact in equinus during weight bearing. The improvement of the equinus gait pattern was statistically significant in the assessment performed two months after the application of the toxin. If we observe the behavior of patients from two months to the end of the period, though, we found that in five (30%) were deformity-free at two months, but with a return of the deformity at six months, which highlights that the improvement in the short run was higher, with a partial loss of the initial improvement. We actually expected the return of the deformity, as we know the effects of the toxin last from three to six months. On the other hand, we kept the improvement of gait pattern in 14 (70%) of the patients, even after the weaning of relaxation effects from botulinum toxin.

In the CP affected child, the ideal is to postpone as much as possible the surgical approach to avoid recurrence of deformities. In this present study, after the toxin application, we managed to postpone other forms of more aggressive therapies, like the surgical approach.

We assessed the effects on the use of AFO. Before the injection of botulinum toxin, only five (25%) patients were able to use their AFOs. Two months after the injection, 19 (95%) of the patients were able to use their orthoses due to the improvement of equinus deformity, which previously prevented the patients to use the AFO. In the final assessment, 17 (85%) patients still wore their AFOs. Only three patients (15%) had deformity recurrence and were precluded to wear their AFOs.

The present study showed that the intramural application of Type-A botulinum toxin in gastrocnemius muscles, associated to a support physical therapy procedure (passive muscle stretching exercises and gait training) in patients with spastic CP and ankle equinus deformities is an effective form of therapy. There was an improvement in the degree of passive tibiotarsal joint range of motion, improvement in the gait pattern, and facilitation of AFO use. It is important to stress that the botulinum toxin is only part of a comprehensive treatment approach. It is essential an intensive program of physical therapy, including muscle stretching exercises after the injections, in order to gain the benefits. The efficacy of such treatment may be even higher, when we gain more experience in handling that

nica é somente parte do tratamento global desses pacientes. Um programa intensivo de fisioterapia, incluindo-se exercícios de estiramento muscular após as injeções, é essencial para a obtenção desses benefícios. A eficácia desse tratamento poderá ser ainda maior, quando adquirirmos mais experiência com o uso dessa neurotoxina; e estudos futuros, utilizando métodos de avaliação objetivos, como a análise tridimensional da marcha, poderão confirmar os nossos resultados, além de poderem oferecer novas perspectivas na avaliação e tratamento desses pacientes.

CONCLUSÕES

1) A toxina botulínica tipo A mostrou ser útil no tratamento da deformidade em eqüino de pacientes portadores de PC do tipo diplégico espástico, quando aplicada em músculos gastrocnêmios na dose de 8UI/kg.

2) A metodologia utilizada mostrou que a toxina botulínica tipo A contribuiu positivamente na melhora clínica da marcha de pacientes diplégicos espásticos com deformidade em eqüino dos pés.

3) A toxina botulínica do tipo A foi elemento facilitador do uso de órteses suropodálicas em pacientes portadores de PC do tipo diplégico espástico.

neurotoxin. Other studies, with the aid of objective assessment methods such as tridimensional gait analysis may confirm our results and might offer new perspectives in the assessment and treatment of those patients.

CONCLUSION

Type-A botulinum toxin is useful in the treatment of equinus deformity of diplegic, spastic type cerebral palsy patients when applied to gastrocnemius muscles in a dosage of 8 MU/kg.

The methodology employed demonstrated that the Type-A botulinum toxin positively contributed to the clinical improvement of gait from diplegic, spastic cerebral palsy patients with equinus deformities.

Type-A botulinum toxin was a facilitator element of AFOs in diplegic, spastic cerebral palsy patients.

REFERÊNCIAS / *REFERENCES*

1. Delwaide P.J., Schwab R.S., Young R.R.: Polysynaptic spinal reflexes in Parkinson's disease. Neurology 24: 820-827, 1974.
2. Lance J.W.: The control of muscle tone, relaxes and movement – Robert Wartenberg Lecture. Neurology 30: 1303-1313, 1980.
3. Granit R.: Systems for control of movement. Premier Congrès Int. Sciences Neurol. Rapports et Discusions. Acta Medica Belgica 63-80, 1957.
4. Greve, J.M.D.: Fisiopatologia da espasticidade. Medicina de Reabilitação 46: 17-19, 1997.
5. Casalis M.E.P.: Espasticidade – Cinesioterapia e terapia medicamentosa. Medicina de Reabilitação 45: 15-18, 1997.
6. Feldman R.G., Kelly-Hayes M., Conomy J.P., Foley J.M.: Baclofen for spasticity in multiple sclerosis: double-blind crossover and three-year study. Neurology 28: 1094-1098, 1978.
7. Whyte J., Robinson K.M.: "Pharmacologic management" in Glenn M., Whyte J. (eds.): The practical management of spasticity in children and adults. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990.
8. Young R.R., Wiegner A.W.: Spasticity. Clin Orthop 219: 50-62, 1987.
9. Gomes C., Santos C.A., Silva J.U.A., Lianza S.: "Paralisia cerebral" in Lianza S.: Medicina de reabilitação. São Paulo, Guanabara Koogan, 288-303, 1995.
10. Mutch L., Alberman E., Hagberg B., Kodama K., Perat M.V.: Cerebral palsy epidemiology – Where are we now and where are we going? Dev Med Child Neurol 34: 547-555, 1992.
11. Minear W.L.: A classification of cerebral palsy. Pediatrics 18: 841, 1956.
12. Hoffer M.M., Koffman M.: "Cerebral palsy" in Nickel V.L., Botte M.J.: Orthopaedic rehabilitation. 2nd ed., New York, Churchil Livingstone, 1992.
13. Gonzalez R.C., Sepulveda R.C., Reyes M.R., Ramirez J.G., Arango E.M.: Botulinum toxin A in management of cerebral palsy. Pediatr Neurol 10: 284-288, 1994.
14. Midura T.F., Arnon S.S.: Infant botulism. Identification of *Clostridium botulinum* and its toxins in faeces. Lancet 30: 934-936, 1976.
15. Pickett J., Berg B., Chaplin E., Brunstetter-Shafer M.A.: Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. N Engl J Med 295: 770-772, 1976.
16. Scott A.B., Rosenbaum A., Collins C.C.: Pharmacologic weakening of extraocular muscles. Invest Ophthalmol 12: 924-927, 1973.
17. Scott A.B.: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 87: 1044-1049, 1980.
18. Bhakta B.B., Cozens J.A., Bamford M.A., Camberlain M.A.: Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 61: 30-35, 1996.
19. Dunne J.W., Heye N., Dunne S.: Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58: 232-235, 1995.
20. Hambleton P.: "Botulinum neurotoxins: origin, structure, molecular actions and antibodies" in Moore P.: Botulinum toxin treatment, 1st ed., Oxford, Blackwell Science, 16-27, 1995.
21. Komann L.A., Mooney J.F., Smith B.P., Goodman A., Mulvaney T.: Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. J Pediatr Orthop 13: 489-495, 1993.
22. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P., Goodman A., Mulvaney T.: Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report

of a preliminary, randomized, double-blind study. J Pediatr Orthop 14: 299-303, 1994.

23. Bobath K.: Base Neurofisiológica para Tratamento de la Parálisis Cerebral Editorial Médica Panamericana, Zed, Buenos Aires, Argentina, 1982.
24. Marty G.R., Dias L.S., Gaebler-Spira D.: Selective posterior rhizotomy and soft-tissue procedures for the treatment of cerebral diplegia. J Bone Joint Surg [Am] 77: 713-718, 1995.
25. Bohannon R.W., Smith M.B.: Inter-rater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 67: 206-207, 1987.
26. Hollander M., Wolfe D.A.: Nonparametric Statistical Methods. New York, John Wiley & Sons, 503, 1973.
27. Remington R.D., Schork M.A.: Statistics with Applications to Biological and Health Sciences. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1970.
28. Siegel S., Castellan Jr. N.J.: Nonparametric Statistics, 2nd ed., New York, McGraw-Hill, 399, 1988.
29. Reismann M.N., Ganz B.M.: Hallucinations associated with acute baclofen withdrawal: report of two pediatric cases. Poster presented at the 47th Annual Assembly of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Kansas City, MO, October, 1985.
30. Schmidt R.T., Lee R.H., Spehlmann R.: Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 350-356, 1976.
31. Van Hemet J.C.J.: "A double-blind comparison of baclofen and placebo in patients with spasticity of cerebral origin" in Feldman, Young, Koella: Spasticity: Disordered Motor Control. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1980.
32. Ward A., Chaffman M.O., Sorkin E.M.: Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. Drugs 32: 130-168, 1986.
33. Ferraretto I.: Avanços de Ortopedia em Paralisia Cerebral. Caderno de Atualização Científica – Série Medicina & Saúde. 1ª ed., São Paulo, Frôntis Editorial, 25-75, 1997.
34. Dutton J.J., Bucley E.G.: Botulinum toxin in the management of blepharospasm. Arch Neurol 43: 380-382, 1986.
35. Stell R., Thompson P.D., Mardsen C.D.: Botulinum toxin in spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51: 920-923, 1988.
36. Cohen L.G., Halletti M., Geller B.D., Hochberg F.: Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 355-363, 1989.
37. Moss R., Bond R.R., Zafonte D.O.: Botulinum A toxin: treatment for bilateral III nerve palsy. Arch Phys Med Rehabil 72: 833, 1991.
38. Pullman S.L., Greene P., Fann S., Pedersen S.: Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Arch Neurol 53: 617-624, 1996.
39. Sloop R.R., Bradley A.C., Escutin R.O.: Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is refrozen or refrigerated for two weeks before use. Neurology 48: 249-253, 1997.
40. Boyd R., Pliatsios V., Starr R., Nattrass G., Graham H.K.: Biomechanical transformation of the gastrocsoleus muscle by injection of botulinum toxin A and casting in ambulant children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 39: 13, 1997.
41. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K.: Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 36: 386-396, 1994.
42. Denislic M., Meh D: Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. Neuropediatrics 26: 249-252, 1995.
43. Galli M., Motta F.: Gait analysis in the evaluation of botulinum toxin A treatment. Dev Med Child Neurol 78: 28, 1998.
44. Hesse S., Krajnik J., Luecke D.: Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. Stroke 27: 455-460, 1996.
45. Sutherland D.H., Kaufmann K.R., Wyatt M.A., Chambers H.G.: Injection of botulinum A toxin into the gastrocnemius muscle of patients with cerebral palsy: a 3-D motion analysis study. Dev Med Child Neurol 37: 17-18, 1995.
46. Wong V.: Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. Pediatr Neurol 18: 124-131, 1998.
47. Sutherland D.H., Olsen R., Cooper L., Woo L.: The development of mature gait. J Bone Joint Surg [Am] 62: 336-353, 1980.
48. Cosgrove A.P., Graham H.K.: Botulinum toxin A prevents the development of contracture in hereditary spastic mouse. Dev Med Child Neurol 36: 379-385, 1994.
49. Carpenter E.B., Seitz D.G.: Intramuscular alcohol as an aid in management of spastic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 22: 497-501, 1980.
50. Ansved T., Odergreen T., Borg C.: Muscle fiber atrophy in leg muscle after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. Neurology 48: 1440-1442, 1997.
51. Girlanda P., Vita G., Nicolosi C., Milone S., Messina C.: Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 844-845, 1992.
52. Olney R.K., Aminoff M.J., Gelb D.J., Lowenstein D.H.: Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injection. Neurology 38: 1780-1783, 1988.
53. Eames N.W., Baker R., Hill N., Graham K., Taylor T., Cosgrove A.: The effect of botulinum toxin A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response. Dev Med Child Neurol 226-232, 1999.