

**FRANCESCO CAMARA BLUMETTI**

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO  
TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE DOS  
MEMBROS INFERIORES EM CRIANÇAS COM  
PARALISIA CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo, para obtenção do título de  
Doutor em Ciências.**

**SÃO PAULO  
2016**

**FRANCESCO CAMARA BLUMETTI**

**O USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO  
TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE DOS  
MEMBROS INFERIORES EM CRIANÇAS COM  
PARALISIA CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo, para obtenção do título de  
Doutor em Ciências.**

**ORIENTADOR:** Prof. JOÃO CARLOS BELLOTI  
**COORIENTADORES:** Prof. JOSÉ ANTONIO PINTO  
Prof. MARCEL JUN SUGAWARA TAMAOKI

**SÃO PAULO  
2016**

Blumetti, Francesco Camara

**O uso da toxina botulínica tipo A no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral: revisão sistemática** / Francesco Camara Blumetti. – São Paulo, 2016.

xviii, 289f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional.

Título em inglês: Botulinum toxin A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy: systematic review.

1. Paralisia Cerebral. 2. Toxina Botulinica Tipo A. 3. Espasticidade Muscular. 4. Revisão.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIRURGIA  
TRANSLACIONAL**

**COORDENADOR:** Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO

## DEDICATÓRIA

*À minha querida esposa Tatiana,  
Que há 16 anos me completa, participando de todas as decisões importantes de minha vida e auxiliando a domar minha alma inquieta.*

*Aos meus pais,  
Que me criaram em um ambiente cercado de alegria e amor, me ensinando acima de tudo a ser uma pessoa correta e a sempre perseguir meus sonhos.*

*Ao meu sogro José Antonio,  
Que me estimulou a seguir o caminho menos percorrido dentro de nossa profissão e arte, a quem serei eternamente grato.*

*À minha sogra Maria Luiza,  
Que me acolheu como a um filho em sua casa, me dando segurança e conforto durante alguns dos anos mais difíceis de minha vida.*

*À minha irmã Ana Maria,  
Que mesmo sem saber me ensinou alguns dos princípios de convivência interpessoal que procuro seguir até hoje.*

*Aos meus filhos Giancarlo e Caterina,  
Que deram um novo sentido à palavra felicidade e preencheram um vazio interior que eu nem ao menos sabia que existia.*

*Ao meus avós,  
Que foram verdadeiros exemplos de vida.*

*A todos os meus familiares e amigos,  
Que sempre apoiaram minhas escolhas e instigaram meu espírito sonhador.*

*Às crianças com paralisia cerebral,  
Que a cada sorriso e a cada conquista me fazem lembrar por que fiz as escolhas que fiz.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos, que de maneira direta ou indireta, colaboraram para que este trabalho fosse realizado. De maneira particular, sou grato:

Ao Professor Doutor **Miguel Sabino Neto**, pelo apoio dentro do programa de pós-graduação em cirurgia translacional.

Ao Professor Doutor **João Carlos Belloti**, por ter me conduzido com paciência duas vezes pelos intrincados meandros do academicismo, e por ter me convencido a persistir à despeito das adversidades.

Ao Professor Doutor **José Antonio Pinto**, por ter me estimulado de forma ímpar e oferecido apoio incondicional ao meu desenvolvimento profissional.

Ao Professor Doutor **Akira Ishida**, por ter me aberto muitas portas, incluindo a que me introduziu à colaboração Cochrane.

Ao Professor Doutor **Eiffel Tsuyoshi Dobashi**, por ter me guiado de perto nas principais etapas do meu treinamento, e por ter mantido minha veia científica sempre pérvia.

Ao Professor Doutor **Marcel Jun Tamaoki**, pelo seu coleguismo e pelo auxílio inestimável em diversos passos desta revisão.

Ao Doutor **Mário Lenza**, por ter me ajudado a compreender o universo Cochrane e a organizar minhas ideias na elaboração desta revisão.

Aos Doutores **Paulo Selber**, **Matthias Axt** e **Mauro César de Moraes Filho**, que engrandeceram meus conhecimentos sobre a paralisia cerebral de maneira exponencial e sem dúvida facilitaram a execução deste projeto.

À **Roseli Nazaré Pereira Paschoa**, por todos os conselhos e orientações dentro do programa de pós-graduação.

Aos colegas e amigos do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo, particularmente da **Disciplina de Ortopedia Pediátrica** e do **Grupo de Medicina Baseada em Evidências**, por terem me apoiado nos momentos decisivos do desenvolvimento deste projeto.

Aos colegas e amigos da **Associação de Assistência à Criança Deficiente**, por terem me acolhido como se ali fosse a minha casa e terem contribuído de forma tão contundente com meu crescimento pessoal e profissional.

Aos colaboradores do “Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group” de Belfast, particularmente à **Joanne Wilson** e **Margaret Anderson**, que coordenaram o processo editorial desta revisão sistemática.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de busca, rastreamento, avaliação e inclusão dos estudos. ....	60
Figura 2 – Distribuição da média de idades do grupo intervenção nos estudos incluídos.. .....	64
Figura 3 – Representação gráfica da avaliação de risco de viés.....	78
Figura 4 – Sumário das avaliações individuais do risco de viés para cada estudo .....	79
Figura 5 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: "Physician Rating Scale" (PRS) – Comparação 1.....	84
Figura 6 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares – Velocidade de Marcha – Comparação 1.....	86
Figura 7 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares – Comprimento do Passo – Comparação 1.....	86
Figura 8 – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Score Total – Comparação 1.....	88
Figura 9 – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Score Meta – Comparação 1.....	89
Figura 10 – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: Todos os Escores – Comparação 1.....	91
Figura 11 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 1.....	93
Figura 12 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Extensão do Joelho (Ângulo Poplíteo) – Comparação 1.....	93
Figura 13 – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação – Opinião dos Cuidadores – Comparação 1.....	95
Figura 14 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 1.....	97
Figura 15 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores do Joelho (Isquiotibiais) – Comparação 1.....	98
Figura 16 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Adutores do Quadril – Comparação 1.....	98



Figura 17 – Gráfico de floresta para o desfecho Eventos Adversos – Comparação 1.	100
Figura 18 – Análise de sensibilidade para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 1 .....	103
Figura 19 – Análise de sensibilidade para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 1 .....	104
Figura 20 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (Melhora) – Comparação 2. ....	106
Figura 21 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Avaliação Videográfica da Marcha (Melhora) – Comparação 2. ....	107
Figura 22 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio – Comparação 2.....	108
Figura 23 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Balanço – Comparação 2 ...	109
Figura 24 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Todas as Escalas – Comparação 2 .....	110
Figura 25 – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Total – Comparação 2.....	112
Figura 26 – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Meta – Comparação 2 .....	113
Figura 27 – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Melhora do Escore da Dimensão Andar (Dicotômico) – Comparação 2 .....	114
Figura 28 – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI) – Comparação 2.....	115
Figura 29 – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) – Performance – Comparação 2	116
Figura 30 – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: Todos os Escores – Comparação 1.....	117
Figura 31 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 2.....	120
Figura 32 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Extensão do Joelho – Comparação 2.....	120

Figura 33 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Abdução do Quadril – Comparação 2.....	121
Figura 34 – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação: “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) – Escore de Satisfação – Comparação 2 .....	123
Figura 35 – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação: Percepção de Melhora – Comparação 2 .....	124
Figura 36 – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação: “Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities” (CPCHILD) - Comparação 2 .....	125
Figura 37 – Gráfico de floresta para o desfecho Qualidade de Vida: “Cerebral Palsy Quality of Life questionnaire” (CP-QoL) – Comparação 2 .....	126
Figura 38 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 2 .....	127
Figura 39 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores do Joelho (Isquiotibiais) – Comparação 2 .....	128
Figura 40 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Adutores do Quadril – Comparação 2 .....	128
Figura 41 – Gráfico de floresta para o desfecho Eventos Adversos – Comparação 2 .	131
Figura 42 – Análise de sensibilidade para o desfecho Eventos Adversos – TBA comparado ao Placebo – Comparação 2.....	134
Figura 43 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (PRS) – Comparação 3.....	136
Figura 44 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Dorsiflexão do Tornozelo no Contato Inicial – Comparação 3.....	138
Figura 45 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio – Comparação 3.....	138
Figura 46 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Balanço – Comparação 3 ...	139
Figura 47 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares – Velocidade – Comparação 3 .....	140
Figura 48 – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Meta – Comparação 3 .....	141

Figura 49 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 3.....	143
Figura 50 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 3 .....	145
Figura 51 – Gráfico de floresta para o desfecho Eventos Adversos – Comparação 3.	146
Figura 52 – Análise de sensibilidade para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio – Comparação 3..	149
Figura 53 – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Total – Comparação 4.....	151
Figura 54 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Abdução do Quadril – Comparação 4.....	152
Figura 55 – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Adutores do Quadril – Comparação 4 .....	153

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – “Physician Rating Scale” para avaliação observacional da marcha. ....	43
Quadro 2 – Escala de Ashworth modificada. ....	45
Quadro 3 – Exemplo de estratégia de busca para MEDLINE via PubMed. ....	47
Quadro 4 – Sumário da ferramenta Cochrane para avaliação do risco de viés. ....	52
Quadro 5 – Sumário das comparações feitas nesta revisão. ....	67

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 1 – Subgrupo de Curto Prazo .....	155
Tabela 2 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 1 – Subgrupo de Médio Prazo .....	156
Tabela 3 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 1 – Subgrupo de Longo Prazo .....	157
Tabela 4 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 2 – Subgrupo de Curto Prazo .....	158
Tabela 5 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 2 – Subgrupo de Médio Prazo .....	159
Tabela 6 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 2 – Subgrupo de Longo Prazo .....	160
Tabela 7 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 3 – Subgrupo de Curto Prazo .....	161
Tabela 8 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 3 – Subgrupo de Médio Prazo .....	162
Tabela 9 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 3 – Subgrupo de Longo Prazo .....	163
Tabela 10 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 4 – Subgrupo único de Médio Prazo.....	164

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>ADM</b>	Amplitude de movimento
<b>a.C.</b>	Antes de Cristo
<b>CENTRAL</b>	“Central Register of Controlled Trials”
<b>CIF</b>	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
<b>cm</b>	Centímetros
<b>CINAHL</b>	“Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature”
<b>COPM</b>	“Canadian Occupational Performance Measure”
<b>CPCI-S</b>	“Conference Proceedings Citation Index – Science”
<b>CPCHILD</b>	“Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities”
<b>CP-QoL</b>	“Cerebral Palsy Quality of Life questionnaire”
<b>DM</b>	Diferença de médias
<b>DMCI</b>	Diferença mínima clinicamente importante
<b>DMP</b>	Diferença de medias padronizada
<b>DP</b>	Desvio padrão
€	Euros
<b>EA</b>	Eventos Adversos
<b>EAM</b>	Escala de Ashworth modificada
<b>EBSCO</b>	“Elton Bryson Stephens Company”
<b>ECCR</b>	Ensaio clínico controlado randomizado
<b>EMBASE</b>	“Excerpta Medica Database”
<b>ETM</b>	Escala de Tardieu Modificada
<b>GMFM</b>	“Gross Motor Function Measure”
<b>GMFCS</b>	“Gross Motor Function Classification System”
<b>GRADE</b>	“Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation”
<b>ITT</b>	Intenção de Tratar
<b>I<sup>2</sup></b>	Teste de Heterogeneidade
<b>JPS</b>	“Johnstone Pressure Splint”
<b>kg</b>	Quilograma
<b>MEDLINE</b>	“Medical Literature Analysis and Retrieval System Online”
<b>m</b>	Metro

<b>m.</b>	Músculo
<b>mm.</b>	Músculos
<b>mg</b>	Miligrama
<b>MMII</b>	Membros inferiores
<b>m/s</b>	Metros por segundo
<b>PC</b>	Paralisia cerebral
<b>PEDI</b>	“Pediatric Evaluation of Disability Inventory”
<b>PM</b>	Percentual de migração do quadril
<b>PRS</b>	“Physician Rating Scale”
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>SSCI</b>	“Social Sciences Citation Index”
<b>SWASH</b>	“Standing, Walking And Sitting Hip Orthosis”
<b>TBA</b>	Toxina botulínica tipo A
<b>UI</b>	Unidades Internacionais
<b>WoS</b>	“Web of Science”

# SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>v</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....</b>	<b>xiv</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>xvi</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xvii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>7</b>
<b>3. LITERATURA.....</b>	<b>9</b>
<b>4. MÉTODO .....</b>	<b>40</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>166</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>185</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>187</b>
<b>NORMAS ADOTADAS .....</b>	<b>201</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>203</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>206</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>269</b>
<b>GLOSSÁRIO .....</b>	<b>286</b>



## RESUMO

**Introdução:** a paralisia cerebral (PC) é a causa mais comum de deficiência motora em crianças nos países desenvolvidos. O tipo de distúrbio motor mais frequentemente observado na PC é a espasticidade, e seu controle representa um grande desafio no tratamento destes pacientes. A toxina botulínica tipo A (TBA) é um agente que vem sendo utilizado nas últimas décadas para induzir um bloqueio neuromuscular focal, com potencial para controlar os efeitos deletérios da espasticidade. **Objetivos:** Avaliar a efetividade e a segurança da TBA no tratamento da espasticidade nos membros inferiores em crianças com PC, visando a melhora da marcha, da função, amplitude de movimento e satisfação. **Métodos:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e de acordo com o método estabelecido pela Colaboração Cochrane. As seguintes bases de dados foram pesquisadas: MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL, SSCI e CPCI-S. Não houve restrição em relação ao idioma ou data. A última busca foi realizada em dezembro de 2014. Foram incluídos estudos envolvendo crianças com paralisia cerebral, comparando o uso da toxina botulínica tipo A nos membros inferiores com outras intervenções. Os desfechos primários avaliados foram o padrão de marcha e a funcionalidade. Os desfechos secundários foram a amplitude de movimento articular, a satisfação, a qualidade de vida e a medida da espasticidade. Dois autores selecionaram os estudos, avaliaram a qualidade metodológica e extraíram os dados de forma independente. Um terceiro autor foi consultado nos eventuais casos de discordância. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio da Ferramenta Cochrane de Risco de Viés. A qualidade da evidência para cada desfecho principal foi graduada de acordo com o sistema GRADE. Sempre que possível a síntese quantitativa dos dados (metanálise) foi realizada. Os dados dicotômicos foram avaliados por meio do risco relativo. Os dados contínuos foram avaliados por meio da diferença de médias. Um nível de significância estatística de 5% foi utilizado. A avaliação da heterogeneidade se baseou no teste do  $I^2 > 50\%$  e análise visual. **Resultados:** Foram encontrados 26 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 1137 participantes. O uso de diferentes protocolos de aplicação da toxina botulínica foi comparado ao (1) cuidado usual ou fisioterapia, (2) placebo ou “sham”, (3) gessos seriados, (4) órteses. Na comparação 1 (11 estudos), evidências de baixa e muito baixa qualidade demonstraram

superioridade da TBA na melhora visual da marcha no médio prazo e da funcionalidade no curto prazo. Também foi observada maior efetividade da TBA na melhora da amplitude de movimento do tornozelo e joelho e na satisfação, embora tenha sido relacionada a uma maior incidência de eventos adversos. Na comparação 2 (dez estudos), evidências de moderada e alta qualidade demonstraram superioridade da TBA na melhora do padrão de marcha no curto e médio prazo, mas não na funcionalidade no curto, médio e longo prazo. Não foram observadas diferenças entre os grupos na amplitude de movimento articular e na incidência de eventos adversos, embora o grupo TBA tenha apresentado maiores índices de satisfação. Na comparação 3 (quatro estudos), evidências de baixa e moderada qualidade não demonstraram diferença entre os grupos no padrão de marcha no curto e médio prazo e na funcionalidade no curto, médio e longo prazo. A amplitude de movimento do tornozelo e taxa de eventos adversos foi similar entre os grupos. Na comparação 4 (um estudo), evidências de muito baixa qualidade demonstram superioridade da TBA na funcionalidade e amplitude de movimento do quadril. **Conclusões:** Quando comparada a um grupo controle ou placebo, a TBA foi efetiva no controle da espasticidade na PC no que diz respeito à melhora da marcha e à satisfação. A taxa de eventos adversos foi semelhante ao placebo. Também houve superioridade da TBA quando comparado ao uso de órteses na funcionalidade e amplitude de movimento. Entretanto, a TBA não se mostrou superior aos gessos seriados em nenhum dos desfechos avaliados.

## **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) é considerada a causa mais comum de deficiência física na infância nos países desenvolvidos, afetando cerca de dois em cada 1000 nascidos vivos (BLAIR, 2010). No Brasil não há estudos conclusivos sobre o tema e a incidência depende do critério diagnóstico de cada estudo. Estima-se que a incidência em países em desenvolvimento atinja cerca de sete para cada 1000 nascidos vivos, devido à assistência perinatal muitas vezes inadequada (MANCINI et al., 2002).

O termo “paralisia cerebral” na realidade não se refere a um diagnóstico específico, mas a um grupo de distúrbios neuromotores de diferentes etiologias e apresentações clínicas. Baseado nos resultados do Workshop Internacional sobre a Definição e a Classificação da PC publicados em 2007, a seguinte definição foi proposta: “A Paralisia Cerebral descreve um grupo de desordens do desenvolvimento do movimento e da postura, causando limitações nas atividades. São atribuídas a distúrbios não progressivos que ocorrem no encéfalo em desenvolvimento. As desordens motoras da PC são geralmente acompanhadas por alterações na sensação, percepção, cognição, comunicação e comportamento, podendo também ser acompanhadas por crises convulsivas e por problemas musculoesqueléticos secundários” (POTTER, 2007).

O registro mais antigo de um possível paciente com PC é atribuído aos egípcios. No templo de Memphis, foi encontrada a representação de um homem adulto com características compatíveis com a hemiplegia espástica, datando do século 5o A.C (SCHERZER, 2001).

Ao longo da história do mundo ocidental, pintores e escritores retrataram indivíduos com deficiências que, aos olhos da medicina atual, poderiam ser considerados casos de PC. A “Cura do Homem Manco”, de Rafael Sanzio, e o duque de Gloucester, da obra Ricardo III de William Shakespeare, são considerados notórios exemplos em que são representados personagens que possivelmente apresentavam PC (RAJU, 2006).

A primeira descrição científica da doença é atribuída a \*CAZAUVIELH, em seu estudo publicado em 1827 sobre a atrofia cerebral na “paralysie congeniale”. Outros autores descreveram casos isolados de pacientes com a suposta atrofia cerebral, mas a sua etiopatogenia permanecia desconhecida.

Em 1853, \*\*W.J. LITTLE descreveu em sua monografia uma possível associação entre causas obstétricas e a espasticidade observadas em alguns de seus pacientes. Mas foi apenas em 1861, quando LITTLE apresentou os resultados de suas pesquisas perante a Sociedade Obstétrica de Londres, que se estabeleceu uma relação direta entre os partos laboriosos, a prematuridade e a hipóxia neonatal com os distúrbios físicos e mentais apresentados por algumas crianças (LITTLE, 1861). Entretanto, o termo “Paralisia Cerebral” foi introduzido somente mais tarde, em 1889, por \*\*\*OSLER.

A assistência inadequada ao parto levando à anóxia perinatal, comum em países menos desenvolvidos, é classicamente descrita com uma das principais causas de PC (LITTLE, 1861). Entretanto, a real proporção de pacientes em que esta correlação existe é relatada na literatura de forma bastante variável (ELLENBERG, NELSON, 2013). Paradoxalmente, nas últimas décadas, a incidência de PC se manteve estável nos centros mais desenvolvidos, possivelmente devido ao surgimento de novas tecnologias e unidades de terapia neonatal que levam à maior sobrevivência de recém nascidos de extremo baixo peso (BLAIR et al., 2007).

Os métodos terapêuticos disponíveis para a PC visam a tratar as consequências do distúrbio cerebral primário. O tratamento da paralisia cerebral deve ser feito por equipe multiprofissional, procurando abordar os diversos domínios da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) e buscando considerar todos os aspectos físicos, psicológicos e sociais dos pacientes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001; FARIAS, BUCHALLA, 2005). A maioria dos tratamentos é

---

\* **Cazauvielh J.** Recherches sur l'agenesie cerebral e la paralysie congeniale. Arch Gen Med 1827. apud Scherzer AL. Pediatric Habilitation - Early diagnosis and interventional therapy in cerebral palsy. 3rd ed. New York: Editora Dekker; 2001.

\*\* **Little WJ.** On the nature and course treatment of deformities of human frame. Being a course of lectures delivered at the Royal Orthopedic Hospital in 1843 and 1844. London: Longman, Brown, Green, and Longmans; 1853. apud Raju TNK. Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. Clinics Perinatol. 2006; 33(2):233-50.

\*\*\* **Osler W.** The cerebral palsies of children: a clinical study from the infirmary for nervous diseases. Philadelphia: P. Blakiston; 1889. apud Raju TNK. Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. Clinics Perinatol. 2006; 33(2):233-50.

direcionado aos sintomas positivos da PC, como a hipertonia e a espasticidade, decorrentes da lesão do neurônio motor superior (DEON, GAEBLER-SPIRA, 2010). O conhecimento do tipo de distúrbio motor, nível funcional e padrão de acometimento são essenciais para se planejar o tratamento de forma correta.

A espasticidade é o tipo de distúrbio motor mais comum na PC, e é definida como um aumento do tônus com o estiramento rápido das fibras musculares (SANGER, 2003). A fisiopatologia da espasticidade é complexa mas tem como característica principal uma exacerbação do arco reflexo medular. Este fenômeno é mediado por diversos mecanismos incluindo: (1) hipersensibilidade do neurônio motor inferior secundária à denervação causada pela lesão do neurônio motor superior; e (2) excitabilidade reduzida de circuitos inibitórios pré-sinápticos e pós-sinápticos que controlam o reflexo de estiramento (TROMPETTO et al., 2014).

O tratamento da espasticidade pode ser dividido em sistêmico, neurocirúrgico e local. Os métodos sistêmicos consistem no uso de drogas que promovem relaxamento muscular de forma não seletiva, como o baclofeno e os benzodiazepínicos (DEON, GAEBLER-SPIRA, 2010), que podem estar associados a efeitos colaterais em doses mais altas.

Os métodos neurocirúrgicos consistem na rizotomia dorsal seletiva que, embora tenha bons resultados, é um método invasivo e irreversível, e na aplicação de baclofeno intratecal, geralmente indicado nos casos mais graves (PAPAVASILIOU, 2009).

Os métodos locais são representados pelos bloqueios neurolíticos com fenol ou toxina botulínica, e tem como vantagens não apresentarem efeitos sistêmicos significativos, além de serem pouco invasivos e permitirem atuar apenas nos grupamentos musculares de interesse (KOMAN et al., 1996).

O fenol é um agente que promove uma degeneração axonal quando injetado na bainha neural e induz redução localizada da espasticidade. Seu uso está restrito a nervos puramente motores pois pode causar neuralgia em nervos mistos (KOMAN et al., 1996).

A toxina botulínica (TB) é produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia gram-positiva causadora do botulismo humano. A toxina é formada por uma cadeia pesada e uma cadeia leve, conectadas por pontes dissulfeto. A cadeia pesada promove a ligação da TB a sítios específicos de alta afinidade nos terminais nervosos colinérgicos. A cadeia leve, por sua vez, é internalizada na célula e diminui a liberação de acetilcolina, induzindo a um bloqueio neuromuscular (BRIN, 1997; KOSTRZEWA, SEGURA-AGUILAR, 2007).

BROOKS (1954) foi o primeiro autor a observar que aplicações intramusculares da toxina botulínica tipo A (TBA) poderiam bloquear a liberação de acetilcolina na placa mioneural. Durante as décadas subsequentes, diversos autores publicaram estudos sobre o uso terapêutico da TBA em diversas doenças, demonstrando a sua segurança e efetividade na indução de fraqueza muscular focal sem a ocorrência de complicações sistêmicas significativas (COSTA et al., 2005a; 2005b).

Nas últimas duas décadas, um grande número de estudos foram publicados sobre o uso da TBA no tratamento da espasticidade na PC. Desde os estudos iniciais de KOMAN e colaboradores (KOMAN et al., 1993; 1994; 1996), diversos ensaios clínicos sobre o tema foram realizados. Entretanto, a grande heterogeneidade de grupamentos musculares visados e tipos de desfechos avaliados tornam as evidências disponíveis de difícil interpretação. Dentro do conceito da medicina baseada em evidências, o melhor desenho de estudo para sumarizar de forma organizada o resultado destes ensaios clínicos seria a revisão sistemática (RS). A RS responde a uma pergunta claramente formulada, de acordo com métodos e critérios bem estabelecidos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, além de coletar e analisar os dados dos estudos incluídos (SACKETT et al., 1996).

Uma RS prévia avaliou o papel da TBA no controle da espasticidade dos membros inferiores na PC. Entretanto, o estudo foi publicado em 2000, antes de grande parte da massa de evidência sobre o tema ter sido gerada (ADE-HALL, MOORE, 2000). Tanto a morbidade causada por esta condição clínica quanto o potencial impacto econômico ao sistema de saúde, justificam a necessidade de se determinar a efetividade e segurança desta abordagem terapêutica para este grupo de pacientes.

## **2. OBJETIVO**



## **2. OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho é avaliar a segurança e a efetividade do uso da TBA no tratamento da espasticidade dos membros inferiores na PC.

### **2.1 PERGUNTA CLÍNICA**

A TBA é efetiva e segura para a redução dos efeitos clínicos provocados pela espasticidade dos membros inferiores na PC, quando comparado a outros métodos de tratamento?

### **2.2 HIPÓTESE**

Esta revisão busca avaliar a hipótese de que a TBA é mais efetiva que o placebo ou outros métodos de tratamento no controle da espasticidade dos membros inferiores da PC, considerando-se a melhora do padrão de marcha, da funcionalidade, amplitude de movimento articular e satisfação.

### **3. LITERATURA**

### 3. LITERATURA

Nesta seção serão apresentados estudos que avaliaram o uso da TBA no tratamento da espasticidade dos músculos dos membros inferiores em pacientes com PC. A revisão de literatura foi subdividida em (1) estudos pioneiros sobre o tema, (2) ensaios clínicos comparando a TBA a outras intervenções, (3) ensaios clínicos comparando diferentes doses ou preparações comerciais de TBA, (4) ensaios clínicos comparando diferentes técnicas e regimes de aplicação de TBA, (5) outras revisões sistemáticas e (6) outros estudos considerados relevantes, por abordarem algum aspecto de interesse que não tenha sido estudado por um ECCR.

#### 3.1 ESTUDOS PIONEIROS SOBRE O USO DA TBA NA PC

KOMAN, MOONEY, SMITH, GOODMAN, MULVANEY (1993) publicaram os primeiros resultados de uma investigação preliminar do uso da TBA no tratamento da espasticidade na PC. Foram avaliados prospectivamente 27 pacientes (idade de 3-16 anos) com deformidades dinâmicas secundárias à espasticidade muscular. A dose utilizada de TBA foi de 1-2 UI/kg inicialmente, sendo aumentada conforme necessário até um máximo de 6 UI/kg. A amostra foi heterogênea em relação à distribuição motora, nível funcional e músculos tratados. Foi observada redução na espasticidade pela Escala de Ashworth Modificada (EAM) após 12-72h, e o efeito foi mantido por três a seis meses. Não foram relatados eventos adversos importantes. Os autores concluem que a TBA pode ser utilizada como um tratamento adjuvante na PC espástica, podendo ser eficaz como forma de retardar o tratamento cirúrgico ortopédico ou diminuir o número de intervenções necessárias.

PASCUAL-PASCUAL, SÁNCHEZ DE MUNIAIN, ROCHE, PASCUAL-CASTROVIEJO (1997) avaliaram os resultados do uso da TBA em 39 pacientes com PC espástica e/ou distônica em um estudo prospectivo aberto, envolvendo múltiplos grupos musculares nos membros inferiores e superiores. Os pacientes receberam uma dose total de 1-10 UI/kg de TBA em uma ou duas sessões e foram seguidos por 12 meses. Eventos adversos foram observados em seis casos (15,4%), sendo todos considerados leves. A melhora da espasticidade e amplitude de movimento foi observada na maioria dos casos. Os autores concluem que a TBA é efetiva no

tratamento da PC e, se associado com fisioterapia adequada, seus resultados podem ser duradouros e até permanentes.

SÁNCHEZ-CARPINTERO, NARBONA (1997) avaliaram prospectivamente um grupo de 27 pacientes (média de idade de 6 anos e 7 meses), com PC hemiparética e diparética, submetidos ao tratamento com TBA em múltiplos grupos musculares dos membros inferiores (mm. adutores do quadril, isquiotibiais, tríceps sural e tibial posterior). A dose utilizada foi de 1-2 UI/Músculo/kg e o tempo de seguimento variou de 5-17 meses. Foi observado melhora de 24% no PRS e de 66% na abdução do quadril, quando comparado aos valores iniciais. O efeito da TBA foi máximo após dois meses, estabilizou-se dos quatro aos seis meses e decaiu nos dois meses finais. A melhora da marcha foi relatada pelos pais em 96% dos pacientes, tendo sido mantida mesmo após o fim do efeito anti espástico da toxina. Os autores propõem o uso de dosagens iniciais maiores de TBA e sugerem que a estabilidade do padrão postural de cada paciente deve ser levada em consideração na escolha dos músculos tratados. Além disso, apoiam o uso da TBA também em contraturas musculares fixas, podendo ser associada a talas ou gessos para alongamento.

WONG (1998) avaliou 17 crianças (média de idade de 5 anos e 7 meses) portadoras de PC espástica tetraparética ou diparética submetidas ao tratamento com TBA, em um estudo prospectivo. Os grupos musculares tratados incluíram mm. adutores do quadril, gastrocnêmios, isquiotibiais e quadríceps. A dose total de TBA foi de 6UI/kg e o tempo de seguimento foi de 10-24 meses. O efeito foi evidente após 72 horas e atingiu o seu ápice geralmente após uma a duas semanas, apresentando duração total de três a dez meses. Foi observada uma diminuição significativa da espasticidade, medida pela EAM. O arco de movimento do quadril também apresentou melhora em relação ao inicial, mesmo nos pacientes que receberam aplicações de TBA apenas nos mm. isquiotibiais e gastrocnêmios. O único evento adverso relatado foi dor local, de caráter leve e transitório. O autor conclui que a TBA é útil como tratamento adjuvante no controle da espasticidade na PC, principalmente nos pacientes mais jovens.

HEINEN, LINDER, MALL, KIRSCHNER, KORINTHENBERG (1999) publicaram o primeiro estudo direcionado para a avaliação do uso da TBA no tratamento da espasticidade dos mm. adutores do quadril na PC espástica. Um total de

26 pacientes (média de idade de 11 anos), com deformidade dinâmica em adução dos quadris, foram avaliados prospectivamente. O padrão predominante foi a tetraparesia em 92% dos casos, sendo que 69% dos pacientes apresentavam comprometimento motor grave. A dose utilizada de TBA não foi descrita, e o tempo de seguimento foi de 12-18 semanas. Foi observado melhora na espasticidade (EAM), na avaliação da GMFM e no arco de movimento do quadril, quando comparados aos seus valores iniciais. Por meio de um questionário padronizado, os pais referiram melhora no cuidado diário e higiene, facilitação no posicionamento e diminuição da dor. Os autores concluem que a TBA produz efeitos benéficos nas atividades de vida diária dos pacientes com PC e espasticidade dos mm. adutores do quadril.

YANG, CHAN, CHUANG, LIU, CHIU (1999) avaliaram prospectivamente os efeitos da TBA na redução da espasticidade e melhora da função locomotora em crianças com PC espástica. Um grupo de 28 pacientes foi submetido ao tratamento com TBA nos mm. adutores do quadril e/ou gastrocnêmios. Um grupo de dez pacientes, cujos pais recusaram o tratamento com TBA, foi utilizado como controle. A avaliação dos resultados foi feita em 6-12 semanas. A espasticidade média dos mm. adutores do quadril apresentou uma diminuição de 2,7 para 1,5 (EAM). A distância média de caminhada apresentou uma melhora de 46,17m para 55,32m após seis semanas, e para 66,6m após 12 semanas, no grupo TBA. Também foi observado melhora de parâmetros da GMFM (medida da função motora grossa) no grupo TBA. Entretanto, a variação no padrão de marcha foi semelhante entre os grupos. Os autores concluem que a TBA é efetiva no controle da espasticidade e melhora da GMFM na PC espástica.

GORMLEY, GAEBLER-SPIRA, DELGADO (2001) avaliaram a experiência de três centros especializados nos EUA, no tratamento da PC espástica com a TBA. Um total de 270 pacientes (média de idade 6,2 anos) foram tratados em um período de dois anos. A dosagem média utilizada de TBA variou de 7,7 a 10,8 UI/kg de peso corporal. A dosagem máxima utilizada em cada sessão variou de 154 a 205 U. A maioria dos pacientes recebeu aplicações de TBA nos membros inferiores, particularmente nos mm. gastrocnêmios, adutores do quadril e isquiotibiais. O intervalo entre as sessões variou de 134 a 199 dias. Os autores concluem que o uso da TBA deve ser individualizado para cada criança e deve ser iniciado precocemente.

### 3.2 ENSAIOS CLÍNICOS COMPARANDO A TBA A OUTRAS INTERVENÇÕES

KOMAN, MOONEY, SMITH, GOODMAN, MULVANEY (1994) publicaram o primeiro ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR) piloto, avaliando o uso da TBA em 12 pacientes com PC espástica. Este estudo foi direcionado para o tratamento da deformidade dinâmica em equino do tornozelo, por meio da aplicação de TBA no músculo tríceps sural. Foi observado que os pacientes do grupo submetido ao tratamento com TBA apresentaram melhora no PRS (“Physician Rating Scale”) quando comparado ao grupo placebo, o que reflete melhor qualidade de marcha. Não foram relatadas complicações importantes advindas do tratamento. Os autores concluem que a TBA é uma alternativa segura e efetiva em crianças com PC, sendo recomendados novos estudos prospectivos.

CORRY, COSGROVE, DUFFY, MCNEILL, TAYLOR, GRAHAM (1998) publicaram o primeiro ECCR comparando o uso de TBA nos mm. flexores plantares de tornozelo a gessos seriados. Foram incluídas 20 crianças (média de idade 4,6 anos), com hemi ou diparesia, divididas em dois grupos: grupo TBA (aplicação de Botox® 6-8UI/kg ou Dysport® 15UI/kg nos mm. gastrocnêmio e solear) e grupo gessos seriados. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em termos de efetividade na melhora da marcha e na amplitude de movimento. Os autores observaram que o efeito da TBA sobre os desfechos avaliados foi mais prolongado, mas o tempo médio para reintervenção foi similar. O índice de eventos adversos foi maior no grupo submetido a gessos seriados.

FLETT, STERN, WADDY, CONNELL, SEEGER, GIBSON (1999) compararam o uso de TBA a gessos seriados no tratamento do equino espástico na PC em um ECCR. Foram incluídas 20 crianças (idade entre 2 e 8 anos), deambuladoras, divididas em dois grupos: grupo TBA (aplicação de Botox® na dose de 4-8UI/kg nos mm. flexores plantares) e grupo gessos seriados. As avaliações foram realizadas dois, quatro e seis meses pós-intervenção. Os autores não observaram diferenças significativas na amplitude de movimento, espasticidade, escores do GMFM e avaliação da marcha entre os grupos. Entretanto, os pais referiram preferência pela TBA devido a inconveniência dos gessos seriados.

SUTHERLAND, KAUFMAN, WYATT, CHAMBERS, MUBARAK (1999) publicaram um ECCR placebo-controlado avaliando o padrão de marcha de pacientes com PC tratados com TBA. Foram incluídas 20 crianças (média de idade 6,1 anos), com hemi ou diparesia, divididas em dois grupos: grupo TBA (duas aplicações de Botox® 4UI/kg nos mm. gastrocnêmios com intervalo de quatro semanas) e grupo placebo. As avaliações foram realizadas após quatro e oito semanas. Os autores observaram melhora dos parâmetros da cinemática da marcha apenas no grupo intervenção, e concluem que a TBA é efetiva na melhora da marcha dos pacientes com PC no curto prazo.

KOMAN, MOONEY, SMITH, WALKER, LEON (2000) publicaram o primeiro ECCR multicêntrico, placebo-controlado, avaliando a efetividade da TBA no tratamento da espasticidade dos MMII na PC. Foram incluídas 114 crianças com PC e equino dinâmico do tornozelo. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo TBA (duas aplicações de Botox® 4UI/kg nos mm. gastrocnêmios com um intervalo de quatro semanas) e grupo placebo. As avaliações foram realizadas após duas, quatro, oito e 12 semanas. Foi observado superioridade da TBA na avaliação visual da marcha e na dorsiflexão ativa do tornozelo, mas não na dorsiflexão passiva. Os autores observaram uma incidência maior de eventos adversos no grupo TBA, mas todos foram leves ou moderados.

BARWOOD, BAILLIEU, BOYD, BRERETON, LOW, NATTRASS, GRAHAM (2000) elaboraram um ECCR duplo-cego envolvendo 16 pacientes com PC espástica diparética ou tetraparética (média de idade 4,7 anos). O objetivo do estudo foi avaliar o papel da TBA na redução da dor pós-operatória após a tenotomia dos mm. adutores do quadril e iliopsoas, quando comparado a um grupo placebo. A dose total de TBA foi de 8UI/kg por paciente, administrada cinco a dez dias antes do procedimento cirúrgico. Em relação ao grupo Placebo, a TBA esteve associada com redução na média dos escores de dor (74%), na necessidade de analgésicos (50%) e na duração da internação hospitalar (33%). Os autores concluem que a espasticidade é um componente importante da dor pós-operatória neste grupo de pacientes, e pode ser controlada com o uso da TBA.

BOYD, DOBSON, PARROTT, LOVE, OATES, LARSON, BURCHALL, CHONDROS, CARLIN, NATTRASS, GRAHAM (2001) publicaram o primeiro

ECCR voltado à avaliação do uso da TBA na espasticidade dos mm. adutores do quadril em pacientes com PC. Foram incluídas 39 crianças (média de idade de 3 anos e 2 meses) com padrão motor diparético ou tetraparético. O grupo intervenção (20 participantes) foi submetido à aplicações de TBA nos mm. adutores do quadril a cada seis meses (dose de 16 UI/kg de peso), associado a uma órtese de abdução tipo SWASH. O grupo controle (19 participantes) recebeu apenas o tratamento fisioterápico habitual. O tempo total de seguimento foi de 12 meses. Não foi observado diferença significativa na GMFM final entre os grupos. Quando os valores da GMFM foram analisados considerando-se a distribuição do GMFCS, observou-se que o grupo submetido ao tratamento TBA + SWASH apresentou melhora mais acentuada, em relação aos valores de base, do que o grupo controle. Este ECCR representou um relato parcial, baseado nos dados colhidos após 12 meses, à partir de dois dos quatro centros envolvidos. O estudo completo, avaliando outros desfechos, foi publicado por GRAHAM et al. (2008).

LOVE, VALENTINE, BLAIR, PRICE, COLE, CHAUVEL (2001) avaliaram o papel da TBA na melhora da função motora em crianças com PC em um ECCR. Foram incluídas 24 crianças com 3-13 anos e hemiparesia espástica, divididas em dois grupos: grupo TBA (aplicação de Botox® na dose de 2,8 a 7,3 UI/kg nos mm. gastrocnêmios) e grupo controle (apenas cuidado usual). Os pacientes foram avaliados com um, três e seis meses pós-intervenção. Foi observado superioridade da TBA na melhora do GMFM e na redução da espasticidade com três e seis meses. O índice de satisfação também foi maior no grupo TBA, mas não teve correlação direta com os valores absolutos do GMFM, o que pode representar um efeito placebo segundo os autores.

BAKER, JASINSKI, MACIAG-TYMECKA, MICHALOWSKA-MROZEK, BONIKOWSKI, CARR, MACLEAN, LIN, LYNCH, THEOLOGIS, WENDORFF, EUNSON, COSGROVE (2002) compararam três doses diferentes de TBA ao placebo em um ECCR multicêntrico avaliando o tratamento do equino dinâmico do tornozelo em pacientes com PC. Foram incluídas 125 crianças (média de idade 5,2 anos), com diparesia espástica, divididas em quatro grupos: três grupos com aplicação de TBA nos mm. gastrocnêmios (nas doses de 10, 20 e 30 UI/kg de peso) e um grupo placebo. Os autores observaram uma melhora do componente dinâmico do comprimento



muscular do m. gastrocnêmio, que foi mais pronunciado no grupo com a dose intermediária. Não houve diferenças significativas entre os grupos nos desfechos de funcionalidade. O perfil de eventos adversos da toxina foi considerado satisfatório.

REDDIHOUGH, KING, COLEMAN, FOSANG, MCCOY, THOMASON, GRAHAM (2002) publicaram um ECCR com desenho do tipo “cross-over”, avaliando a aplicação de TBA nos membros inferiores de pacientes com PC. Foram incluídas 49 crianças (idade 22-80 meses), divididas em dois grupos: grupo 1 (aplicação de TBA na dose de 8-20UI/kg de peso, seguido de fisioterapia por seis meses) e grupo 2 (fisioterapia isolada nos primeiros seis meses, seguido de aplicação de TBA). Os pacientes foram avaliados três e seis meses após a infiltração de TBA. Não foram observadas diferenças entre os grupos no GMFM, mas os autores notaram maior índice de satisfação no grupo TBA.

KANOVSKY, BARES, SEVERA, BENETIN, KRAUS, RICHARDSON LISY (2004) avaliaram em um ECCR os benefícios da TBA na melhora funcional de pacientes com PC e espasticidade dos mm. flexores plantares. Foram incluídos 52 pacientes com PC (idade 2-7 anos), diparesia espástica e sem contraturas fixas. Os participantes foram divididos em dois grupo: grupo TBA (aplicação de Dysport® 30UI/kg nos músculos gastrocnêmios) e grupo placebo. As avaliações foram realizadas após quatro, oito e 16 semanas. Os autores observaram superioridade da TBA na melhora da marcha, e na avaliação subjetiva sobre a percepção de melhora dos cuidadores, mas não notaram diferenças na funcionalidade medida pelo GMFM.

KAY, RETHLEFSEN, FERN-BUNEO, WREN, SKAGGS (2004) realizaram um ECCR comparando a aplicação de TBA associada a gessos seriados com os gessos seriados de forma isolada, no tratamento do equino fixo do tornozelo na PC. Foram incluídas 23 crianças (média de idade 7,1 anos), com hemi, di e tetraparesia, todas deambuladoras. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo TBA + gessos seriados (aplicação de Botox® na dose de 8UI/kg de peso. As avaliações foram realizadas três, seis, nove e 12 meses após as intervenções. Os autores observaram que o uso da TBA combinada aos gessos seriados esteve associado com um maior chance de recidiva da contratura em equino após seis meses do tratamento. Os achados deste estudo sugerem que o tratamento isolado com os gessos seriados é preferível no tratamento do equino fixo na PC.

ACKMAN, RUSSMAN, THOMAS, BUCKON, SUSSMAN, MASSO, SANDERS, D'ASTOUS, AIONA (2005) publicaram um ECCR comparando o efeito cumulativo do tratamento com TBA associado ou não com gessos seriados, em pacientes com PC e espasticidade dos mm. flexores plantares do tornozelo. Trinta e nove crianças foram incluídas (média de idade 5 anos e 10 meses), com diparesia ou hemiparesia espástica. Os participantes foram divididos em três grupos: grupo TBA isolada (aplicação de TBA nos mm. flexores plantares na dose de 4UI/kg por extremidade), grupo placebo + gessos seriados (aplicação de TBA associado a gessos seriados) e grupo TBA + gessos seriados. As avaliações foram realizadas após três, seis, 7½ e 12 meses, com um total de três sessões de tratamento por paciente. Os autores observaram que a TBA isoladamente não levou a melhoras significativas na marcha, espasticidade, amplitude de movimento e força. Os dois grupos que incluíram o uso de gessos seriados foram efetivos no curto e longo prazo no controle do equino espástico na PC.

STEENBEEK, MEESTER-DELVER, BECHER, LANKHORST (2005) conduziram um ECCR para avaliar a aplicação de TBA em grupos paralelos com um desenho de duas diferentes fases “baseline” e fase tratamento, com intervalo de duas semanas entre os grupos. Todas as crianças foram submetidas a aplicação de TBA (Botox®) nos músculos dos membros inferiores, na dose de 4-6 UI/kg de peso por grupo muscular. Foram incluídas 11 crianças com PC e espasticidade dos membros inferiores. A avaliação foi realizada semanalmente por meio do “Goal Attainment Scaling” (GAS), por um período de 14 semanas. Os autores notaram uma melhora do GAS que coincidiu com o início da fase tratamento nos dois grupos. Os autores concluem que melhoras significativas em metas individualizadas de reabilitação podem ser observadas após a aplicação de TBA.

MALL, HEINEN, SIEBEL, BERTRAM, HAFKEMEYER, WISSEL, BERWECK, HAVERKAMP, NASS, DÖDERLEIN, BREITBACH-FALLER, SCHULTE-MATTLER, KORINTHENBERG (2006) publicaram um ECCR duplo-cego com o objetivo de avaliar os efeitos da TBA na espasticidade dos mm. adutores do quadril, em pacientes com PC espástica tetraparética. Foram incluídas 61 crianças (média de idade 6 anos e 1 mês), divididas em grupo placebo (28 participantes) e grupo intervenção (33 participantes). O tempo de seguimento foi de três meses. O

grupo intervenção recebeu uma sessão única de aplicações de TBA nos mm. adutores do quadril e isquiotibiais (dose de 30UI/kg – Dysport®), enquanto o grupo placebo recebeu uma solução com albumina e lactose. Os resultados favoreceram o grupo intervenção, que apresentou maior arco de movimento do quadril (distância intercondilar), menor espasticidade (EAM) e melhores índices na GAS (Escala de Realização de Objetivos). Não houve diferença nos valores da GMFM entre os grupos. Os autores concluem que é possível controlar a espasticidade dos mm. adutores do quadril com a TBA, mas para determinar seu papel na prevenção da migração do quadril são necessários estudos mais longos.

HAZNECI, TAN, GUNCIKAN, DINCER, KALYON (2006) publicaram um ECCR comparando a TBA ao uso de órteses tipo Johnstone, no tratamento da espasticidade dos mm. adutores do quadril em 33 crianças com PC espástica (média de idade de 8.8 anos). Todos os pacientes apresentavam padrão motor diparético, tendo sido randomizados em dois grupos: grupo TBA (22 participantes), que recebeu uma dose de 300UI da toxina nos mm. adutores e isquiotibiais; grupo JPS (21 participantes), que utilizou uma órtese tipo Johnstone três dias/semana, em sessões de 30 minutos. Todos os participantes receberam tratamento fisioterápico habitual e foram seguidos por três meses. Foi observada melhora nos parâmetros avaliados nos dois grupos, incluindo: arco de movimento do quadril (abdução passiva e distância intercondilar), espasticidade (EAM) e funcionalidade (GMFM). Entretanto, o grupo TBA apresentou resultados superiores aos do grupo JPS. Os autores concluem que, embora os dois métodos tenham demonstrado efeitos benéficos, a TBA é mais eficaz no controle da espasticidade e na melhora das atividades motoras destes pacientes.

SCHOLTES, DALLMEIJER, KNOL, SPETH, MAATHUIS, JONGERIUS, BECHER (2006) avaliaram em um ECCR o efeito da terapia multinível com a TBA, associada a um programa de reabilitação padronizado, em 46 crianças com PC (média de idade de 8 anos). A dose de TBA utilizada foi de 4-6 UI/kg por grupo muscular (máximo de 25-30UI/kg de peso). O grupo intervenção (n=23) iniciou o tratamento seis semanas após a randomização, sendo submetido às aplicações de TBA, seguidas do início do programa de fisioterapia. O grupo controle (n = 23) sofreu as mesmas intervenções, mas com início apenas após 18-30 semanas. Os pacientes foram seguidos até 48 semanas pós-tratamento. Quando analisada a diferença entre grupos

na GMFM-66 e no escore por problemas, foi observada uma melhora mais acentuada no grupo intervenção após 12 e 24 semanas. Não houve diferença no gasto de energia entre os grupos. Em relação aos valores iniciais, a melhora foi significativa e sustentada até o final das 48 semanas. Os autores concluem que a TBA multinível associada a um programa de reabilitação promove melhora na mobilidade e na função de crianças com PC.

XU, YAN, MAI (2006) compararam a aplicação de TBA guiada por estimulação elétrica associado a um protocolo de fisioterapia, versus a fisioterapia isolada em ECCR. Um total de 43 pacientes com PC foram randomizados (média de idade 52,4 meses). O grupo intervenção foi submetido a infiltração de TBA da marca HengLi na dose máxima de 12UI/kg nos mm. flexores plantares do tornozelo, associado a fisioterapia intensiva iniciada após 72h da aplicação. O grupo controle foi submetido apenas à fisioterapia. Foram observadas melhoras na amplitude de movimento, espasticidade, função motora e velocidade de marcha nos dois grupos em um seguimento de três meses. Os autores também encontraram diferenças significativas entre os grupos nestas variáveis, com valores favoráveis ao grupo TBA. Os autores concluem que a TBA combinada à fisioterapia é mais efetiva do que a fisioterapia isolada na redução da espasticidade e melhora da marcha e funcionalidade em pacientes com PC e espasticidade dos mm. flexores plantares do tornozelo.

JÓŹWIAK, HARASYMCZUK, CIEMNIEWSKA-GORZELA (2007) publicaram um ECCR avaliando a influência do uso da TBA na prevenção da luxação do quadril na PC espástica. Foram incluídas 67 crianças (média de idade de 3 anos e 8 meses), não deambuladoras, apresentando tetraparesia e instabilidade do quadril (PM > 33% ou aumento do PM > 20% em duas medidas consecutivas com 12 meses de intervalo). Os pacientes foram randomizados e alocados em dois grupos: grupo intervenção (52 quadris) e grupo controle (58 quadris). O grupo intervenção recebeu aplicações de TBA a cada três meses nos mm. adutores do quadril, isquiotibiais e iliopsoas (alguns casos), na dose de 8-10 UI/kg de peso por sessão. O tempo de seguimento médio foi de 21 meses. Foi observado melhora no valor final do PM no grupo intervenção (PM final médio = 28%), quando comparado aos valores iniciais (PM inicial médio = 38%). O grupo controle apresentou PM inicial e final médios de 36% e 38%, respectivamente. A taxa de progressão média foi estatisticamente

diferente entre os dois grupos: intervenção = -10% (melhora do PM) e controle = +3% (piora do PM). Os autores concluem que o uso da TBA pode ser utilizado na prevenção da luxação do quadril em pacientes com PC espástica.

SCHOLTES, DALLMEIJER, KNOL, SPETH, MAATHUIS, JONGERIUS, BECHER (2007) publicaram outros desfechos para os mesmos pacientes do ECCR conduzido por SCHOLTES et al. (2006), descrito anteriormente. Foram avaliados diversos parâmetros da marcha, assim como medidas do arco de movimento articular nos membros inferiores e espasticidade dos grupos musculares. Após a intervenção, foi observada melhora na extensão do joelho, na rotação do quadril e no escore geral da marcha. Também foi observada melhora na espasticidade dos mm. isquiotibiais, gastrocnêmios e sóleo, e no comprimento muscular dos mm. gastrocnêmios e isquiotibiais. Não houve melhora estatisticamente significativa na espasticidade e comprimento dos mm. adutores do quadril. Os autores concluem que os efeitos da TBA foram mantidos após 24 semanas para o comprimento muscular, mas não para a espasticidade e padrão de marcha.

IBRAHIM, HAWAMDEH, AL-QUDAH (2007) avaliaram em um ECCR os efeitos da TBA na espasticidade dos mm. adutores do quadril e gastrocnêmios na PC espástica. Foram incluídas 60 crianças deambuladoras hemiparéticas (média de idade 52 meses), divididas em quatro grupos homogêneos. Os grupos intervenção receberam três aplicações de TBA com intervalos de três a quatro meses nos mm. gastrocnêmios (grupo A), mm. adutores do quadril (grupo B) e mm. gastrocnêmios + adutores do quadril (grupo C). O grupo controle (D) recebeu apenas o tratamento fisioterápico habitual. Os pacientes foram avaliados seis meses após a última dose de TBA. Quando comparados ao grupo controle, todos os grupos intervenção apresentaram diferença significativa na melhora da espasticidade. Os melhores resultados na marcha foram observados no grupo C, em relação aos grupos A e B. Os autores concluem que a TBA é mais efetiva nos pacientes hemiplégicos quando aplicada de forma associada nos mm. adutores do quadril e gastrocnêmios.

DIMITRIJEVIĆ, STANKOVIĆ, ZIVKOVIĆ, MIKOV, COLOVIĆ, JANKOVIĆ (2007) publicaram um ensaio clínico *quasi*-randomizado com o objetivo de avaliar os efeitos da TBA na espasticidade, arco de movimento e nível funcional em crianças com PC. Foram incluídas 42 crianças (idade de 2-6 anos), hemiparéticas

ou diparéticas, divididas em dois grupos. O grupo intervenção foi submetido a uma sessão de aplicações multinível de TBA associada à fisioterapia. O grupo controle recebeu aplicações de placebo (solução salina) e tratamento fisioterápico. A dose utilizada de TBA foi de 10UI/kg (quando aplicada a um membro) ou 20UI/kg (quando aplicada aos dois membros) da marca Dysport®. Os pacientes foram avaliados após três, oito e 16 semanas. Foi observada melhora tanto no arco de movimento quanto na espasticidade das diversas articulações e grupos musculares avaliados nos membros inferiores, bem como a melhora no nível funcional. Os autores concluem que a TBA leva a uma redução significativa da espasticidade muscular na PC, aumentando a amplitude de movimento e melhorando o nível funcional.

GRAHAM, BOYD, CARLIN, DOBSON, LOWE, NATTRASS, THOMASON, WOLFE, REDDIHOUGH (2008) publicaram os resultados completos de um ECCR multicêntrico que havia sido parcialmente relatado por Boyd et al (2001), como descrito anteriormente. Foram incluídos 91 pacientes divididos em dois grupos: grupo intervenção (TBA + Órtese SWASH) e grupo controle (tratamento clínico habitual), da mesma maneira que o estudo previamente publicado. Os pacientes foram seguidos por até 36 meses. Foi observado que a diferença na taxa de progressão do PM não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Entretanto, 22 crianças do grupo controle progrediram para o tratamento cirúrgico, contra apenas 11 do grupo intervenção. Os autores ressaltam que a indicação de cirurgia esteve muito mais relacionada com a progressão de contraturas musculares e limitação funcional do que com a piora do PM. É concluído que pode haver um pequeno benefício do tratamento no controle do quadril espástico na PC, embora a migração progressiva tenha continuado a ocorrer. Desta forma, os autores não recomendam o uso da TBA na prevenção da luxação do quadril na PC.

MOORE, ADE-HALL, SMITH, ROSENBLOOM, WALSH, MOHAMED, WILLIAMSON (2008) avaliaram os efeitos a longo prazo da TBA multinível no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em pacientes com PC espástica. O desenho do estudo foi um ECCR duplo-cego que envolveu 64 crianças (média de idade de 5 anos) com PC espástica, divididas em dois grupos: grupo intervenção (aplicações de TBA em múltiplos grupos musculares dos membros inferiores) e grupo

controle (mesmo protocolo de aplicações com medicação placebo). A dose utilizada de TBA (Dysport®) foi de 30 UI/kg por sessão, a cada três meses, durante dois anos. Não foram observadas diferenças entre grupos com relação aos valores finais da GMFM e do PEDI (Índice Pediátrico de Avaliação de Incapacidades). O arco de movimento do quadril também não apresentou diferenças entre os grupos. Os autores concluem que não houve benefício cumulativo ou persistente no tratamento com TBA para os desfechos avaliados.

TEDROFF, LÖWING, HAGLUND-AKERLIND, GUTIERREZ-FAREWIK, FORSSBERG (2010) conduziram um ECCR para avaliar a efetividade da aplicação de TBA nos mm. flexores plantares em crianças jovens com PC. Quinze pacientes foram incluídos (média de idade 16 meses). Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo intervenção (duas aplicações de TBA, com 6 meses de intervalo, associado a um programa diário de alongamentos) e grupo controle (apenas os alongamentos). A dose utilizada foi de 6UI/kg de Botox®, aplicada no músculo gastrocnêmio. Os pacientes foram avaliados após um e 3,5 anos, com uma análise de marcha executada aos cinco anos de idade. Foi observada redução significativa na espasticidade dos mm. flexores plantares no grupo intervenção que se manteve após 3,5 anos, com aumento da amplitude de movimento do joelho neste grupo após um ano. Não foram observadas diferenças na análise de marcha, GMFM ou PEDI. Os autores concluem que o tratamento precoce com TBA reduziu o tônus muscular e diminuiu a incidência de contraturas em crianças com PC.

VAN DER HOUWEN, SCHOLTES, BECHER, HARLAAR (2011) publicaram um ECCR avaliando a efetividade da aplicação de TBA nos membros inferiores em pacientes com PC. Este trabalho avaliou um desfecho diferente (eletromiografia de superfície) utilizando parte dos pacientes incluídos no estudo multicêntrico de Scholtes et al (2007). Foram incluídas 22 crianças (idade entre 4-11 anos), hemi ou diparesia, com nível do GMFCS I, II ou III. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo intervenção (aplicação de TBA multinível nos membros inferiores seguido de um programa de reabilitação) e grupo controle (cuidados usuais). A dose máxima utilizada foi de 25UI/kg de Botox® para crianças com cinco anos ou menos, e de 30UI/kg para crianças acima de seis anos. As avaliações foram realizadas seis semanas após a intervenção. Não houve diferença

significativa entre os grupos com relação aos padrões de ativação eletromiográfica durante a marcha nos mm. isquiotibiais e reto femoral. Entretanto, houve deterioração do padrão observado no m. gastrocnêmio, quando comparado ao grupo controle. Os autores concluem que a aplicação de TBA não promove melhora nos padrões de ativação muscular durante a marcha.

CHATURVEDI, RAI, CHOURASIA, GOEL, PALIWAL, GARG, RATHORE, PANDEY, GUPTA (2013) conduziram um ECCR comparando a efetividade da TBA seguida de um programa de fisioterapia com a fisioterapia isolada em crianças com PC. Foram incluídas 36 crianças com PC (idade entre 2-8 anos). Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo fisioterapia e grupo fisioterapia + TBA. A dose aplicada de TBA nos músculos dos membros inferiores variou de 100-500U, não excedendo 30UI/kg de Dysport®. Os pacientes foram avaliados 6 meses após a intervenção. O desfecho primário foi a avaliação da tractografia por ressonância magnética, e o desfecho secundário a escala do GMFM. Os autores notaram uma mudança significativa no volume de fibras motoras e sensitivas no encéfalo, sugerindo um impacto positivo na plasticidade neuronal, mas que foi similar entre os dois grupos. O GMFM também apresentou aumento significativo após a intervenção, mas sem diferença entre os grupos. Os autores concluem que a adição de TBA ao programa de reabilitação não modificou os desfechos após 6 meses.

COPELAND, EDWARDS, THORLEY, DONAGHEY, GASCOIGNE-PEES, KENTISH, CERT, LINDSLEY, MCLENNAN, SAKZEWSKI, BOYD (2014) avaliaram em um ECCR a efetividade e segurança da TBA no tratamento de crianças não deambuladoras com PC. Um total de 41 crianças foram incluídas (média de idade 7,1 anos), com GMFCS IV e V. Os pacientes foram divididos em grupo intervenção (aplicação de TBA nos músculos dos MMII e MMSS seguido de um programa de reabilitação) e grupo sham (simulação de injeção com agulha de ponta romba com o mesmo programa de reabilitação). A dose máxima utilizada foi de 12UI/kg de Botox®. As avaliações foram realizadas duas, quatro e 16 semanas após as intervenções. Foram observadas diferenças significativas entre os grupos na performance e satisfação mensuradas pelo COPM após quatro semanas, com resultados mais favoráveis no grupo intervenção. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos eventos adversos moderados e graves. Os autores concluem que a



TBA foi efetiva e segura na melhora do conforto e facilidade de cuidados em crianças não deambuladoras com PC.

LIU, JI, WU, ZHANG, ZENG, LI (2014) conduziram um ensaio clínico *quasi-randomizado* para avaliar o efeito da TBA no tratamento da espasticidade do iliopsoas na PC. Foram incluídas 37 crianças entre 3-15 anos, com diagnóstico de PC e espasticidade do iliopsoas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo intervenção (aplicação de TBA no iliopsoas, guiado por eletroestimulação), grupo controle (fisioterapia convencional). A dose utilizada foi de 1,5-2UI/kg de TBA Lanzhou® por músculo injetado. Os pacientes foram avaliados após oito semanas da intervenção. Foi observada diferença significativa entre os grupos com relação à espasticidade mensurada pela EAM, GMFM e amplitude de movimento para extensão do quadril, com resultados mais favoráveis no grupo intervenção. Os autores concluem que a TBA pode promover melhora da espasticidade do iliopsoas na PC, potencialmente melhorando o padrão de marcha e a função motora.

### 3.3 ENSAIOS CLÍNICOS COMPARANDO DIFERENTES DOSES OU PREPARAÇÕES COMERCIAIS DE TBA

WISSEL, HEINEN, SCHENKEL, DOLL, EBERSBACH, MÜLLER, POEWE (1999) realizaram o primeiro ECCR duplo-cego comparando a eficácia entre duas doses de TBA na PC espástica, direcionado às deformidades do tornozelo e joelho. Trinta e três pacientes foram divididos em dois grupos, que receberam doses diferentes de TBA: dose alta (200 UI por membro – média de 11,62 UI/kg) e dose baixa (100 UI por membro – média de 6,08 UI/kg). Os dois grupos apresentaram melhora na EAM, no arco de movimento das articulações avaliadas e nos parâmetros de marcha. Entretanto, foi observado que o grupo que recebeu a dose mais alta de TBA apresentou melhora significativamente maior nestas medidas. Além disso, crianças menores de sete anos apresentaram os maiores benefícios. Os autores concluem que uma dose de 200 UI de TBA por membro é superior à dose de 100 UI por membro.

POLAK, MORTON, WARD, WALLACE, DODERLEIN, SIEBEL (2002) conduziram um ECCR duplo-cego comparando duas doses de TBA em crianças com hemiparesia espástica. Foram incluídos 48 participantes (média de idade 7 anos e 6 meses), divididos em dois grupos: baixa dose (aplicação de Dysport® 8UI/kg nos mm. gastrocnêmios e solear) e alta dose (aplicação de Dysport® 24UI/kg nos mesmos músculos). Os pacientes foram avaliados após quatro, 12 e 24 semanas. Os autores observaram que o grupo de alta dose teve resultados mais favoráveis com relação ao comprimento muscular dos mm. gastrocnêmios e nos parâmetros de marcha.

WANG, GAO (2008) compararam a efetividade de três doses diferentes de TBA na espasticidade dos membros inferiores na PC, em um ECCR. Foram incluídos 150 pacientes com PC espástica envolvendo os membros inferiores (média de idade 5,47 anos, variando de 2-12 anos). Os participantes foram divididos em três grupos: baixa dosagem (1UI/kg), média dosagem (3UI/kg) e alta dosagem (5UI/kg), de acordo com a dose utilizada para cada um dos músculos alvo. A dose máxima foi de 300UIpor paciente, sendo os músculos definidos por palpação e EMG, podendo incluir os seguintes: mm. solear, tibial posterior, gastrocnêmio, adutor magno, adutor longo e adutor breve. Os autores observaram melhora da espasticidade e da “Physician Rating Scale” em todos os grupos avaliados, sendo os melhores resultados

observados no grupo de alta dosagem. Não houve diferença significativa na incidência de eventos adversos entre os grupos. Os autores concluem que a dose mais alta de TBA promoveu melhora mais significativa na função motora, com bom perfil de segurança.

KIM, SHIN, KWON, KIM, JUNG, BANG (2011) apresentaram os resultados de um ECCR comparando duas apresentações de TBA no tratamento do equino espástico na PC. Foram incluídas 119 crianças (média de idade 4,33 anos; DP 2,07), com hemi e diparesia, classificadas pelo GMFCS como níveis I-III. Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo com aplicação de Neuronox® no m. tríceps sural e outro grupo com aplicação de Botox® no mesmo músculo. A dose utilizada das duas apresentações foi de 4UI/kg para os hemiparéticos e 6UI/kg para os diparéticos. As avaliações foram realizadas quatro, 12 e 24 semanas após a intervenção. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na maioria dos desfechos avaliados, incluindo a Physician Rating Scale (PRS), a amplitude de movimento do tornozelo, o GMFM e a incidência de eventos adversos. Os autores concluem que o Neuronox® é tão efetivo e seguro quanto o Botox® no tratamento da espasticidade na PC.

NIU, ZHANG, ZHU, CAI, LI, ZHANG (2014) publicaram um ECCR comparando os resultados de duas doses diferentes de TBA no tratamento da marcha em equino na PC. Foram incluídas 256 crianças divididas em grupo A (EAM I-II, n=147) e grupo B (EAM III-IV, n=109). Os dois grupos foram subdivididos de forma aleatória em: grupos A1 e B1 (dose alta, 6UI/kg) e grupos A2 e B2 (dose baixa, 3UI/kg). Os pacientes foram avaliados após um, dois, seis e 12 meses após a intervenção. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos A1 e A2, mas o grupo B1 apresentou melhora mais pronunciada na espasticidade e na avaliação GMFM. Os autores concluem que para pacientes com espasticidade mais acentuada, doses mais altas podem ser mais efetivas, mas nos pacientes com menos espasticidade a dose utilizada é menos relevante.

CARRARO, TREVISI, MARTINUZZI (2016) avaliaram em um ECCR duplo-cego o perfil de segurança de uma apresentação de TBA (incobotulinumtoxinA – Xeomin®) comparado com a preparação mais frequentemente utilizada na literatura (onabotulinumtoxinA - Botox®). Foram incluídos 35 pacientes, com 2-18 anos,

divididos em dois grupos: estudo (infiltração de Xeomin® nos mm. gastrocnêmios) e controle (infiltração de Botox® nos mesmos músculos). A dose utilizada nos dois grupos foi de 5UI/kg. Os pacientes foram avaliados após 48 horas, dez dias e três meses. Os autores não observaram diferença na frequência de eventos adversos entre os grupos, e concluem que ambas as preparações tem perfil de segurança semelhante.

### 3.4 ENSAIOS CLÍNICOS COMPARANDO DIFERENTES TÉCNICAS OU REGIMES DE APLICAÇÃO DE TBA

DESLOOVERE, MOLENAERS, JONKERS, DE CAT, DE BORRE, NIJS, EYSEN, PAUWELS, DE COCK (2001) publicaram um ECCR comparando duas estratégias de aplicação de TBA nos membros inferiores, precedido ou não por gessos seriados. Foram incluídas 34 crianças com PC divididas em dois grupos: um grupo com gessos seriados aplicados previamente à infiltração multinível de TBA, e outro grupo com gessos seriados aplicados após o uso da TBA. Foi observado melhora em parâmetros de marcha nos dois grupos, de forma levemente mais pronunciada nos pacientes que receberam os gessos seriados após a aplicação da TBA. Os autores concluem que o tratamento multinível com TBA promove melhoras nos parâmetros de marcha em todos os segmentos, e deve ser iniciado em uma idade precoce para a prevenção de contraturas musculares.

SÄTILÄ, IISALO, PIETIKAINEN, SEPPANEN, SALO, KOIVIKKO, AUTTI-RAMO, HAATAJA (2005) compararam duas técnicas de aplicação de TBA em um ECCR envolvendo crianças com PC e marcha em equino. Foram incluídos 19 participantes (idade de 1 ano e 6 meses a 7 anos), com hemi, di e tetraparesia, GMFCS I a IV. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo proximal, com aplicação de TBA no terço proximal dos mm. gastrocnêmios (Botox®, 3UI/kg por ponto de infiltração), e grupo distal, com aplicação de TBA no ponto médio do ventre muscular (mesma dose). Os pacientes foram avaliados com três, oito e 16 semanas. Os autores observaram uma melhora na amplitude de movimento e espasticidade nos dois grupos e na avaliação observacional da marcha apenas no grupo distal. Alguns pontos da análise da marcha foram mais favoráveis ao grupo distal, mas a relevância clínica foi considerada pequena. Os autores concluem não haver diferenças significativas entre os grupos com as duas técnicas.

SÄTILÄ, PIETIKÄINEN, IISALO, LEHTONEN-RÄTY, SALO, HAATAJA, KOIVIKKO, AUTTI-RÄMÖ (2008) conduziram um ECCR para comparar duas técnicas de aplicação de TBA nos mm. flexores plantares na PC. Foram incluídas 17 crianças (1,8 a 9,4 anos), GMFCS I-IV. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo múltiplos pontos (aplicação de TBA em dois pontos por ventre muscular) e grupo ponto único (aplicação de TBA em um ponto por ventre muscular). As

avaliações foram realizadas um, dois e quatro meses após o tratamento. A única diferença significativa entre os grupos foi a amplitude de movimento do tornozelo com dois meses, maior no grupo de ponto único. Houve uma incidência maior (não estatisticamente significante) de eventos adversos no grupo de múltiplos pontos. Os autores concluem que não há diferença significativa entre as duas técnicas de aplicação de TBA avaliadas.

HU, CHUANG, LIU, CHIEN, CHEN, CHEN (2009) publicaram um ECCR comparando a efetividade de dois volumes diferentes de diluição da TBA, aplicados nos mm. flexores plantares de pacientes com PC. Foram incluídas 22 crianças (média de idade 55 meses, DP 19,4 meses), deambuladores, tetra ou diparéticos. Os pacientes foram randomizados de forma que um membro receberia uma aplicação com alto volume (diluição da TBA com 500UI/5ml de soro fisiológico) e o outro membro receberia a aplicação de baixo volume (diluição da TBA com 500UI/1ml de soro fisiológico). A dose utilizada foi de 10-15UI/kg de Dysport®, aplicado nos músculos gastrocnêmios. Foi observado melhora mais significativa no membro submetido a aplicação com alto volume, no que diz respeito à amplitude de movimento dinâmica, espasticidade e estudo eletrofisiológico. Os autores concluem a apresentação de alto volume é mais efetiva do que a de baixo volume na redução da espasticidade do m. gastrocnêmio.

XU, YAN, MAI (2009) publicaram um ECCR comparando duas técnicas de aplicação de TBA nos membros inferiores de crianças com PC. Um total de 65 participantes deambuladores com PC (média de idade 56 meses; DP 16 meses) participaram do estudo, incluindo hemi e diparéticos. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo eletroestimulação (aplicação de TBA guiado por eletroestimulação) e grupo palpação manual (aplicação de TBA guiado por palpação manual). A dose utilizada variou de 3-10 UI/kg de toxina HengLi® aplicada nos mm. flexores plantares do tornozelo. Os pacientes foram avaliados após duas semanas, um, dois e três meses. O grupo eletroestimulação apresentou melhora significativamente mais pronunciada na amplitude de movimento, espasticidade e GMFM. Os autores concluem que a aplicação de TBA guiada por eletroestimulação tem o maior potencial de melhorar a espasticidade e função nos pacientes com PC.

KANOVSKÝ, BARES, SEVERA, RICHARDSON (2009) publicaram um ECCR multicêntrico avaliando a efetividade e tolerabilidade de dois regimes de aplicação de TBA em crianças com PC. Foram incluídos 224 pacientes diparéticos e deambuladores (idade entre 1-8 anos). Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo 4 meses (aplicação de TBA nos mm. gastrocnêmios a cada quatro meses) e grupo 1 ano (aplicação de TBA nos mm. gastrocnêmios anualmente). A dose utilizada foi de 30UI/kg de Dysport®. Os pacientes foram avaliados após 28 meses. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na amplitude de movimento do tornozelo, na necessidade de cirurgia corretiva, no GMFM e no padrão de marcha. Os autores concluem que os resultados do estudo não permitem afirmar qual o regime preferencial para uso da TBA em crianças com PC.

LEE, SUNG, YOO, PARK, PARK (2009) conduziram um ECCR para comparar a efetividade de diferentes diluições de TBA no tratamento da espasticidade dos mm. flexores plantares em crianças com PC. Foram incluídas 38 pacientes deambuladores (média de idade de 3,8 anos; DP 1,61 anos), hemi e diparéticos. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo volume baixo (diluição da TBA em 2ml de soro fisiológico) e grupo volume alto (diluição da TBA em 8ml de soro fisiológico). A dose utilizada em cada músculo gastrocnêmio foi de 3UI/kg de Botox®. Os pacientes foram avaliados quatro, 12 e 24 semanas após a intervenção. Foi observada melhora significativa nos parâmetros da marcha, espasticidade e amplitude de movimento do tornozelo nos dois grupos, sem diferença entre os mesmos. Os autores concluem que não há diferença na efetividade da TBA quando comparada as diluições com baixo ou alto volume. Entretanto, foi notada uma maior incidência de eventos adversos no grupo de alto volume, o que levou os autores a considerarem a diluição com 2ml de soro fisiológico como a opção preferível entre as duas estudadas.

KWON, HWANG, KIM (2010) compararam a efetividade de duas técnicas diferentes de aplicação de TBA em um ensaio clínico *quasi*-randomizado envolvendo pacientes com PC. Foram incluídas 32 crianças com PC (idade entre 18-92 meses), uni e bilateral, GMFCS I-III. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo ultrassom (aplicação de TBA no m. gastrocnêmio guiado por ultrassom) e grupo eletroestimulação (aplicação de TBA no m. gastrocnêmio guiado por

eletroestimulação). A dose utilizada foi de 4 UI/kg de Botox® por lado. Os pacientes foram avaliados um e três meses após a intervenção. Foram observados melhores resultados na avaliação da marcha pela “Physician Rating Scale” (PRS) no grupo ultrassom. Não houve diferença entre os grupos na avaliação da espasticidade e seletividade muscular. Os autores concluem que a visualização dos músculos pela ultrassonografia pode melhorar a acurácia do bloqueio neuromuscular seletivo do m. gastrocnêmio.

VAN CAMPENHOUT, VERHAEGEN, PANS, MOLENAERS (2013) avaliaram em um ECCR os resultados de duas técnicas de aplicação de TBA no músculo iliopsoas em pacientes com PC. Um total de sete crianças (média de idade 12 anos) foram incluídas, sendo divididas em dois grupos: um grupo submetido a infiltração de TBA na região mais proximal do iliopsoas (região da placa motora) e um grupo com infiltração de TBA na região mais distal (mais frequentemente utilizada). A dose utilizada foi de 2UI/kg de Botox® por músculo. Os pacientes foram avaliados após dois meses com ressonância magnética (seis meses em três pacientes). Foi observado redução mais significativa do volume muscular no grupo com infiltração na região da placa motora. Os autores concluem que a infiltração na região da placa motora do músculo causa atrofia muscular, enquanto a aplicação mais distal não tem o mesmo efeito.

VAN CAMPENHOUT, BAR-ON, DESLOOVERE, HUENAERTS, MOLENAERS (2015) publicaram um ECCR comparando os resultados da aplicação de TBA em diferentes sítios do músculo grácil na PC. Foram avaliadas 27 crianças (média de idade de 8,6 anos; DP 2,5 anos), com PC uni ou bilateral, GMFCS níveis I-IV. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um grupo com aplicação da TBA proximalmente no músculo grácil, outro grupo com aplicação na região da placa motora. Os pacientes foram avaliados três e 12 semanas após a intervenção. Foi observado redução mais significativa na espasticidade mensurada pela eletromiografia de superfície no grupo com aplicação direcionada à placa motora. Não houve diferença entre os grupos com relação à EAM e à escala de Tardieu modificada. Os autores concluem que a escolha do sítio da infiltração de TBA é importante em músculos mais longos, como o grácil.



HASTINGS-ISON, BLACKBURN, RAWICKI, FAHEY, SIMPSON, BAKER, GRAHAM (2016) compararam dois regimes de aplicação de TBA em um ECCR. Quarenta e duas crianças com PC e equino espástico dos tornozelos foram incluídas (média de idade 3 anos e 6 meses, DP 13 meses), com hemi e diparesia, GMFCS I, II e III. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com a frequência de aplicação de TBA: a cada doze meses, ou a cada quatro meses, por um período de 26 meses. A dose utilizada foi de 6UI/kg de Botox® aplicada no músculo gastrocnêmio. Não houve diferença significativa entre os grupos na dorsiflexão passiva dos tornozelos no final do estudo. Os autores concluem que a aplicação de TBA no tratamento do equino espástico na PC pode ser recomendada a cada 12 meses.

### 3.5 OUTRAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

ADE-HALL, MOORE (2000), publicaram a primeira revisão sistemática (RS) Cochrane sobre o uso da TBA nos membros inferiores de pacientes com PC. Três ECCR foram incluídos. Entretanto, devido ao pequeno número e limitações dos estudos avaliados, a revisão não foi capaz de estabelecer o real benefício do tratamento.

CARDOSO, RODRIGUES, BARROSO, MENEZES, LUCENA, NORA, MELO (2006), conduziram uma RS para avaliar a efetividade da TBA no tratamento do equino espástico na PC. Seis ensaios clínicos duplo cego foram incluídos. Os autores observaram superioridade do grupo TBA nos índices da análise visual da marcha e na avaliação subjetiva sobre a percepção de melhora. Eventos adversos foram observados com maior frequência no grupo TBA, mas foram considerados leves e autolimitados.

BLACKMORE, BOETTCHE-HUNT, JORDAN, CHAN (2007) conduziram uma RS avaliando a efetividade de diversas combinações entre o uso de gessos seriados e TBA no tratamento do equino do tornozelo em crianças com PC. Foram incluídos 22 artigos, incluindo sete ECCR. Não foi observado diferença significativa entre os dois métodos de tratamento, seja de forma isolada ou associados entre si. Os autores concluem que as evidências sobre o tema são na maioria fracas, sendo que os resultados poderiam estar relacionados a limitações metodológicas.

ALBAVERA-HERNÁNDEZ, RODRÍGUEZ, IDROVO (2009) conduziram uma RS com o objetivo de avaliar o perfil de segurança da TBA no tratamento da espasticidade na PC. Foram incluídos 20 ECCR, englobando um total de 882 participantes. Foram relatados 35 eventos adversos diferentes nos estudos avaliados, incluindo infecção do trato respiratório, bronquite, faringite, asma, fraqueza muscular, incontinência urinária, quedas, convulsões e dor inespecífica. Dois óbitos foram relatados em um dos estudos, embora os autores tenham afirmado que os mesmos não foram relacionados com a TBA. Os autores concluem que a TBA apresenta um bom perfil de segurança, embora a ocorrência de eventos adversos pareça ser maior nos pacientes com PC do que em indivíduos com outras condições clínicas.

KOOG, MIN (2010) conduziram uma RS para avaliar a efetividade da TBA no tratamento da espasticidade do m. tríceps sural na PC. Foram incluídos 15 ECCR, comparando a aplicação da TBA com um controle “sham” ou “não-sham”. Quando avaliados os estudos comparando a TBA com um controle “não-sham”, foram observadas diferenças significativas favorecendo o grupo intervenção para os desfechos espasticidade, amplitude de movimento, velocidade de marcha e GMFM. Quando avaliados os estudos comparando a TBA com um controle “sham”, apenas o GMFM apresentou resultados mais favoráveis no grupo intervenção. Os autores concluem que existem evidências insuficientes sobre o uso da TBA na espasticidade do m. tríceps sural na PC, quando avaliados os estudos que incluem uma intervenção “sham”.

RYLL, BASTIAENEN, DE BIE, STAAL (2011) conduziram uma RS para avaliar a efetividade da TBA na melhora da marcha de pacientes com PC. Foram incluídos quatro ECCR comparando o uso da TBA aos cuidados usuais, e outros quatro comparando o uso da TBA ao uso de gessos seriados. Três estudos foram considerados de alta qualidade metodológica e cinco foram classificados como ECCR de baixa qualidade. Não foi possível a execução de metanálises. Quanto aos estudos comparando a TBA aos cuidados usuais e/ou fisioterapia, os autores observaram evidências moderadas favorecendo o uso da TBA, no que diz respeito a desfechos funcionais. Entretanto, estudos comparando a TBA ao uso de gessos seriados apresentaram fortes evidências sugerindo a ausência de diferença entre os grupos.

DRUSCHEL, ALTHUIZES, FUNK, PLACZEK (2013) conduziram uma RS para avaliar a segurança e efetividade do uso da TBA em crianças com PC menores de dois anos de idade. Foram incluídos apenas três ECCR de qualidade metodológica média, sendo apenas um realizado exclusivamente com crianças abaixo dos dois anos de idade. Os autores afirmam que não é possível concluir se a TBA nesta faixa etária promove diferenças para que os marcos do desenvolvimento sejam atingidos, embora existam evidências positivas no que diz respeito à redução da espasticidade, menor incidência de contraturas e menor velocidade de progressão para o tratamento cirúrgico.

GARCÍA SALAZAR, DOS SANTOS, PAVÃO, ROCHA, DE RUSSO (2015) conduziram uma RS para avaliar as propriedades intrínsecas musculares e as

mudanças funcionais observadas após aplicação de TBA em crianças com PC. Foram incluídos 17 estudos, embora tenham sido considerados tanto ensaios clínicos randomizados quanto estudos prospectivos não randomizados. Os autores concluem que a TBA não parece alterar as propriedades intrínsecas dos músculos espásticos na PC. Além disso, observaram resultados contraditórios na literatura com relação à melhora da função na PC, o que poderia estar relacionado com a dificuldade em realizar ECCR de qualidade.

### 3.6 OUTROS ESTUDOS RELEVANTES

RUIZ, GUEST, LEHMANN, DAVIE, GÜTTLER, SCHLÜTER, DREISS (2004) avaliaram prospectivamente, ao longo de 12 meses, o impacto econômico do tratamento com TBA em pacientes com PC espástica em um centro na Alemanha. Um grupo de 107 pacientes foi tratado com aplicações de TBA, em uma frequência média de 1,3 sessões durante o seguimento e com uma dose média de 5,2UI/kg de peso. Um outro grupo de 107 pacientes foi submetido apenas ao tratamento habitual, sem o uso da TBA. Foi observada uma redução de 85% no número de crianças com necessidade de cirurgias ortopédicas. Além disso, houve diferença significativa no número de diárias hospitalares necessárias (casos = 69,2 dias e controles = 27,5 dias) e no total de gastos com saúde (casos = € 16700 e controles = € 33800). Os autores concluem que o uso da TBA diminuiu os custos hospitalares durante o primeiro ano de tratamento, sem prejuízo à melhora clínica dos pacientes. Entretanto, ressaltam que o impacto econômico e clínico a longo prazo ainda precisa ser determinado.

DESLOOVERE, MOLENAERS, DE CAT, PAUWELS, VAN CAMPENHOUT, ORTIBUS, FABRY, DE COCK (2007) avaliaram o efeito da TBA multinível no padrão de marcha de crianças com PC espástica hemiparética ou diparética, em um estudo retrospectivo caso-controle. Trinta pacientes receberam de uma a cinco aplicações de TBA (dose por aplicação de 6-31UI/kg), além dos cuidados fisioterápicos habituais. Estes foram pareados a 30 pacientes controle que receberam apenas o tratamento fisioterápico habitual. A avaliação do padrão de marcha foi realizada dos cinco aos dez anos de idade, em média um ano e dez meses após a última sessão de TBA. Foi observado que o grupo controle apresentava um pior padrão de marcha, com alteração principalmente na inclinação anterior da pelve, extensão máxima do joelho e quadril e rotação interna do quadril. Os autores concluem que a TBA pode apresentar efeito prolongado e pode, em combinação com o tratamento fisioterápico, resultar em melhora do padrão de marcha, minimizando a necessidade de cirurgias ortopédicas e aumentando a qualidade de vida.

TEDROFF, GRANATH, FORSSBERG, HAGLUND-AKERLIND (2009) avaliaram prospectivamente os efeitos de longo-prazo da aplicação de TBA nos membros inferiores na PC. Um grupo de 94 crianças (média de idade 5 anos e 4 meses, variando de 11 meses a 17 anos) foi seguido por até 3 anos e 7 meses (mediana

de seguimento 1 ano e 6 meses), com um máximo de oito aplicações de TBA por músculo (mediana de duas aplicações). Os autores observaram que a redução da espasticidade a longo prazo foi observada em todos os grupos musculares avaliados (mm. adutores do quadril, isquiotibiais e gastrocnêmios). Entretanto, a melhora da amplitude de movimento foi observada apenas após os primeiros ciclos de aplicação, seguido de um declínio subsequente. Os autores concluem que a TBA é capaz de controlar a espasticidade durante um longo período, mas não é capaz de prevenir a ocorrência de contraturas, sendo possível que outros mecanismos não ligados ao tônus muscular também estejam associados com o seu desenvolvimento.

NAIDU, SMITH, SHEEDY, ADAIR, YU, GRAHAM (2010) avaliaram retrospectivamente os eventos adversos sistêmicos observados após a aplicação de TBA em 1147 crianças com PC (1980 procedimentos). A média de idade dos pacientes foi de 4 anos e 7 meses (DP 1 ano e 10 meses), incluindo pacientes com envolvimento uni e bilateral e GMFCS I-V. Foi observado uma baixa taxa de eventos adversos graves, sendo os mais comuns incontinência urinária (1%), admissão hospitalar devido a sintomas respiratórios (1,3%). A incidência dos eventos adversos teve associação com o GMFCS e dose de TBA. Os autores sugerem que a dose máxima de TBA deve ser revisada para os pacientes GMFCS IV e V com histórico de comprometimento respiratório.

WILLOUGHBY, ANG, THOMASON, GRAHAM (2012) avaliaram prospectivamente o impacto a longo prazo do uso da TBA e uma órtese de abdução no desenvolvimento dos quadris de pacientes com PC. Foram incluídos neste estudo pacientes que fizeram parte de um ECCR publicado por Graham et al (2008). Um total de 46 crianças foram avaliadas (média de idade 13 anos e 11 meses), GMFCS II-V, seguidas por uma média de 10 anos e 10 meses. As crianças do grupo intervenção haviam sido submetidas ao tratamento com aplicações de TBA a cada seis meses e uso de uma órtese SWASH, por um período de até 36 meses. Os pacientes do grupo controle seguiram o tratamento habitual. Não houve diferença significativa entre os grupos no percentual de migração dos quadris na avaliação de longo prazo e na necessidade de procedimentos cirúrgicos preventivos ou reconstrutivos. Os autores concluem que o tratamento precoce com TBA e uma órtese de abdução não é capaz

de reduzir a necessidade de cirurgias ou de melhorar o desenvolvimento do quadril na maturidade esquelética.

MOLENAERS, FAGARD, VAN CAMPENHOUT, DESLOOVERE (2013) conduziram retrospectivamente dois estudos envolvendo um grupo grande de pacientes com PC submetidos ao tratamento com TBA. O primeiro estudo incluiu 577 pacientes, com GMFCS variando de I a V, submetidos a uma única aplicação de TBA nos MMII. A dose média de TBA por tratamento foi de  $18,6 \pm 6,5$  UI/kg de peso. Foi observado que 67,1% dos pacientes atingiram os escores esperados na Goal Attainment Scale (GAS). Os melhores resultados foram observados em pacientes com menor nível do GMFCS, menor idade, naqueles que receberam gessos seriados e maior frequência de fisioterapia, nos que fizeram uso de órteses e naqueles com aplicação isolada proximal ou distal nos membros inferiores (comparado à aplicação multinível). O segundo estudo avaliou 222 crianças, divididas em três subgrupos com características demográficas semelhantes, mas submetidos a duas, três ou quatro ou mais aplicações de TBA nos membros inferiores. Os autores observaram uma melhora mais significativa na GAS após a primeira sessão de tratamento, com declínio subsequente nas demais sessões.

LEE, PARK, KWON (2014) compararam prospectivamente os resultados da aplicação de TBA nos mm. flexores plantares do tornozelo entre dois grupos etários de crianças com PC. Dezesesseis crianças foram incluídas (sete abaixo de 5 anos e nove acima de 5 anos), com GMFCS I-III. Todas as crianças receberam infiltração de TBA (Meditoxin®) nos mm. gastrocnêmios na dose de 4-6UI/kg seguido de um programa de reabilitação. As avaliações foram realizadas um, três e seis meses pós-intervenção. Foi observada uma melhora significativa nos dois grupos com relação a amplitude de movimento, espasticidade e avaliação ultrassonográfica da elasticidade tecidual. O grupo com idade menor a 5 anos apresentou melhora mais pronunciada nestes parâmetros. Os autores concluem que a idade deve ser levada em consideração na elaboração do plano de tratamento com a TBA.

ZMANOVSKAIA, LEVITINA, POPKOV, BUTORINA, PAVLOVA (2014) avaliaram prospectivamente a efetividade da aplicação seriada de TBA em pacientes com PC espástica. Foram incluídas 45 crianças submetidas a oito aplicações consecutivas de TBA nos membros inferiores (Dysport® – dose média  $26 \pm 4$  UI/kg) e

um protocolo de reabilitação, comparadas a um grupo controle de 41 crianças que receberam apenas o tratamento de reabilitação. Foi observada uma redução do tônus muscular após cada aplicação de TBA. Os autores concluem que o número de crianças com necessidade de cirurgia ortopédica no final do estudo foi menor no grupo intervenção (47%) do que no grupo controle (71%).

LÖWING, THEWS, HAGLUND-ÅKERLIND, GUTIERREZ-FAREWIK (2016) avaliaram prospectivamente o efeito de longo-prazo da aplicação de TBA combinado com a fisioterapia direcionada por objetivos na PC. Foi incluída no estudo uma série consecutiva de 40 crianças, com idade de 4-12 anos, hemi ou diparéticas e GMFCS I-II. Durante um período de 24 meses, os pacientes receberam de uma a quatro aplicações de TBA nos mm. flexores plantares do tornozelo. As avaliações foram realizadas após três, 12 e 24 meses. Os autores observaram na avaliação final uma melhora significativa mas de pequena magnitude no padrão de marcha, e a maioria dos pacientes atingiu os objetivos estipulados. A amplitude de movimento do tornozelo apresentou melhora inicial mas a mesma não se manteve após 24 meses. Os autores concluem que, embora tenha havido uma redução da espasticidade com o tratamento nos primeiros três meses, este efeito não teve relação direta temporal com a melhora do padrão de marcha e com o alcance dos objetivos.



## **4. MÉTODO**

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

### **4.2 LOCAL DO ESTUDO**

O presente estudo foi desenvolvido junto à Disciplina de Ortopedia Pediátrica e ao Grupo de Medicina Baseada em Evidências do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, com o apoio do “Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems”, em Belfast – Irlanda do Norte. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UNIFESP sob o número 394.377 em 13 de setembro de 2013 (ANEXO 1).

### **4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

#### **4.3.1 Tipos de Estudos**

Nesta revisão foram incluídos apenas ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) que preencheram os critérios de inclusão, independente do idioma e do ano de publicação. Um ECCR utiliza o princípio da probabilidade para alocar os participantes para cada um dos grupos do estudo.

#### **4.3.2 Tipos de Participantes**

Foram incluídos estudos envolvendo crianças (0-18 anos) com diagnóstico de PC com componente de espasticidade, sem restrições quanto ao nível funcional ou grau de acometimento.

#### **4.3.3 Tipos de Intervenções**

Foram incluídos ensaios clínicos que utilizaram no grupo intervenção a TBA nos membros inferiores (associada ou isoladamente), comparado a outras estratégias de tratamento, como: fisioterapia, órteses, observação e placebo. Estudos envolvendo o uso da TBA associado a outras intervenções (ex: órteses, fisioterapia) foram incluídos apenas quando os tratamentos adjuvantes forem aplicadas de forma

semelhante entre os grupos. Estudos em que o tanto o grupo intervenção quanto o grupo controle receberam TBA não serão incluídos.

#### 4.3.4 Tipos de Desfechos

Baseado na Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001; FARIAS, BUCHALLA, 2005), os desfechos considerados significativos para qualquer tipo de tratamento para os pacientes com PC deveriam envolver os seguintes componentes: (1) funções e estrutura do corpo, (2) atividade e (3) participação (FARIAS, BUCHALLA, 2005). Dentro deste contexto, os desfechos descritos nas seções subsequentes foram identificados como relevantes para mensurar a efetividade da aplicação da TBA no tratamento da espasticidade dos membros inferiores na PC.

##### 4.3.4.1 Desfechos Primários

- **Avaliação da marcha:** tanto pela (1) análise observacional da marcha, incluindo avaliações subjetivas e escalas padronizadas como a “Physician Rating Scale” (PRS) (KOMAN et al., 1994) (**Quadro 1**) e o Edinburgh Visual Gait Score (**ANEXO 2**) (READ et al., 2003); quanto pela (2) análise instrumentada da marcha, incluindo parâmetros têmporo-espaciais, dados de cinemática e cinética.

- **Funcionalidade:** mensurada preferencialmente por escalas validadas como a “Gross Motor Function Measure” (GMFM) (RUSSELL et al., 1989), o domínio referente à mobilidade do “Pediatric Evaluation of Disability Inventory” (PEDI) (FELDMAN et al. 1990) e a medida de performance do “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) (LAW et al., 1990). A GMFM apresenta uma versão traduzida para o português sob o nome de Medida da Função Motora Grossa (RUSSEL et al., 2011), e é um instrumento padronizado projetado para detectar alterações de desempenho em tarefas funcionais (RUSSELL et al., 1989). Esta escala é composta por 88 itens divididos em cinco dimensões: rolando; sentando; engatinhando e ajoelhando; ficando de pé; caminhando, correndo e saltando (**ANEXO 3**). A PEDI apresenta uma versão traduzida para o português sob o nome de Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (MANCINI, 2005) e busca avaliar o desempenho funcional da criança nas áreas de autocuidado (73 itens), mobilidade (59

itens) e função social (65 itens) (FELDMAN et al., 1990) (ANEXO 4). O COPM é uma medida individualizada desenhada para detectar mudanças percebidas pelos avaliados em problemas de performance ocupacional em determinado período de tempo. Estes problemas são identificados em entrevista com o paciente dentro das áreas de autocuidado, produtividade e lazer. Cada um dos itens é classificado por ordem de importância em uma escala de 1 a 10. O paciente então gradua o seu nível atual de performance e satisfação em cada um dos problemas, sendo possível calcular o escore total da avaliação inicial. Após um período de tempo pré-determinado, ou após alguma intervenção, o terapeuta reavalia os itens previamente identificados e obtém novos escores totais de performance e satisfação. A variação entre os escores iniciais e os finais pode ser então utilizada para detectar mudanças positivas ou negativas nas áreas avaliadas (LAW et al., 1990).

**Quadro 1** – “Physician Rating Scale” para avaliação observacional da marcha.

FUNÇÃO DINÂMICA (Amplitude de Movimento)	ESCORE
1. AGACHAMENTO Grave (> 20° quadril, joelho e tornozelo) Moderado (5-20° quadril, joelho e tornozelo) Leve (< 5° quadril, joelho e tornozelo) Nenhum	0 1 2 3
2. PÉ EQUINO Constante (deformidade fixa) Constante (deformidade dinâmica) Choque do calcâneo ocasional Marcha calcanhar-antepé	0 1 2 3
3. RETROPÉ Varo no contato inicial Valgo no contato inicial Eventualmente neutro no contato inicial Neutro no contato inicial	0 1 2 3
4. JOELHO Recurvo > 5° Recurvo 0-5° Neutro (sem recurvo)	0 1 2
5. VELOCIDADE DA MARCHA Lento Variável (lento e rápido)	0 1
6. MARCHA Antepé-Antepé Eventualmente Calcanhar-Antepé Calcanhar-Antepé	0 1 2

Fonte: KOMAN et al. (1994). Tradução do autor.

#### 4.3.4.2 Desfechos Secundários

- **Amplitude de movimento (ADM):** mensurado em graus para as articulações avaliadas no estudo.
  
- **Qualidade de vida:** preferencialmente utilizando-se instrumentos próprios para a avaliação de crianças com PC, como o “Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire” (CP-QOL) (WATERS et al., 2007). A CP-QOL é um questionário de qualidade de vida desenvolvido especificamente para crianças com PC, sendo disponibilizado em versões administradas aos pais ou cuidadores de crianças de 4-12 anos, e uma versão auto-reportada para crianças de 9-12 anos (WATERS et al., 2007). Uma versão para adolescentes de 13-18 anos também foi descrita e validada (DAVIS et al., 2013).
  
- **Medidas de satisfação:** como a medida de satisfação do “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) (LAW et al., 1990). A percepção dos cuidadores sobre as intervenções realizadas também foi considerada por meio de questionários subjetivos, ou por outros métodos validados como o Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD), que avalia a percepção dos cuidadores sobre o estado de saúde de crianças com PC (NARAYANAN et al., 2006).
  
- **Espasticidade:** mensurado por escalas como a escala de Ashworth modificada (EAM) (BOHANNON, SMITH, 1987) e a escala de Tardieu modificada (ETM) (BOYD, GRAHAM, 1999). A EAM é a forma mais amplamente utilizada na avaliação da espasticidade. A movimentação passiva da extremidade é realizada, avaliando-se o momento da amplitude articular em que surge a resistência ao movimento (**Quadro 2**). A ETM avalia o movimento articular em velocidades distintas e gradua a espasticidade com relação à qualidade da resposta muscular e o ângulo em que a resposta muscular ocorre (BOYD, GRAHAM, 1999). O ângulo articular na qual ocorre a resposta espástica é denominado R1 e o ângulo máximo da amplitude passiva R2.
  
- **Eventos adversos e complicações:** quando descritos nos estudos, foram avaliados como medida de segurança do uso da TBA.

**Quadro 2** – Escala de Ashworth modificada.

ESCORE	DESCRIÇÃO
<b>0</b>	Nenhum aumento no tônus muscular.
<b>1</b>	Leve aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão momentânea ou por resistência mínima, no final da amplitude de movimento articular (ADM), quando a região é movida em flexão ou extensão.
<b>1+</b>	Leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da ADM restante.
<b>2</b>	Aumento mais marcante do tônus muscular, durante a maior parte da ADM, mas a região é movida facilmente.
<b>3</b>	Considerável aumento do tônus muscular, o movimento passivo é difícil.
<b>4</b>	Parte afetada rígida em flexão ou extensão.

*Fonte: BOHANNON, SMITH (1987). Tradução do autor.*

## 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- **Desenho do Estudo:** Foram excluídos os ensaios clínicos *quasi*-randomizados (usa um método de aleatorização inadequado para designar os participantes para as diferentes intervenções). Foram excluídos todos os estudos retrospectivos, caso-controle, coorte e prospectivos abertos. Ensaios clínicos descritos como randomizados pelos autores, mas que na avaliação detalhada foi constatada randomização parcial ou incompleta, também foram excluídos.

- **Participantes:** Estudos envolvendo pacientes com diagnóstico diferente de PC ou pacientes adultos não foram incluídos.

- **Intervenção:** Estudos avaliando o uso da TBA nos membros superiores ou em outra topografia diferente dos membros inferiores não foram incluídos. Estudos envolvendo o uso da TBA nos membros inferiores associado a outras intervenções (órteses, fisioterapia) aplicadas de forma sistematicamente diferentes entre os grupos também foram excluídos.

- **Desfechos de Interesse:** Não foram considerados estudos avaliando outros desfechos não relatados na seção “4.3.4 Tipos de Desfechos”.



## 4.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS

### 4.5.1 Busca Eletrônica

Para a busca eletrônica das bases de dados, foram utilizadas as estratégias recomendadas pelo “Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems”, empregando-se termos e sinônimos para “Toxina Botulínica A”, “Paralisia Cerebral” e filtros para recrutamento de ensaios clínicos (Quadro 3). A estratégia de busca foi idealizada de forma a obter o maior número possível de referências envolvendo o uso de TBA na PC, com o objetivo de não perder estudos que avaliassem a espasticidade dos membros inferiores. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed), CENTRAL (Cochrane Library), EMBASE (Ovid), CINAHL Full Text (EBSCO), SSCI (Web of Science), CPCI-S (Web of Science). Não foram impostas restrições de data ou idioma nas buscas.

**Quadro 3** - Exemplo de estratégia de busca para MEDLINE via PubMed, com sinônimos para a situação clínica (Paralisia Cerebral), para a intervenção (Toxina Botulínica tipo A) e filtro para ensaios clínicos randomizados.

ESTRATÉGIA DE BUSCA
#1 "Cerebral Palsy"[Mesh]
#2 cerebral AND (palsy OR palsies)
#3 #1 OR #2
#4 "Botulinum Toxins"[Mesh]
#5 (botulinum AND toxin*) OR (Botox) OR (Dysport) OR (Prosigne)
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 animals[mh] NOT humans[mh]
#9 #7 NOT #8
#10 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]
#11 randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups[Title/Abstract]
#12 #10 OR #11
#13 #9 AND #12

#### 4.5.2 Outras Fontes de Busca

As referências dos estudos considerados relevantes foram pesquisadas manualmente. A bibliografia de revisões sistemáticas sobre o tema também foram examinadas na busca de estudos não encontrados na busca eletrônica. Adicionalmente, e especialistas no assunto foram contatados individualmente em busca de informações sobre trabalhos e dados não publicados. Ensaio clínico em andamento foram pesquisados nos websites ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) e “International Clinical Trials Registry Platform” (ICTRP) (<http://www.who.int/ictrp/en/>).

## 4.6 COLETA DE DADOS E ANÁLISE

### 4.6.1 Seleção Dos Estudos

Dois autores (FCB - Francesco Camara Blumetti e MJT - Marcel Jun Tamaoki) foram responsáveis por rastrear independentemente os títulos e resumos das referências obtidas pela estratégia de busca, de acordo com os critérios de inclusão. Eventuais discordâncias foram submetidas a análise de um terceiro autor (João Carlos Belloti - JCB), que serviria como árbitro nas circunstâncias em que fosse preciso. As citações foram classificadas em relevantes, potencialmente relevantes ou não relevantes para esta revisão, de acordo com os critérios a seguir:

#### Relevantes

- *Intervenção:* Uso da TBA nos membros inferiores.
- *Participantes:* Crianças com PC.
- *Tipo de estudo:* Ensaio clínico randomizado ou quasi-randomizado.

#### Potencialmente Relevantes

- *Intervenção:* Uso da TBA nos membros inferiores.
- *Participantes:* Crianças com PC.
- *Tipo de estudo:* Estudos prospectivos (sem descrição no resumo se consiste de um ensaio clínico randomizado e/ou controlado).
- *Outros:* Artigos com resumos não disponíveis mas cujo título sugere que os demais critérios possam ser preenchidos. Artigos descritos como “Estudo comparativo” no sistema de indexação da base de dados eletrônica.

#### Não Relevantes

- *Intervenção:* Uso da TBA em outras topografias diferentes dos membros inferiores.
- *Participantes:* Adultos com PC ou crianças com outros diagnósticos.
- *Tipo de estudo:* Estudos retrospectivos, caso-controle, coorte, relatos de caso, revisões.
- *Outros:* Artigos com resumos não disponíveis mas descritos como “Revisão” no sistema de indexação da base de dados eletrônica.

Os artigos considerados como **potencialmente relevantes** ou **relevantes** foram obtidos na íntegra para uma avaliação detalhada.

#### 4.6.2 Extração dos Dados

Os dados foram extraídos independentemente dos artigos por dois autores (FCB e MJT) e posteriormente inseridos no software “Review Manager” (RevMan version 5.3, The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen). As divergências foram resolvidas consensualmente, e um terceiro pesquisador (JCB) foi consultado para eventuais discordâncias não resolvidas pelos outros dois autores. A coleta dos dados foi feita de acordo com os critérios a seguir:

- *Metodologia do estudo:* randomização, alocação, mascaramento, dados incompletos;
- *Participantes:* País de origem, tamanho da amostra, idade, sexo, critérios de inclusão e exclusão, distribuição motora, sistema de classificação da função motora grossa (GMFCS), tempo de seguimento, número de participantes após a randomização, proporção de perda no seguimento;
- *Intervenção:* Dose, método de localização, grupos musculares tratados, número de ciclos, tempo de tratamento, tratamentos associados;
- *Controle:* Placebo, cuidado usual, fisioterapia, órteses, cirurgias, outros;
- *Desfechos:* Primários e secundários.

### 4.6.3 Avaliação do Risco de Viés

A avaliação da qualidade metodológica e das potenciais fontes de viés nos estudos incluídos foi feita por dois autores (FCB e MJT), por meio da ferramenta Cochrane descrita na seção 8.5 do “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” (HIGGINS, GREEN, 2011), e que se encontra representada no **Quadro 4**.

Para cada um dos domínios foi atribuído um julgamento metodológico, de acordo com os critérios apresentados na ferramenta.

- BAIXO: O estudo apresenta um baixo risco de viés para o domínio avaliado.
- ALTO: O estudo apresenta um alto risco de viés para o domínio avaliado.
- INCERTO: O risco de viés não pode ser determinado adequadamente com os dados disponíveis.

Quadro 4 – Sumário da ferramenta Cochrane para avaliação do risco de viés.

DOMÍNIO	DESCRIÇÃO	JULGAMENTO DOS AUTORES
<i>VIÉS DE SELEÇÃO</i>		
<b>Geração da Sequência de Randomização</b>	Descrever o método utilizado para gerar a sequência de randomização, de forma a estabelecer se a mesma foi capaz de gerar grupos comparáveis.	<i>Viés de seleção (viés na alocação para as intervenções) devido à geração de sequência de randomização inadequada.</i>
<b>Sigilo de Alocação</b>	Descrever o método utilizado para assegurar o sigilo de alocação, de forma a determinar se a inclusão em determinado grupo poderia ter sido prevista antes ou durante o recrutamento.	<i>Viés de seleção (viés na alocação para as intervenções) devido sigilo inadequado na alocação.</i>
<i>VIÉS DE PERFORMANCE</i>		
<b>Mascaramento dos Participantes e Pessoal</b>	Descrever as medidas tomadas para garantir o mascaramento dos pacientes e do pessoal envolvido com relação às intervenções aplicadas.	<i>Viés de performance devido ao conhecimento da alocação das intervenções pelos participantes e pessoal durante o estudo.</i>
<i>VIÉS DE DETECÇÃO</i>		
<b>Mascaramento dos Avaliadores dos Desfechos</b>	Descrever as medidas tomadas para garantir o mascaramento dos avaliadores dos desfechos com relação às intervenções aplicadas.	<i>Viés de detecção devido ao conhecimento da alocação das intervenções pelos avaliadores.</i>
<i>VIÉS DE ATRITO</i>		
<b>Dados incompletos</b>	Descrever a disponibilidade dos dados relativos a cada um dos desfechos. Descrever os dados incompletos por exclusão e perda de follow-up em cada um dos grupos.	<i>Viés de atrito devido à quantidade, natureza ou forma inadequada de lidar com os dados incompletos.</i>
<i>VIÉS DE PUBLICAÇÃO</i>		
<b>Relato seletivo de desfechos</b>	Descrever como foi avaliada a possibilidade de que os dados tenham sido relatados de forma seletiva pelos autores.	<i>Viés de publicação devido ao relato seletivo de desfechos</i>
<i>OUTRO VIÉS</i>		
<b>Outras fontes de viés</b>	Descrever outras potenciais fontes de viés que não foram contempladas na ferramenta.	<i>Viés devido a problemas não cobertos na ferramenta</i>

Fonte: HIGGINS, GREEN (2011). Tradução do autor

## 4.6.4 Medidas de Efeito do Tratamento

### 4.6.4.1 Dados Dicotômicos

Para os dados relatados pelos autores de forma binária, foi calculada a proporção do número de participantes que apresentaram melhora nos desfechos avaliados pelo número total de indivíduos no mesmo grupo. A ocorrência de eventos adversos também foi apresentada como a proporção de eventos positivos pelo total de indivíduos expostos em determinado grupo. Os resultados foram expressos como risco relativo (RR), considerando-se um intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

### 4.6.4.2 Dados Contínuos

Para os dados contínuos, foram apresentados a média e o desvio-padrão pós-intervenção para cada grupo. As diferenças de médias (DM) foram calculadas com IC 95%. No caso de diferentes escalas utilizadas para mensurar a mesma variável, a diferença de médias padronizada (DMP) com IC 95% foi calculada.

## 4.6.5 Unidade de Análise

O indivíduo foi utilizado como unidade de análise na maioria das situações (cada participante randomizado fornece ao estudo apenas uma medida de desfecho, por desfecho mensurado). Alguns estudos apresentaram cada extremidade inferior tratada como unidade de análise independente, sobretudo para desfechos que poderiam ser medidos de cada lado em intervenções bilaterais. Nestes casos, quando não fosse possível a obtenção dos dados primários, foi prevista a utilização dos dados como relatado nos estudos.

### 4.6.5.1 Estudos com Múltiplos Grupos de Tratamento

Para estudos com mais de uma intervenção e apenas um grupo controle, foi selecionada a intervenção mais próxima do estabelecido em nossos critérios de inclusão e as demais foram excluídas, conforme recomendado na seção 16.5.4 do “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” (HIGGINS, GREEN, 2011).

#### 4.6.6 Dados Incompletos

Os autores foram contatados para que fornecessem eventuais dados não disponíveis nos estudos incluídos. Sempre que possível, a análise por intenção de tratar foi feita. Dados contínuos incompletos não foram imputados, já que as estratégias para a imputação de dados são subjetivas (HIGGINS, GREEN, 2011). Quando os resultados foram apresentados nos estudos apenas na forma de gráficos e os autores não forneceram os dados numéricos em contato pessoal, foi tentada a extração dos valores graficamente representados por meio do programa “on-line” WebPlotDigitizer v3.10 (disponível em <<http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer>>).

#### 4.6.7 Heterogeneidade

A heterogeneidade dos estudos foi avaliada examinando-se suas diferenças em características metodológicas, populações, intervenções e desfechos e comparando-se os gráficos de floresta obtidos. Foi analisado o valor do  $I^2$  para avaliar o impacto da heterogeneidade estatística, sendo interpretado um valor acima de 50% como significativo.

#### 4.6.8 Viés de Publicação

Foi prevista a confecção de um gráfico em funil para avaliar a possibilidade de viés de publicação. Entretanto, isso não foi possível pois não houve uma análise que isoladamente tenha contado com número suficiente de estudos.

#### 4.6.9 Síntese dos Dados

##### 4.6.9.1 *Informações Qualitativas*

As informações qualitativas relacionadas aos métodos, risco de viés, descrição dos participantes e desfechos foram resumidas e apresentadas na seção “Características dos estudos incluídos”.

##### 4.6.9.2 *Informações Quantitativas*

Para cada uma das comparações principais, e sempre que foi observada homogeneidade clínica entre participantes, intervenções e desfechos, os dados dos estudos incluídos foram combinados em uma metanálise. As medidas de efeito



utilizadas para as variáveis dicotômicas e contínuas foram descritas na seção “**4.6.4 MEDIDAS DE EFEITO DO TRATAMENTO**”. Independentemente da natureza dos dados, sempre que a análise combinada foi feita, um modelo de efeito randômico foi utilizado, uma vez que era esperada uma grande variabilidade de participantes e intervenções. Quando os dados necessários para confecção dos gráficos em floresta não foram disponibilizados no estudo (ex: médias e desvio padrão), foi tentado contato direto com os autores. No caso de insucesso na obtenção dos mesmos, os resultados foram descritos de forma narrativa dentro da comparação na qual enquadram.

Apenas alguns dos instrumentos utilizados para a avaliação de pacientes com PC tem a sua diferença mínima clinicamente importante (DMCI) bem estabelecida (“minimum clinically important difference”) (OEFFINGER et al., 2008). Os principais dados encontrados na literatura referente à DMCI dos instrumentos avaliados estão sumarizados no **ANEXO 5**. Devido ao grande número de análises e desfechos avaliados nesta revisão, apenas a significância estatística foi descrita na seção de resultados. As situações em que estas diferenças não foram clinicamente relevantes foram citadas na seção de discussão.

#### **4.6.10 Análise de Subgrupos**

As comparações principais foram divididas em subgrupos de acordo com o momento em que os desfechos foram avaliados (KOOG, MIN, 2010), definidos de acordo com as características farmacológicas da TBA como se segue:

- *Curto Prazo*: desfechos avaliados entre 2-8 semanas após a intervenção, quando o pico do efeito da TBA é avaliado.
- *Médio Prazo*: desfechos avaliados entre 12-16 semanas após a intervenção, quando o efeito da TBA está se perdendo.
- *Longo Prazo*: desfechos avaliados 24 semanas ou mais após a intervenção, quando o apenas o benefício residual do uso da TBA poderia ser notado.

Nos casos em que heterogeneidade significativa foi observada, uma análise detalhada foi executada a fim de detectar as suas possíveis causas.

#### 4.6.11 Análise de Sensibilidade

Foi planejado executar análises de sensibilidade com o propósito de investigar a influência da inclusão de estudos de alto risco de viés e de dados incompletos sobre as estimativas de efeito. Além disso, nas análises em que foi detectado um alto grau de heterogeneidade estatística, uma análise de sensibilidade foi conduzida para verificar o papel da inclusão de estudos de menor qualidade metodológica.

#### 4.6.12 Tabelas de Sumário dos Resultados

Os principais achados desta revisão estão sumarizados nas tabelas de Sumário dos Resultados (“Summary of Findings”), que apresentam de forma tabular os desfechos avaliados dentro de cada comparação. O software utilizado para a confecção das tabelas foi o GRADEpro (disponibilizado on-line em [www.grade.pro](http://www.grade.pro), McMaster University, 2014). As tabelas de Sumário dos Resultados apresentam: (1) informações sobre o número de estudos e participantes, (2) os julgamentos dados a cada critério de qualidade, (3) os principais resultados estatísticos, e (4) uma graduação final da qualidade das evidências para cada desfecho. O sistema GRADE (“Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation”) foi utilizado para graduar a qualidade das evidências (SCHÜNEMANN et al., 2013), sendo expresso em uma escala nominal de quatro níveis, variando de “alta” qualidade para “muito baixa” qualidade. Como os dados apresentados nesta revisão foram todos obtidos de ECCR, a evidência recebeu inicialmente uma graduação de “alta” qualidade. Cada ponto da metodologia GRADE avaliado e considerado inadequado leva à redução de um nível nesta escala. Os elementos avaliados incluem: heterogeneidade, risco de viés, uso de evidências indiretas, imprecisão e presença de viés de publicação.

Um máximo de sete desfechos pode ser incluído em cada tabela, de acordo com a metodologia Cochrane (HIGGINS, GREEN, 2011), em ordem de importância definida pelos autores. Procurou-se escolher desfechos primários e secundários considerados mais relevantes, e que estivessem disponíveis em um maior número de estudos. Como a maioria dos estudos realizou a aplicação da TBA nos mm. flexores plantares, as medidas locais referentes ao tornozelo foram elegidas para compor as tabelas de sumário dos resultados, exceto na comparação 4 que avaliou

exclusivamente a articulação do quadril. Desta forma, os seguintes desfechos foram incluídos:

- (1) Avaliação observacional da marcha (todas as escalas);
- (2) Avaliação computadorizada da marcha (cinemática);
- (3) Funcionalidade (todas as escalas);
- (4) Amplitude de movimento passiva (dorsiflexão do tornozelo ou abdução do quadril);
- (5) Espasticidade (mm. flexores plantares do tornozelo ou mm. adutores do quadril);
- (6) Satisfação (todas as escalas);
- (7) Eventos adversos.

## **5. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

#### 5.1.1 Resultados da Busca

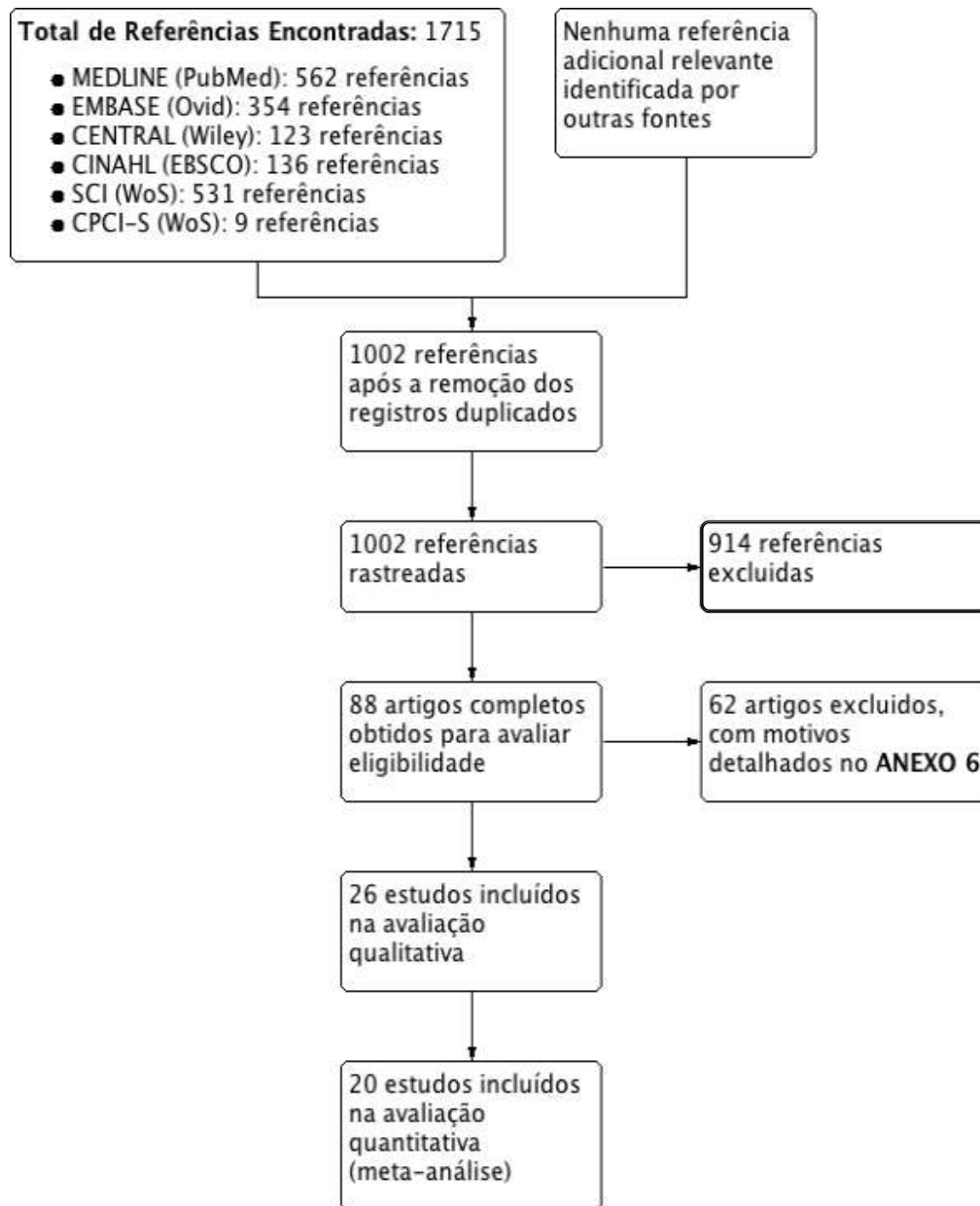
Esta revisão incluiu estudos identificados até dezembro de 2014. Nossa estratégia de busca identificou 1715 referências, das quais 713 foram identificadas como registros duplicados. Das 1002 referências restantes, 914 foram consideradas **não relevantes** em um rastreamento inicial de títulos e resumos feito por FCB e MJT, de acordo com os critérios descritos previamente (vide seção **4.6.1 Seleção Dos Estudos**).

Das 88 referências selecionadas para avaliação detalhada, 60 artigos foram considerados **relevantes** e 28 foram considerados **potencialmente relevantes**. Foi obtida uma cópia integral de todas estas referências e procedeu-se com uma avaliação final, que gerou a exclusão de 62 estudos adicionais (Figura 1).

Um total de 26 estudos foram incluídos após a avaliação final (ACKMAN et al., 2005; BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; BOYD et al., 2001; CHATURVEDI et al., 2013; COPELAND et al., 2014; CORRY et al., 1998; EL-ETRIBI et al. 2004; FLETT et al., 1999; HAZNECI et al., 2006; IBRAHIM et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; KAY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; LOVE et al., 2001; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; NAVARRETE et al., 2010; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; SUTHERLAND et al., 1999; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000; XU et al, 2006).

Dos 62 estudos excluídos nesta etapa, um era um ensaio clínico *quasi-randomizado*, 19 não eram ECCR, 34 tiveram aplicação de TBA nos dois grupos (i.e. não apresentavam grupo controle com intervenção diferente da aplicação de TBA), quatro representavam publicação duplicada e quatro não relatavam desfechos de interesse para esta revisão. Não foram encontradas referências adicionais na busca manual.

As características detalhadas dos estudos incluídos e excluídos estão sumarizadas nos APÊNDICES 1 e 2.



**Figura 1** – Fluxograma de busca, rastreamento, avaliação e inclusão dos estudos.

## 5.1.2 Estudos Incluídos

Foram incluídos 26 estudos nesta revisão. A maioria dos estudos foi publicado em inglês, com exceção do estudo de NAVARRETE et al. (2010), publicado em espanhol, e o estudo de XU et al. (2006), publicado em chinês. As características individuais dos estudos incluídos estão relatadas de forma detalhada no **APÊNDICE 1**.

### 5.1.2.1 Desenho dos Estudos

Todos os estudos incluídos nesta revisão são ECCR. Apenas um dos estudos apresentava protocolo publicado previamente à sua execução (COPELAND et al., 2014). O estudo de REDDIHOUGH et al. (2002) foi o único a apresentar um desenho do tipo cross-over.

Os métodos de randomização estão descritos apenas para 15 dos estudos incluídos (ACKMAN et al., 2005; BAKER et al., 2002; BOYD et al., 2001; COPELAND et al., 2014; CORRY et al., 1998; IBRAHIM et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; KAY et al., 2004; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000; XU et al., 2006). Alguns estudos realizaram uma randomização estratificada por critérios que podem incluir a classificação topográfica da PC, grau de espasticidade, idade, escore do GMFM e o nível do GMFCS (ACKMAN et al., 2005; BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; BOYD et al., 2001; CHATURVEDI et al., 2013; COPELAND et al., 2014; LOVE et al., 2001; MOORE et al., 2008; NAVARRETE et al., 2010; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006).

A maioria dos estudos não apresentou mascaramento, ou relatou mascaramento incompleto, em muitos casos devido à natureza das intervenções e do grupo de comparação (exemplo: comparação entre a aplicação de TBA e o uso de gessos seriados). O mascaramento pleno de participantes, pessoal do estudo e avaliadores está descrito apenas em 10 estudos (BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; SUTHERLAND et al., 1999; UBHI et al., 2000).

### **5.1.2.2 Local dos Estudos**

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foram realizados em centro único, sendo quatro realizados nos EUA (BJORNSON et al., 2007; KAY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; SUTHERLAND et al., 1999), quatro na Austrália (COPELAND et al., 2014; FLETT et al., 1999; LOVE et al., 2001; REDDIHOUGH et al., 2002), três no Reino Unido (CORY et al., 1998; MOORE et al., 2008; UBHI et al., 2000), um na Turquia (HAZNECI et al., 2006), um na Índia (CHATURVEDI et al., 2013), um na Jordânia (IBRAHIM et al., 2007), um no Egito (EL-ETRIBI et al., 2004), um na Suécia (TEDROFF et al., 2010), um no Chile (NAVARRETE et al., 2010) e um na China (XU et al., 2006).

Os demais estudos foram estudos multicêntricos, envolvendo um ou mais países. Os estudos de SCHOLTES et al. (2006) e SCHOLTES et al. (2007) foram realizados em quatro centros na Holanda. O estudo de KOMAN et al. (2000) foi realizado em múltiplos centros nos EUA, Canadá, Itália e Espanha. O estudo de BAKER et al. (2002) foi realizado em seis centros no Reino Unido, um centro na Irlanda e cinco centros na Polônia. O estudo de ACKMAN et al. (2015) foi realizado em cinco centros nos EUA. O estudo de BOYD et al. (2001) foi realizado em dois centros na Austrália. O estudo de KANOVSKY et al. (2004) foi realizado em três centros na República Tcheca e dois na Eslováquia. O estudo de MALL et al. (2006) foi realizado em nove centros na Alemanha e um centro na Áustria.

### **5.1.2.3 Tamanho da Amostra**

Os estudos incluídos nesta revisão descreveram a randomização de um total de 1137 participantes. Entretanto, o estudo de SCHOLTES et al. (2007) relatou desfechos diferentes para os mesmos pacientes descritos por SCHOLTES et al. (2006), sendo portanto necessário retirar o número de participantes deste estudo da contabilização do total da amostra, o que nos leva a um total de 1090 pacientes randomizados.

Alguns estudos incluíram múltiplos grupos intervenção nas comparações, sendo na maioria das vezes optado pela inclusão de apenas um dos grupos intervenção e um grupo controle. O estudo de ACKMAN et al. (2005) teve apenas o grupo TBA e o grupo Placebo + Gessos seriados incluídos. O estudo de BAKER et al. (2002) teve

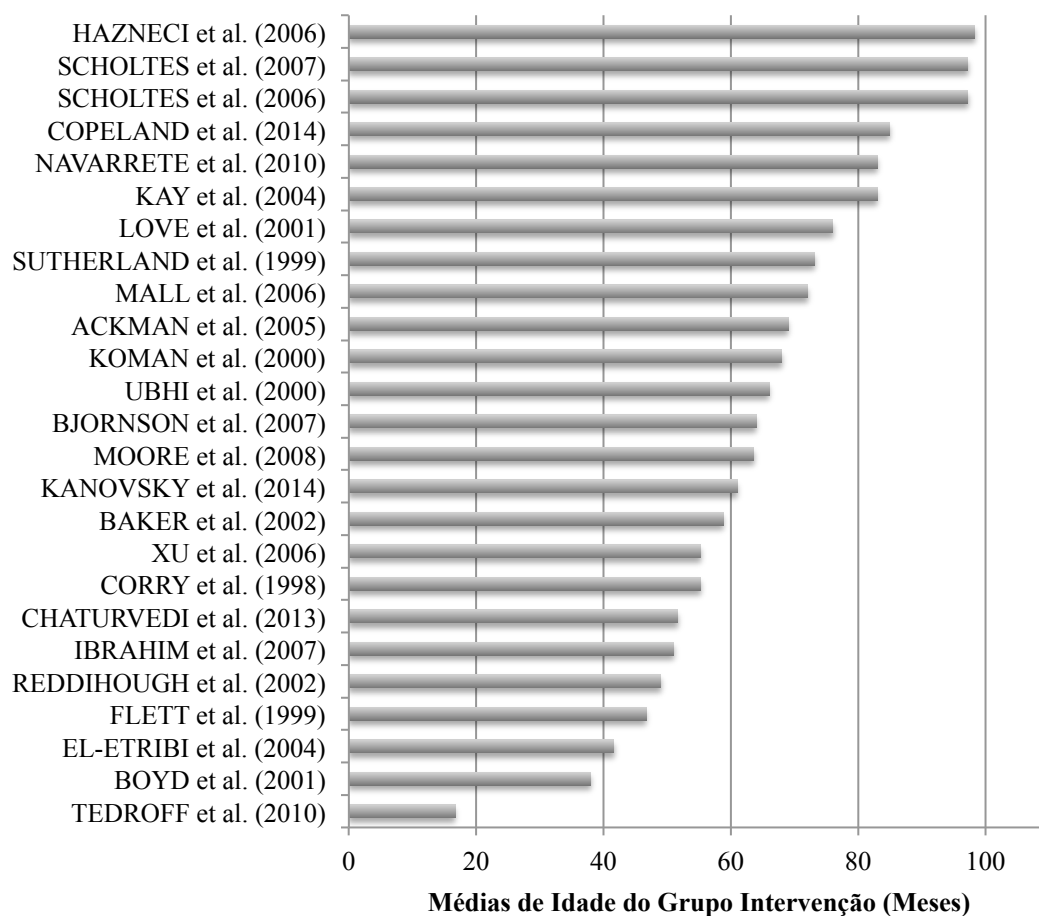


apenas o grupo de dose intermediária de TBA (20UI/kg de peso) e o grupo Placebo incluídos nas análises na maioria dos desfechos, excetuando-se a avaliação dos eventos adversos que foi feito com todos os participantes. Desta forma, somando-se as exclusões dos grupos mencionadas anteriormente com as perdas de seguimento, um total de 968 pacientes tiveram os desfechos avaliados nas principais análises desta revisão.

### 5.1.2.4 Participantes

#### Idade e Gênero

A maioria dos estudos incluídos avaliou pacientes com médias etárias entre três e sete anos (Figura 2). O estudo de TEDROFF et al. (2010) incluiu os pacientes com a menores médias etárias (Grupo TBA: 16,7 meses/DP 5,1 meses; Grupo Controle: 15,6 meses/DP 3,0 meses).



**Figura 2** – Distribuição das médias de idade do grupo intervenção nos estudos incluídos. O estudo de KOMAN et al. (1994) não é apresentado neste gráfico pois o mesmo descreveu apenas a faixa etária dos pacientes, sem relatar a média.

O estudo de HAZNECI et al. (2006) incluiu os pacientes com as maiores médias etárias (Grupo TBA: 8,19 anos/DP 2,49 anos; Grupo JPS: 7,61 anos/DP 1,25 anos).

A maioria dos estudos apresentou discreta predominância do sexo masculino. O estudo de BJORNSON et al. (2007) relatou uma desproporção entre o grupo TBA (70% sexo masculino) e o grupo placebo (37% sexo masculino). Alguns estudos não relataram o gênero dos pacientes (EL-ETRIBI et al., 2004; HAZNECI et al., 2006; IBRAHIM et al., 2007; KOMAN et al., 1994; LOVE et al., 2001; NAVARRETE et al., 2010).

### **Distribuição Motora e GMFCS**

Foi observada grande heterogeneidade entre os estudos com relação à distribuição motora e o nível funcional dos pacientes graduado pelo GMFCS (PALISANO et al., 1997).

Quatro estudos avaliaram apenas pacientes diparéticos (HAZNECI et al., 2006; BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; EL-ETRIBI et al., 2004), dois estudos avaliaram apenas pacientes hemiparéticos (LOVE et al., 2001; IBRAHIM et al., 2007) e um estudo avaliou apenas pacientes tetraparéticos (COPELAND et al., 2014). Dois dos estudos incluídos não descreveram a distribuição motora dos pacientes (XU et al., 2006; CHATURVEDI et al., 2013). Os demais estudos incluíram pacientes com mais de um tipo de distribuição motora.

A maioria dos estudos avaliou pacientes mais funcionais, com GMFCS entre I e III (HAZNECI et al., 2006; LOVE et al., 2001; ACKMAN et al., 2005; BAKER et al., 2002; IBRAHIM et al., 2007; FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004; BJORNSON et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; SUTHERLAND et al., 1999; UBHI et al., 2000; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006). Alguns estudos avaliaram tanto pacientes mais funcionais quanto os menos funcionais, com GMFCS entre I e V (REDDIHOUGH et al., 2002; MALL et al., 2006; NAVARRETE et al., 2010; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; BOYD et al., 2001). O estudo de COPELAND et al. (2014) avaliou pacientes com GMFCS IV e V. Quatro estudos não descreveram o nível do GMFCS dos pacientes incluídos e não foi possível inferir o mesmo pelos critérios de inclusão (CORRY et al., 1998; MOORE et al., 2008; CHATURVEDI et al., 2013; EL-ETRIBI et al., 2004).

### **5.1.2.5 Intervenções**

Todos os estudos incluídos compararam a aplicação de TBA nos membros inferiores na PC a outros métodos de tratamento. Baseado nas intervenções Controle, foram feitas 4 comparações principais. (**Quadro 5**).

#### **Aplicação de Toxina Botulínica**

A aplicação de TBA foi utilizada em todos os estudos incluídos, e considerada como a intervenção principal para esta revisão. A maioria dos estudos avaliou a aplicação de TBA isoladamente nos mm. flexores plantares (gastrocnêmio e/ou solear) (SUTHERLAND et al., 1999; KAY et al., 2004; BJORNSON et al., 2007; KOMAN et al., 2000; FLETT et al., 1999; CORRY et al., 1998; KOMAN et al., 1994; LOVE et al., 2001; TEDROFF et al., 2010; BAKER et al., 2002; UBHI et al., 2000; KANOVSKY et al., 2004; XU et al., 2006; ACKMAN et al., 2005).

Cinco estudos descreveram de forma específica a aplicação de toxina botulínica nos mm. adutores do quadril, associado ao m. gastrocnêmio (IBRAHIM et al., 2007), aos mm. isquiotibiais (BOYD et al., 2001; MALL et al., 2006; HAZNECI et al., 2006) ou a ambos o m. gastrocnêmio e mm. isquiotibiais (EL-ETRIBI et al., 2004).

Sete estudos avaliaram a aplicação multinível de TBA, com grupos musculares individualizados por paciente e conforme a indicação clínica definida em cada estudo (COPELAND et al., 2014; NAVARRETE et al., 2010; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; CHATURVEDI et al., 2013; MOORE et al., 2008; REDDIHOUGH et al., 2002).

**Quadro 5** – Sumário das comparações feitas nesta revisão.

<b>COMPARAÇÃO 1: TBA versus Controle</b>
Foram incluídos nesta comparação 11 estudos que avaliaram a aplicação de TBA nos membros inferiores versus um grupo Controle, que poderia representar o tratamento de reabilitação usual que o paciente já recebia ou um protocolo de fisioterapia específico. (CHATURVEDI et al., 2013; IBRAHIM et al., 2007; EL-ETRIBI et al., 2004; LOVE et al., 2001; NAVARRETE et al., 2010; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006; BOYD et al., 2001).
<b>COMPARAÇÃO 2: TBA versus Placebo</b>
Foram incluídos nesta comparação 10 estudos que avaliaram a aplicação de TBA versus um grupo Placebo, que poderia representar a infiltração de medicamento Placebo ou a execução de um procedimento “sham” (BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; SUTHERLAND et al., 1999; UBHI et al., 2000).
<b>COMPARAÇÃO 3: TBA versus Gessos Seriados</b>
Quatro estudos compararam a aplicação de TBA versus um grupo submetido a aplicação de gessos seriados (CORY et al., 1998; FLETT et al., 1999; ACKMAN et al., 2005; KAY et al., 2004)
<b>COMPARAÇÃO 4: TBA versus Órteses</b>
Apenas um estudo comparou o uso da TBA versus o uso de órteses, no caso uma “Johnstone Pressure Splint” (JPS) (HAZNECI et al., 2006).

## Preparação e Dose

A preparação comercial utilizada na maioria dos estudos incluídos foi o Botox® (OnabotulinumtoxinA) (BJORNSON et al., 2007; EL-ETRIBI et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; TEDROFF et al., 2010; NAVARRETE et al., 2010; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004; SUTHERLAND et al., 1999; CORRY et al., 1998; BOYD et al., 2001; LOVE et al., 2001; IBRAHIM et al., 2007; COPELAND et al., 2014).

Seis estudos utilizaram a toxina Dysport® (AbobotulinumtoxinA) (BAKER et al., 2002; KANOVSKY et al., 2004; UBHI et al., 2000; MOORE et al., 2008; MALL et al., 2006; CHATURVEDI et al., 2013), sendo que dois pacientes no estudo de CORRY et al. (1998) também utilizaram Dysport®. Apenas um estudo utilizou a toxina HengLi® (XU et al., 2006). Três estudos não descreveram a toxina utilizada, mas devido à dose máxima descrita e ano de publicação dos mesmos provavelmente o Botox® foi utilizado (ACKMAN et al., 2005; HAZNECI et al., 2006; REDDIHOUGH et al., 2002).

Nos estudos envolvendo o Botox® a dose máxima quando relatada variou de 4UI/kg de peso (SUTHERLAND et al., 1999; FLETT et al., 1999) até 30UI/kg de peso (SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007), com uma dose aplicada por músculo variando de 2 a 8 UI/kg. No caso dos estudos envolvendo o Dysport®, a dose máxima variou de 10 UI/kg de peso (um dos grupos do estudo de BAKER et al., 2002) a 30UI/kg peso, utilizado em todos os demais estudos. É importante ressaltar que a taxa de conversão atualmente recomendada entre as unidades de AbobotulinumtoxinA e de OnabotulinumtoxinA é de cerca de 3:1 (SCAGLIONE, 2016). O único estudo que comparou doses diferentes de TBA dentro do mesmo estudo foi o de BAKER et al. (2002).

## Método de Localização

O método de identificação dos pontos de aplicação da TBA foi a palpação manual em 14 estudos (BAKER et al., 2002; BOYD et al., 2001; CORRY et al., 1998; EL-ETRIBI et al., 2004; FLETT et al., 1999; IBRAHIM et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; LOVE et al., 2001; MOORE et al., 2008; REDDIHOUGH et al., 2002; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000).

Em seis estudos a estimulação elétrica foi utilizada para identificação dos pontos motores (BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014; NAVARRETE et al., 2010; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; XU et al., 2009). O estudo de COPELAND et al. (2014) também relata o uso de ultrassom como método adicional de localização. Seis estudos não descreveram o método utilizado (ACKMAN et al., 2005; CHATURVEDI et al., 2013; HAZNECI et al., 2006; KAY et al., 2004; MALL et al., 2006; SUTHERLAND et al., 1999)

### **Regime de Aplicação**

Apenas em cinco dos estudos incluídos os participantes foram submetidos a mais de um ciclo de aplicação de TBA (ACKMAN et al., 2005; BOYD et al., 2001; COPELAND et al., 2014; MOORE et al., 2008; TEDROFF et al., 2010). O intervalo entre as aplicações variou geralmente de 3 a 6 meses, o que coincide com o tempo em que o bloqueio neuromuscular induzido pela TBA é revertido. Os estudos iniciais de KOMAN et al. (1994), KOMAN et al. (2000) e SUTHERLAND et al. (1999) realizaram duas infiltrações de TBA com dose baixa separadas por um intervalo de 2-4 semanas. Como este intervalo foi muito curto, estes estudos foram enquadrados no grupo com apenas um ciclo de aplicação de TBA. Os demais estudos avaliaram o efeito da TBA após um único ciclo de aplicação.

### **Tratamentos Adjuvantes**

De uma forma geral, a maioria dos estudos descreveu o uso de tratamentos adjuvantes no grupo intervenção. O estudo de BOYD et al. (2001), incluiu uma órtese de abdução tipo SWASH (Sitting Walking And Standing Hip orthosis) apenas no grupo intervenção, de forma conjunta ao uso de TBA. Os demais estudos descreveram métodos adjuvantes similares no grupo intervenção e no grupo placebo conforme indicado, incluindo fisioterapia, uso de órteses, gessos seriados e meios auxiliares.

### 5.1.2.6 Comparações

#### Tratamento Habitual e/ou Fisioterapia

O grupo de comparação em 11 dos estudos incluídos não utilizou medicação placebo ou intervenção “Sham” (CHATURVEDI et al., 2013; IBRAHIM et al., 2007; EL-ETRIBI et al., 2004; LOVE et al., 2001; NAVARRETE et al., 2010; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006; BOYD et al., 2001). Para fins desta revisão, estes estudos foram incluídos na **comparação TBA versus Controle**.

Cinco destes estudos compararam a aplicação de TBA ao cuidado usual de reabilitação que o paciente já era submetido, incluindo o uso de órteses, meios auxiliares de marcha e fisioterapia (BOYD et al., 2001; LOVE et al., 2001; REDDIHOUGH et al., 2002.; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007;

Os seis estudos restantes utilizaram no grupo controle um protocolo de reabilitação específico, mas similar ao utilizado no grupo intervenção (CHATURVEDI et al., 2013; EL-ETRIBI et al., 2004; IBRAHIM et al., 2007; NAVARRETE et al., 2010; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006).

#### Placebo e “Sham”

Dez estudos descreveram a aplicação de medicação Placebo nos músculos tratados. (BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; SUTHERLAND et al., 1999; UBHI et al., 2000). O estudo de COPELAND et al. (2014) descreveu um procedimento simulado (“sham”), no qual uma agulha romba não penetrante era utilizada no grupo controle, para simular o procedimento de infiltração de TBA, seguido da colocação de curativos sob o sítio da intervenção. Para fins desta revisão, estes estudos foram incluídos na **comparação TBA versus Placebo**.

#### Gessos Seriados

O estudo de ACKMAN et al. (2005) comparou a aplicação isolada de TBA a dois grupos controle: um grupo com aplicação de Placebo seguido de gessos seriados



e um grupo com aplicação de TBA, também seguido de gessos seriados, para tratamento da contratura em equino do tornozelo. De forma a seguir nosso protocolo que não previa o uso de TBA no grupo controle, foram incluídos apenas o grupo Placebo + Gessos nas análises. Os demais estudos utilizaram apenas um protocolo de gessos seriados no grupo controle (CORRY et al., 1998; FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004). Para fins desta revisão, estes estudos foram incluídos na **comparação TBA versus Gessos Seriados**.

### **Órteses**

O único estudo que descreveu o uso de órteses exclusivamente no grupo de comparação foi o de HAZNECI et al. (2006), que utilizaram uma órtese tipo “Johnstone Pressure Splint”. Este estudo foi incluído na **comparação TBA versus Órteses**. Diversos dos estudos incluídos descrevem o uso de órteses de forma similar no grupo intervenção e no grupo controle, apenas como tratamento adjuvante.

#### **5.1.2.6 Desfechos Primários**

##### **Avaliação da marcha**

A avaliação do padrão de marcha foi realizada em 13 dos estudos incluídos (ACKMAN et al., 2005; CORRY et al., 1998; EL-ETRIBI et al., 2004; FLETT et al., 1999; IBRAHIM et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; KAY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; SCHOLTES et al., 2007; SUTHERLAND et al., 1999; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000; XU et al., 2006).

Seis estudos avaliaram dados objetivos da marcha, incluindo parâmetros lineares (i.e. velocidade, comprimento do passo) e dados de cinemática (ACKMAN et al., 2005; CORRY et al., 1998; IBRAHIM et al., 2007; KAY et al., 2004; SUTHERLAND et al., 1999; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006).

Cinco estudos realizaram a avaliação observacional da marcha por meio de uma versão da escala “Physician Rating Scale” (PRS) (CORRY et al., 1998; EL-ETRIBI et al., 2004; FLETT et al., 1999; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000)

O estudo de SCHOLTES et al., 2007 utilizou uma avaliação observacional da marcha por meio da “Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing” (GAIT) (READ et al., 2003).

O estudo de FLETT et al. (1999) avaliou a mudança do padrão de marcha após as intervenções por meio de uma escala denominada “Global Scoring Scale for Gait” (GSS). Os pacientes podem apresentar uma marcha que passou a ser normal (score 0), com melhora significativa ou parcial (scores 1 e 2), sem mudança no padrão (score 3) ou com piora (score 4).

Os estudos de KANOVSKY et al. (2004) e UBHI et al. (2000) classificaram o padrão de marcha dos pacientes por meio da análise observacional em cinco categorias, de acordo com a forma como ocorre o contato inicial do pé. A melhora ou piora do padrão foi documentada após a intervenção para cada paciente.

### **Funcionalidade**

A maior parte dos estudos incluídos utilizou alguma medida direta da funcionalidade. Dezesete estudos utilizaram a “Gross Motor Function Measure” (GMFM) como método de avaliação (BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; BOYD et al., 2001; CHATURVEDI et al., 2013; FLETT et al., 1999; HAZNECI et al., 2006; KANOVSKY et al., 2004; KAY et al., 2004; LOVE et al., 2001; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; NAVARRETE et al. 2010; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2006; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000; XU et al., 2006)

Os estudos de MOORE et al. (2008) e TEDROFF et al. (2010) também avaliaram os aspectos funcionais dos participantes por meio da “Pediatric Evaluation of Disability Inventory” (PEDI) (FELDMAN et al., 1990). O estudo de NAVARRETE et al. (2010) também utilizou a medida “Wee Functional Independence Measure” (WeeFIM) como desfecho funcional (MSALL et al., 1994).

### **5.1.2.7 Desfechos Secundários**

#### **Amplitude de movimento (ADM)**

A amplitude de movimento articular foi utilizada como desfecho por 18 estudos (ACKMAN et al., 2005; BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; BOYD et al., 2001; EL-ETRIBI et al., 2004; FLETT et al., 1999; HAZNECI et al., 2006; KAY et al., 2004; KOMAN et al., 2000; LOVE et al., 2001; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2007; SUTHERLAND et al., 1999; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000; XU et al., 2006). Em todas as análises nesta revisão, a medida da amplitude passiva de movimento articular foi considerada como padrão. No caso da articulação do tornozelo, a medida preferencialmente utilizada foi a dorsiflexão passiva com o joelho em extensão, que tensiona o músculo gastrocnêmio e permite a avaliação do m. tríceps sural como um todo.

#### **Qualidade de vida**

Apenas o estudo de COPELAND et al. (2014) utilizou a qualidade de vida como desfecho, por meio do “Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire for Children” (CPQOL-child) (WATERS et al., 2007).

#### **Medidas de performance e satisfação**

Dois estudos utilizaram o Canadian Occupational Performance Measure (COPM) como método de avaliação da performance e satisfação após as intervenções (BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014).

Quatro estudos relataram a percepção dos cuidadores sobre o tratamento, identificando aqueles que subjetivamente referiram melhora após as intervenções (BAKER et al., 2002; KANOVSKY et al., 2004., KOMAN et al., 1994; REDDIHOUGH et al., 2002).

O estudo de COPELAND et al. (2014) também utilizou como desfecho o Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD), que avalia a percepção dos cuidadores sobre o estado de saúde de crianças com PC, e pode representar uma medida de satisfação após a aplicação de intervenções

(NARAYANAN et al., 2006). O estudo de LOVE et al. (2001) avaliou a satisfação dos cuidadores por meio de uma Escala Visual Analógica.

### **Espasticidade**

Dezesseis estudos mensuraram a espasticidade clinicamente por métodos como a Escala de Ashworth Modificada (EAM) e a Escala de Tardieu Modificada (ETM) (ACKMAN et al., 2005; BJORNSON et al., 2007; BOYD et al., 2001, CORRY et al., 1998; EL-ETRIBI et al., 2004; FLETT et al., 1999; HAZNECI et al., 2006; IBRAHIM et al., 2007; KANOVSKY et al., 2004; KAY et al., 2004; LOVE et al., 2001; MALL et al., 2006; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2007; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006)

O estudo de BAKER et al. (2002) utilizou um sistema próprio para avaliação do componente dinâmico do comprimento muscular do gastrocnêmio, o que representaria a espasticidade deste músculo. O estudo de BJORNSON et al. (2007) utilizou um sistema eletromecânico de mensuração da espasticidade (Spasticity Measurement System).

### **Eventos adversos e complicações**

Dezesseis dos estudos incluídos descreveram a ocorrência ou ausência de eventos adversos (ACKMAN et al., 2005; BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; BOYD et al., 2001; COPELAND et al., 2014; CORRY et al., 1998; FLETT et al., 1999; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; REDDIHOUGH et al., 2002; SUTHERLAND et al., 1999; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000). Todos os eventos adversos relatados foram incluídos, sem distinção quanto à gravidade.

### 5.1.3 Estudos Excluídos

Um total de 62 estudos inicialmente considerados relevantes ou potencialmente relevantes foram avaliados em detalhes e excluídos desta revisão. Detalhes de cada estudo estão descritos no **APÊNDICE 2**.

A maioria dos estudos, num total de 34, consistiam de ECCR que realizaram a aplicação de TBA em todos os participantes, comparando dosagens diferentes ou técnicas diferentes de aplicação, por exemplo. (AMIRSALARI et al. 2011; BARBER et al. 2013; BOSTOCK et al. 2009; BOTTOS et al. 2003; DALVAND et al. 2012; DESLOOVERE et al. 2001; DETREMBLEUR et al. 2002; DINCER et al. 2008; HANSEN et al. 2011; HU et al. 2009; JAVADZADEH et al. 2006; JIANJUN et al. 2013; JOZWIAK et al. 2007; KANG et al. 2007; KANOVSKY et al. 2009; KIM et al. 2011; KWON et al. 2010; LEE et al. 2009; LEE et al. 2011; LOVE et al. 2009; NEWMAN et al. 2007; NIU et al. 2014; PARK et al. 2010; POLAK et al. 2002; SÄTILÄ et al. 2005; SÄTILÄ et al. 2008; THOMAS et al. 2012; VAN CAMPENHOUT et al. 2013; WANG e GAO 2007; WANG et al. 2008; WILLIAMS et al. 2013; WISSEL et al. 1999; XU et al. 2009; ZIER et al. 2008) Nenhum destes estudos incluiu um grupo controle sem aplicação da toxina, o que representava um dos critérios de exclusão desta revisão.

Dezenove referências não representavam ECCR, e incluíam estudos prospectivos não randomizados, estudos retrospectivos, protocolo de um ECCR, editoriais, cartas ao editor e revisões narrativas (ACKMAN et al., 1998; AYLLON et al., 2003; CORRY et al., 2000; GOLDBERG 2000; GRAHAM 2000; HAWAMDEH et al., 2007; KOMAN 2006; MOHAMED et al., 2001; NAUMANN e MOORE 2003; O'DONNELL 2001; PIEPER 2001; PREISS et al., 2003; RICHMAN et al., 1996; ROBERTSHAW et al., 2005; SÄTILÄ et al., 2006; THORLEY et al., 2012; WONG et al., 2005; YAJIE e BAOQIN 2008; ZONTA et al., 2013).

Três referências representavam publicações de resumo de congresso referentes a estudos publicados posteriormente (CORRY e GRAHAM 1997; MOORE et al., 2004; WYATT et al., 1998), e uma referência foi considerada uma publicação duplicada (BARWOOD et al., 2002).

Um dos ensaios clínicos inicialmente incluídos foi posteriormente excluído pois o método de randomização caracterizou o mesmo como um ensaio clínico *quasi-randomizado* DIMITRIJEVIC et al. (2007).

Quatro dos estudos excluídos não avaliaram desfechos contemplados no protocolo desta revisão. (BARWOOD et al., 2000; GRAHAM et al., 2008; STEENBEEK et al., 2005; VAN DER HOUWEN et al., 2011)

#### 5.1.4 Estudos em Andamento

Uma busca eletrônica nos bancos de dados de registro de ensaios clínicos identificaram um total 122 registros com os termos “Botulinum Toxin” e “Cerebral Palsy”. Após a exclusão dos registros duplicados, um total de 91 registros foram analisados.

Dez registros correspondem a ECCR em andamento que se enquadram nos critérios de inclusão desta revisão.

Quatro estudos são ECCR comparando a aplicação de TBA com um grupo placebo (*ClinicalTrials.gov*, identificador NCT01603628; *ClinicalTrials.gov*, identificador NCT02546999; *ClinicalTrials.gov*, identificador NCT01249417; *EU Clinical Trials Registry*, identificador EUCTR2009-017709-12-PL).

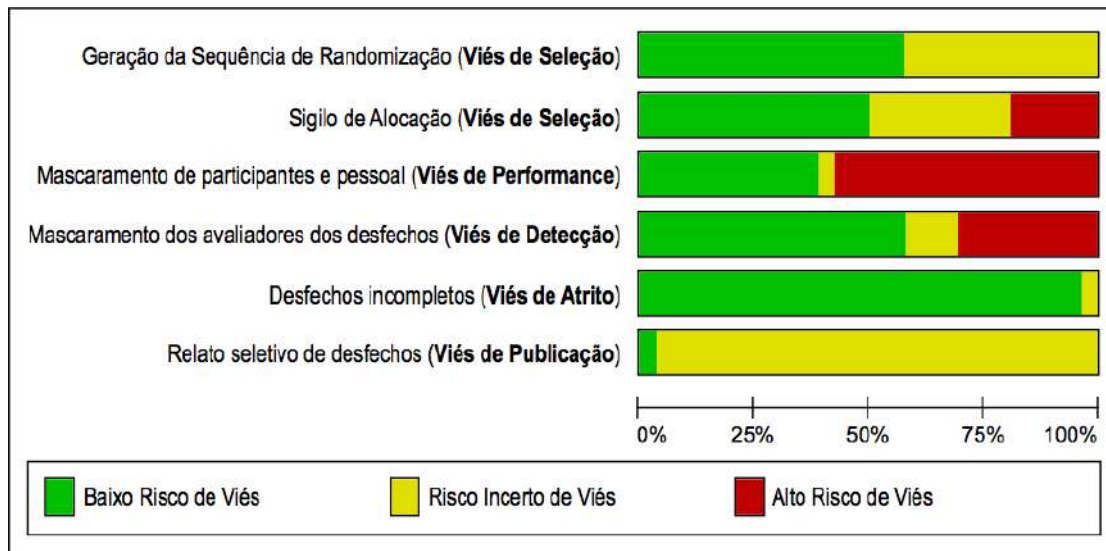
Quatro estudos são ECCR comparando a aplicação de TBA a um grupo controle submetido apenas a reabilitação (*Chinese Clinical Trial Registry*, identificador ChiCTR-IPR-15006318; *Chinese Clinical Trial Registry*, identificador ChiCTR-IPR-14005660; *Thai Clinical Trials Registry*, identificador TCTR20150803003; *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, identificador ACTRN12615001162505)

Um estudo irá comparar o uso da TBA versus ondas de choque para o tratamento da espasticidade dos membros inferiores na PC (*ClinicalTrials.gov*, identificador NCT02400619).

Um estudo irá comparar o uso da TBA ao tratamento cirúrgico ortopédico nos membros inferiores na PC (*Clinical Trials Registry – India*, Identificador CTRI/2015/03/005642).

## 5.2 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A representação gráfica do resultado da avaliação do risco de viés pode ser visualizada na Figura 3 e Figura 4. Os aspectos examinados são descritos a seguir. A justificativa e suporte para o julgamento dos critérios avaliados são descritos em detalhes no **APÊNDICE 1**.



**Figura 3** – Representação gráfica da avaliação de risco de viés. O julgamento de cada domínio é apresentado em porcentagens referentes a todos os estudos incluídos.



	Geração da Sequência de Randomização (Viés de Seleção)	Sigilo de Alocação (Viés de Seleção)	Mascaramento de participantes e pessoal (Viés de Performance)	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (Viés de Detecção)	Desfechos incompletos (Viés de Atrito)	Relato relativo de desfechos (Viés de Publicação)
Ackman 2005	+	?	?	+	+	?
Baker 2002	+	+	+	+	+	?
Bjornson 2007	?	?	+	+	+	?
Boyd 2001	+	+	-	+	+	?
Chaturvedi 2013	?	?	-	-	+	?
Copeland 2014	+	+	+	+	+	+
Corry 1998	+	+	-	+	?	?
El-Etribi 2004	?	?	-	-	+	?
Flett 1999	?	+	-	+	+	?
Haznevi 2006	?	?	-	-	+	?
Ibrahim 2007	+	-	-	-	+	?
Kanovsky 2004	+	+	+	+	+	?
Kay 2004	+	?	-	-	+	?
Koman 1994	?	?	+	+	+	?
Koman 2000	?	+	+	+	+	?
Love 2001	?	-	-	-	+	?
Mali 2006	+	+	+	+	+	?
Moore 2008	+	+	+	+	+	?
Navarrete 2010	?	+	-	+	+	?
Reddihough 2002	?	-	-	-	+	?
Scholtes 2006	+	-	-	-	+	?
Scholtes 2007	+	-	-	?	+	?
Sutherland 1999	?	+	+	+	+	?
Tedroff 2010	+	+	-	?	+	?
Ubhi 2003	+	+	+	+	+	?
Xu 2006	+	?	-	?	+	?

Figura 4 – Sumário das avaliações individuais do risco de viés para cada estudo incluído. (+) Alto Risco; (-) Baixo Risco; (?) Risco incerto.

### 5.2.1 Alocação

O método de alocação foi considerado adequado em apenas 13 estudos (BAKER et al., 2002; BOYD et al., 2001; COPELAND et al., 2014; CORY et al., 1998; FLETT et al., 1999; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; NAVARRETE et al., 2010; SUTHERLAND et al., 1999; TEDROFF et al., 2010; UBHI et al., 2000). Com exceção do estudo de BOYD et al. (2001), CORY et al. (1998), FLETT et al. (1999), NAVARRETE et al. (2010) e TEDROFF et al., (2010) todos os demais estudos que apresentaram baixo risco neste domínio foram estudos com mascaramento e envolvendo grupos placebo ou “sham”.

Em oito estudos, o método de alocação não foi descrito de forma clara e o risco de viés foi julgado como incerto (ACKMAN et al., 2005; BJORNSON et al., 2007; CHATURVEDI et al., EL-ETRIBI et al., 2004; HAZNECI et al., 2006; KAY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; XU et al., 2006).

Nos cinco estudos restantes, não houve alocação central e/ou sigilo de alocação, sendo atribuído aos mesmos um alto risco de viés de seleção (IBRAHIM et al., 2007; LOVE et al., 2001; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007).

### 5.2.2 Mascaramento

#### 5.2.2.3 Viés de Performance

Devido à natureza das intervenções, apenas os estudos que envolveram um grupo placebo ou “sham” realizaram mascaramento dos pacientes e pessoal envolvido com o estudo. Dez estudos descreveram mascaramento para todos os participantes incluídos (BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; MOORE et al., 2008; SUTHERLAND et al., 1999; UBHI et al., 2000).

O estudo de ACKMAN et al. (2005) foi descrito pelos autores como apresentando mascaramento adequado dos participantes e pessoal com relação à aplicação de TBA ou placebo. Entretanto, o protocolo envolveu o uso de gessos seriados como intervenção adjuvante em dois dos grupos experimentais, situação na

qual o mascaramento completo se torna menos provável. Os autores descreveram que os pacientes do grupo TBA isolada foram instruídos a não discutirem o tratamento com o pessoal do estudo. Por este motivo o risco de viés foi considerado incerto neste domínio.

#### **5.2.2.4 Viés de Detecção**

O mascaramento dos avaliadores foi descrito de forma adequada na maioria dos estudos incluídos. Sete estudos foram considerados com alto risco de viés, por não realizarem a avaliação dos desfechos com mascaramento dos avaliadores (CHATURVEDI et al., 2013; EL-ETRIBI et al., 2004; HAZNECI et al., 2006; IBRAHIM et al., 2007; KAY et al., 2004; LOVE et al., 2001; REDDIHOUGH et al., 2002; SCHOLTES et al., 2006).

Os estudos de SCHOLTES et al. (2007) e TEDROFF et al. (2010) foram considerados com risco incerto de viés pois apenas parte das avaliações apresentaram mascaramento (análise de marcha). O estudo de XU et al., (2006) relatou mascaramento dos avaliadores mas os meios para que isso fosse garantido não foram descritos. Pelas características dos desfechos avaliados o risco de viés foi considerado como incerto.

#### **5.2.3 Dados incompletos**

Não foram observados problemas significativos com relação a perda de seguimento na quase totalidade dos estudos, pois esta foi em geral inexistente, mínima e/ou balanceada entre os grupos. Os desfechos primários e secundários desta revisão foram avaliados durante o seguimento de forma adequada para a maioria dos participantes randomizados. Apenas o estudo de CORRY et al. (1998) apresentou risco incerto de viés, pois um dos desfechos primários (análise de marcha) estava disponível apenas para oito dos 20 participantes, devido a dificuldades de realização do exame pela idade ou cooperação dos pacientes. Os outros desfechos deste estudo foram relatados de forma adequada.

#### **5.2.4 Relato Seletivo**

Apenas o estudo de COPELAND et al (2014) apresentava protocolo previamente publicado. Os demais estudos aparentemente abordaram desfechos relevantes e consistentes com os objetivos propostos, tendo sido considerados com risco incerto de viés neste domínio.

#### **5.2.5 Outras Fontes de Viés**

O estudo de ACKMAN et al. (2005) relatou que os cálculos iniciais do tamanho amostral previam 25 pacientes em cada grupo. Entretanto, devido a uma taxa de recusa superior a 50% apenas 39 participantes foram incluídos no total, para serem divididos em três grupos. Problema semelhante foi relatado por BJORNSON et al. (2007), que relatou uma taxa de inclusão de 55% de todos os pacientes considerados elegíveis.

O estudo de KOMAN et al. (2000) inicialmente recrutou 145 pacientes. Entretanto, devido a regulamentação de um dos países envolvidos, que não permitia o uso de placebo em crianças, 15 pacientes foram excluídos da análise de eficácia.

Não foram identificadas outras fontes de viés nos demais estudos, além das mencionadas nos outros domínios.

## 5.3 EFEITO DAS INTERVENÇÕES

A apresentação dos efeitos da TBA comparado a outras intervenções foi dividida de acordo com a intervenção controle, conforme descrito nas seções **5.1.2.5 Intervenções** e **5.1.2.6 Comparações**. Quatro comparações principais foram feitas (Quadro 5). As tabelas com o sumário dos resultados (“Summary of Findings Table”) podem ser encontradas no final de cada comparação.

### 5.3.1 COMPARAÇÃO 1: TBA versus Controle

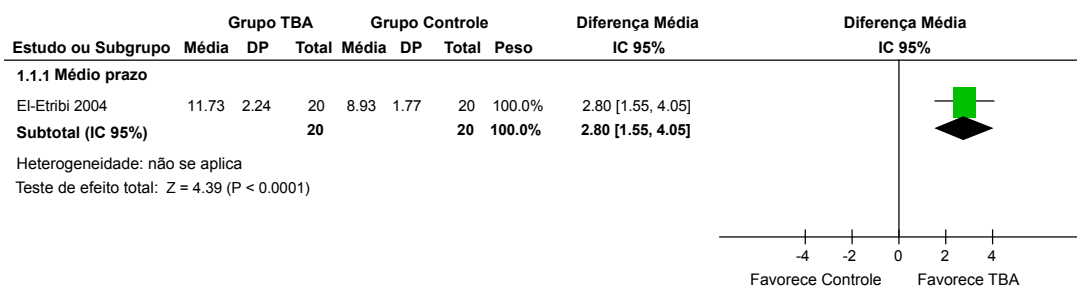
Dos 11 estudos incluídos nesta comparação, apenas os dados numéricos de sete estudos estavam disponíveis para agrupamento em metanálises e construção dos gráficos de floresta. (CHATURVEDI et al., 2013; IBRAHIM et al., 2007; EL-ETRIBI et al., 2004; LOVE et al., 2001; REDDIHOUGH et al., 2002; XU et al., 2006; BOYD et al., 2001).

O estudo de TEDROFF et al. (2010) apresentou os resultados graficamente, mas a extração dos dados numéricos foi possível. Os demais estudos apresentaram resultados em forma gráfica sem possibilidade de extração, ou sem dados numéricos suficientes para elaboração dos gráficos em floresta (NAVARRETE et al., 2010; SCHOLTES et al., 2006; SCHOLTES et al., 2007).

5.3.1.1 Desfechos Primários

**Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (PRS)**

Apenas os dados de médio prazo do estudo de EL-ETRIBI et al. (2004) estavam disponíveis para este desfecho. Os autores utilizaram uma modificação da PRS originalmente descrita por KOMAN et al. (1994). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de 2,8 (IC 95% 1,55 a 4,05;  $p < 0.0001$ ; 40 participantes, 1 estudo) (Figura 5). Incluímos esta análise como a medida da avaliação observacional da marcha na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada como muito baixa (**Tabela 2**).



**Figura 5** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (PRS) – Comparação 1.

**Avaliação da Marcha: Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing (GAIT)**

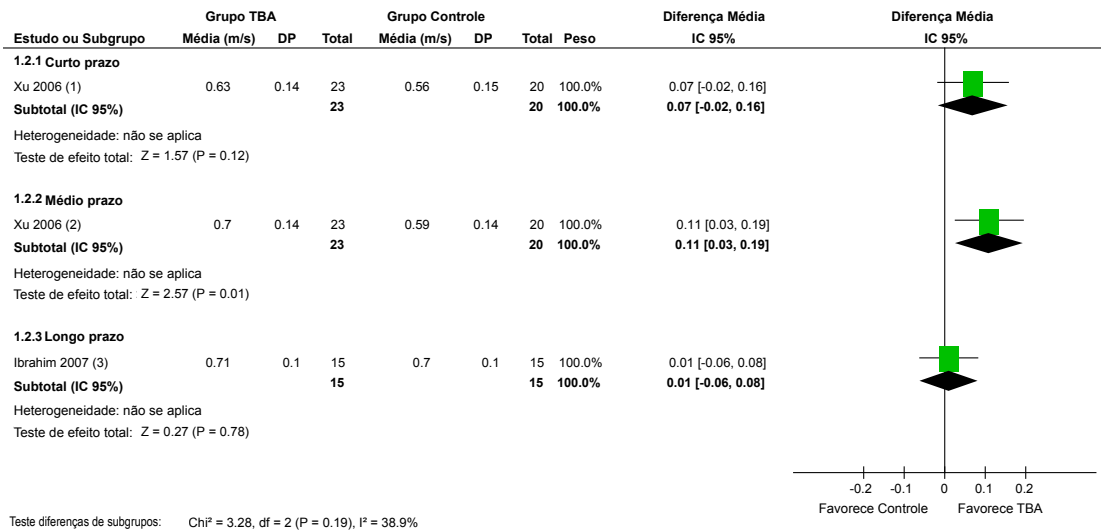
O estudo de SCHOLTES et al. (2007) foi o único a avaliar o padrão de marcha após a aplicação multinível de TBA, mas foi apresentada apenas a diferença média entre os grupos referente à variação entre valores finais e iniciais observados (“changes from baseline”). No seguimento de curto prazo, os autores observaram diferença significativa entre os grupos em favor do grupo TBA no ângulo do joelho no médio apoio (DM relatada de  $7,03^\circ$ ; IC 95% 3,76 a 10,30;  $p < 0,01$ ), ângulo do joelho no balanço terminal (DM relatada de  $5.15^\circ$ ; IC 95% 1,91 a 8,38  $p < 0,01$ ) e o escore total do GAIT (DM relatada de -1.74 pontos; IC 95% -2,76 a -0,72;  $p < 0,01$ ). No seguimento de longo prazo, estas diferenças não se mantiveram. Não houve diferença entre os grupos no ângulo do tornozelo em nenhuma das avaliações.

**Avaliação da Marcha: Parâmetros lineares.**

Dois estudos apresentaram os dados dos parâmetros lineares da marcha, incluindo a velocidade (XU et al., 2006; IBRAHIM et al., 2007), e o comprimento do passo (IBRAHIM et al., 2007). Nas análises realizadas a seguir incluímos apenas os dados do estudo de IBRAHIM et al. (2007) referentes ao grupo com infiltração de TBA nos mm. gastrocnêmios, de forma a equiparar as intervenções com o estudo de XU et al. (2006). A velocidade foi relatada como metros/minuto em um dos estudos (IBRAHIM et al., 2007), sendo convertida para a unidade mais usual m/s.

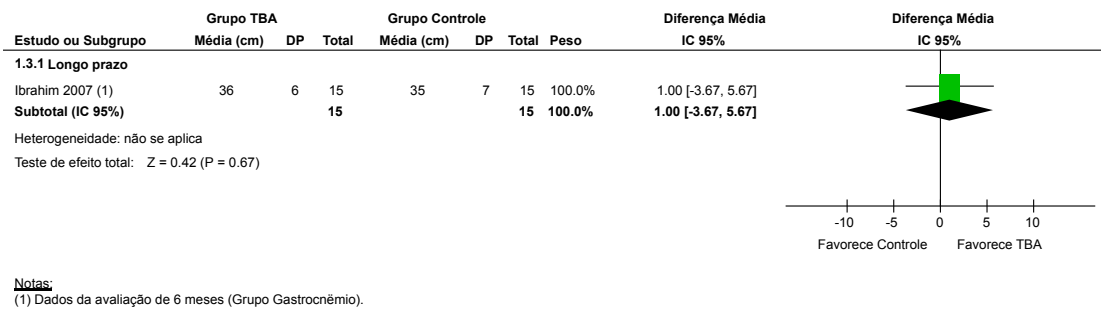
- **Velocidade de Marcha** (Figura 6): No seguimento de curto prazo, não houve diferença significativa entre os grupos, com uma DM de 0,07 m/s (IC 95% -0,02 a 0,16;  $p = 0,12$ ; 43 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, houve diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de 0,11 m/s (IC 95% 0,03 a 0,19;  $p = 0,01$ ; 43 participantes, 1 estudo). No seguimento de longo prazo, não houve diferença significativa entre os grupos, com uma DM de 0,01 m/s (IC 95% -0,36 a 0,50;  $p = 0,75$ ; 30 participantes). Entretanto, os autores do estudo de IBRAHIM et al. (2007) relataram que foi observada uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo que recebeu a infiltração de TBA nos mm. adutores do quadril + gastrocnêmios, em comparação com o controle (valor do  $p = 0.004$  relatado no estudo).

- **Comprimento do passo** (Figura 7): Apenas os dados de longo prazo de um estudo estavam disponíveis para este desfecho. Não foi observada diferença significativa entre os grupos, com uma DM de 1,0 cm (IC 95% -3,67 a 5,67;  $p = 0,67$ ; 30 participantes; 1 estudo).



**Notas:**  
 (1) Dados da avaliação de 1 mês  
 (2) Dados da avaliação de 3 meses  
 (3) Dados da avaliação de 6 meses (grupo Gastrocnêmio)

**Figura 6** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares – Velocidade de Marcha – Comparação 1.



**Notas:**  
 (1) Dados da avaliação de 6 meses (Grupo Gastrocnêmio).

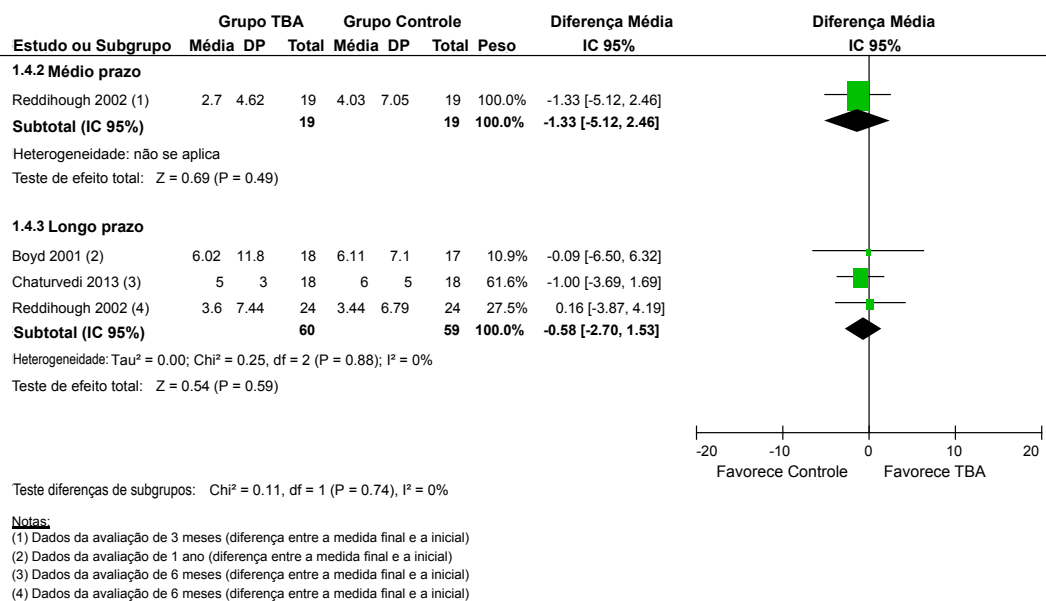
**Figura 7** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares – Comprimento do Passo – Comparação 1.



**Funcionalidade: Medida da Função Motora Grossa (GMFM)**

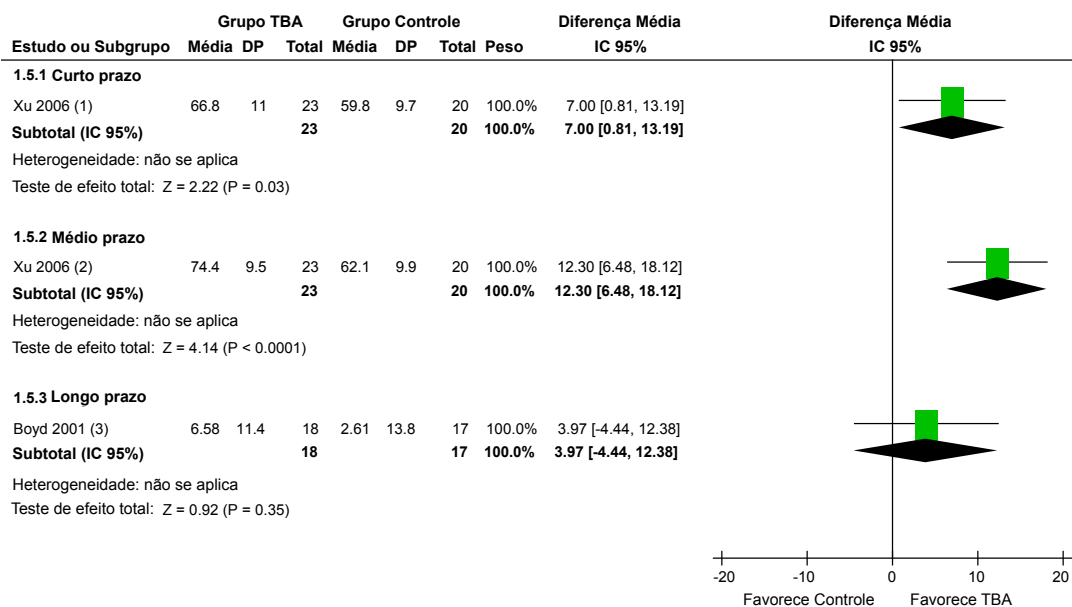
Quatro estudos apresentaram os dados da funcionalidade avaliada pela GMFM, utilizando os escores totais (BOYD et al., 2001; CHATURVEDI et al., 2013; REDDIHOUGH et al., 2002) ou os escores meta (BOYD et al., 2001; XU et al., 2006). Os estudos de BOYD et al. (2001), CHATURVEDI et al. (2013), REDDIHOUGH et al. (2002) relataram os escores como a diferença entre a medida final e a inicial (“changes from baseline”). Todos os estudos incluídos nesta análise envolveram aplicações de TBA em mais de um grupo muscular, excetuando-se o estudo de XU et al. (2006), que aplicou a intervenção apenas nos mm. flexores plantares do tornozelo.

**- Medida da Função Motora Grossa (GMFM) – Escore Total (Figura 8):** Nenhum estudo avaliou o seguimento de curto prazo. No seguimento de médio prazo, não houve diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de -1,33 (IC 95% -5,12 a 2,46;  $p = 0,49$ ; 38 participantes; 1 estudo). No seguimento de longo prazo, também não foram notadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de -0,58 (IC 95% -2,70 a 1,53;  $p = 0,59$ ; 119 participantes, 3 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ).



**Figura 8** – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Total – Comparação 1.

- **Medida da Função Motora Grossa (GMFM) – Escore Meta** (Figura 9): No seguimento de curto prazo, houve diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo TBA, com uma DM de 7,0 (IC 95% 0,81 a 13,19; p = 0,03; 43 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também houve diferença significativa favorecendo o grupo TBA, com uma DM de 12,3 (IC 95% 6,48 a 18,12; p < 0,0001; 43 participantes, 1 estudo). No seguimento de longo prazo, não houve diferença estatística entre os grupos, com uma DM de 3,97 (IC 95% -4,44 a 12,38; p = 0,35; 35 participantes, 1 estudo).



Teste diferenças de subgrupos: Chi² = 2.97, df = 2 (P = 0.23), I² = 32.7%

**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês
- (2) Dados da avaliação de 3 meses
- (3) Dados da avaliação de 1 ano (diferença entre a medida final e a inicial)

**Figura 9** – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Meta – Comparação 1.

O estudo de NAVARRETE et al. (2010) também avaliou a funcionalidade após a aplicação multinível de TBA utilizando o escore total do GMFM, mas os autores apresentaram os dados utilizando a mediana e intervalo interquartil. Desta forma não foi possível utilizar o estudo na elaboração dos gráficos de floresta. Os autores não observaram diferenças significativas entre os grupos experimental e controle no curto, médio ou longo prazo (respectivos valores de p = 0,143, p = 0,118, p = 0,007, como relatado no estudo).

Da mesma maneira, o estudo de SCHOLTES et al. (2006) avaliou a funcionalidade após a aplicação multinível de TBA utilizando o GMFM, mas foi apresentada apenas a diferença média entre os grupos referente à variação entre valores finais e iniciais observados (“changes from baseline”). Os autores não observaram diferença entre os grupos no seguimento de curto prazo, com uma DM relatada de -0,77 (IC 95% -3,07 a 1,52; p = 0,5). Entretanto, houve diferença significativa em favor do grupo TBA no médio prazo, com uma DM relatada de 2,07

(IC 95% 0,31 a 3,83;  $p = 0,02$ ), e no longo prazo, com uma DM relatada de 3,48 (IC 95% 1,34 a 5,61;  $p = 0,002$ ).

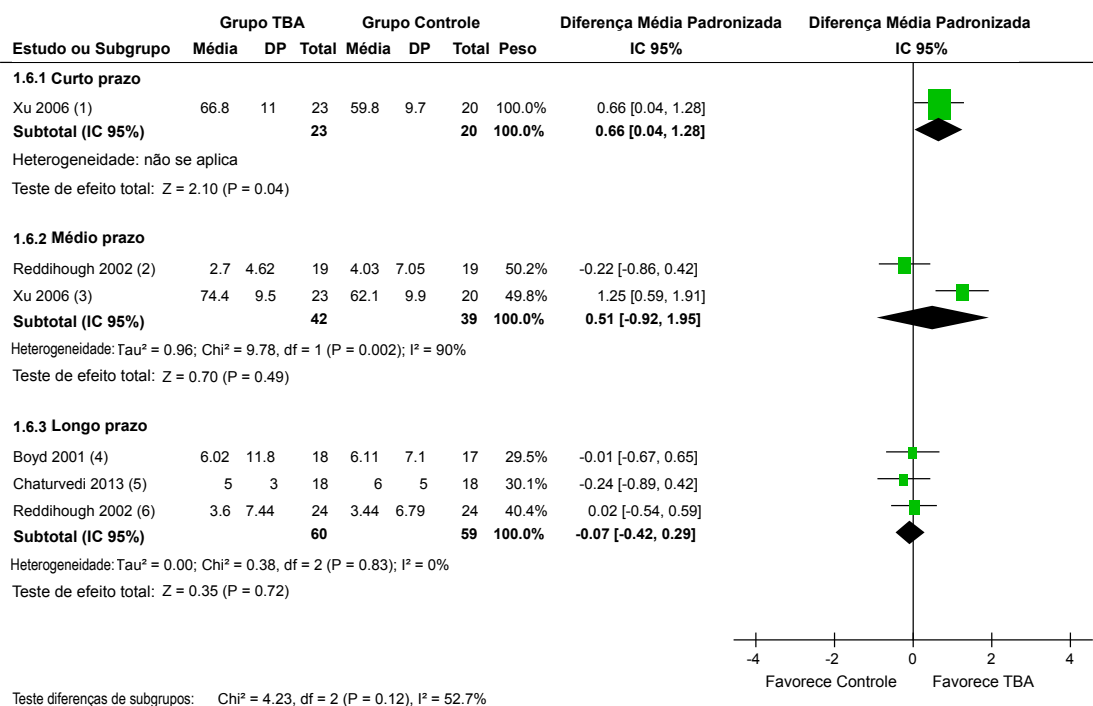
O estudo de LOVE et al. (2001) apresentou os dados numéricos do escore meta do GMFM apenas como a diferença média entre os grupos, referente à variação entre valores finais e iniciais observados em cada grupo (“changes from baseline”). Os autores observaram diferença significativa em favor do grupo TBA no seguimento de médio prazo, com uma DM relatada de 4,79 (IC 95% 1,3 a 8,3;  $p < 0,05$ ), e de longo prazo, com uma DM relatada de 4,96 (IC 95% 2,3 a 7,6;  $p < 0,05$ )

### **Funcionalidade: Wee Functional Independence Measure (WeeFIM)**

Apenas o estudo de NAVARRETE et al. (2010) avaliou a funcionalidade utilizando o escore do WeeFIM, mas os autores apresentaram os dados utilizando a mediana e intervalo interquartil. Desta forma não foi possível utilizar o estudo na elaboração dos gráficos de floresta. Os autores não observaram diferença entre os grupos no seguimento de curto, médio e longo prazo (respectivos valores de  $p = 0,323$ ,  $p = 0,563$ ,  $p = 0,443$ ).

### **Funcionalidade: Todos os Escores**

Uma análise adicional foi realizada combinando todos os escores utilizados para a medida da funcionalidade disponíveis. Foram utilizados nesta avaliação os escores totais do GMFM de três estudos (BOYD et al., 2001; CHATURVEDI et al., 2013; REDDIHOUGH et al., 2002) e os escores meta de um estudo (XU et al., 2006). Quando um mesmo estudo relatou dois escores diferentes para avaliar a funcionalidade, apenas um deles foi utilizado. Por se tratarem de escalas diferentes, as análises foram realizadas utilizando a DMP.



**Notas:**

- (1) GMFM escore meta. Dados da avaliação de 1 mês.
- (2) GMFM escore total. Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre medida final e inicial).
- (3) GMFM escore meta. Dados da avaliação de 3 meses.
- (4) GMFM escore total. Dados da avaliação de 1 ano (diferença entre medida final e inicial).
- (5) GMFM escore total. Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre medida final e inicial).
- (6) GMFM escore total. Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre medida final e inicial).

**Figura 10** – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: Todos os Escores – Comparação 1.

No seguimento de curto prazo, foi notada diferença significativa em favor do grupo TBA, com uma DMP de 0,66 (IC 95% 0,04 a 1,28; p = 0,04; 43 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, não houve diferença entre os grupos, com uma DMP de 0,51 (IC 95% -0,92 a 1,95; p = 0,49; 81 participantes, 2 estudos), mas com alta heterogeneidade estatística (I<sup>2</sup> = 90%). A retirada do estudo de XU et al. (2006), que é o único a utilizar os escores meta do GMFM nesta análise, mantém o resultado próximo à linha de ausência de efeito e reduz o intervalo de confiança. No seguimento de longo prazo, também não foi observado diferença significativa entre os grupos, com uma DMP de -0,07 (IC 95% -0,42 a 0,29; p = 0,72; 119 participantes, 3 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística (I<sup>2</sup> = 0) (Figura 10). Incluímos esta análise como a medida de funcionalidade na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência foi considerada baixa para os subgrupos de curto e longo prazo, e muito baixa para o de médio prazo (**Tabelas 1, 2 e 3**).

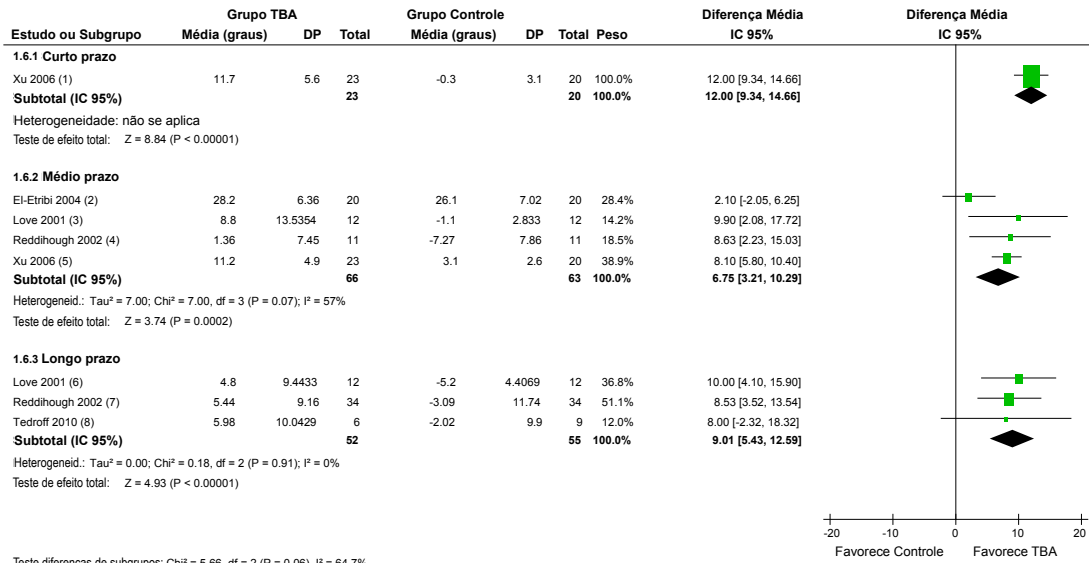
### 5.3.1.2 Desfechos Secundários

#### Amplitude de movimento (ADM)

Cinco estudos avaliaram a amplitude de movimento, incluindo da articulação do tornozelo (EL-ETRIBI et al., 2004; LOVE et al., 2001; REDDIHOUGH et al., 2002; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006) e do joelho (TEDROFF et al., 2010). Para a análise da ADM do tornozelo, foi utilizada a dorsiflexão passiva com o joelho em extensão, disponível em todos os estudos incluídos nesta análise. A articulação do joelho foi avaliada por meio da medida do ângulo poplíteo apenas por TEDROFF et al. (2010).

Os dados do estudo de TEDROFF et al. (2010) não estavam disponíveis na forma numérica mas puderam ser extraídos dos gráficos. Os estudos de LOVE et al. (2001), REDDIHOUGH et al. (2002) e TEDROFF et al. (2010) relataram este desfecho como a diferença entre a medida final e a inicial (“changes from baseline”). O estudo de REDDIHOUGH et al. (2002) também avaliou outras articulações (quadril e joelho), mas não apresentou os dados numéricos, descrevendo apenas que as diferenças entre os grupos na amplitude de movimento das mesmas não foi significativa.

- **Dorsiflexão do Tornozelo** (Figura 11): No seguimento de curto prazo, houve diferença estatisticamente significante em favor do grupo TBA, com uma DM de 12° (IC 95% 9,34 a 14,66;  $p < 0,000001$ ; 43 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também houve diferença em favor do grupo TBA, com uma DM de 6,75° (IC 95% 3,21 a 10,29;  $p = 0.0002$ ; 129 participantes, 4 estudos), mas foi observada alta heterogeneidade estatística nesta metanálise ( $I^2 = 57\%$ ). Em uma análise de sensibilidade, a exclusão do estudo de EL-TRIBI et al. (2004), o único que isoladamente não relatou diferença entre os grupos para este desfecho, torna a heterogeneidade estatística nula ( $I^2 = 0$ ), mantendo a diferença significativa em favor do grupo TBA nesta análise. No seguimento de longo prazo, houve diferença em favor do grupo TBA, com uma DM de 9,01 (IC 95% 5,43 a 12,59;  $p < 0,000001$ ; 107 participantes, 3 estudos). Incluímos esta análise como a medida de amplitude de movimento na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada baixa para o subgrupo de curto prazo, e muito baixa para os subgrupos de médio e longo prazo (**Tabelas 1, 2 e 3**).



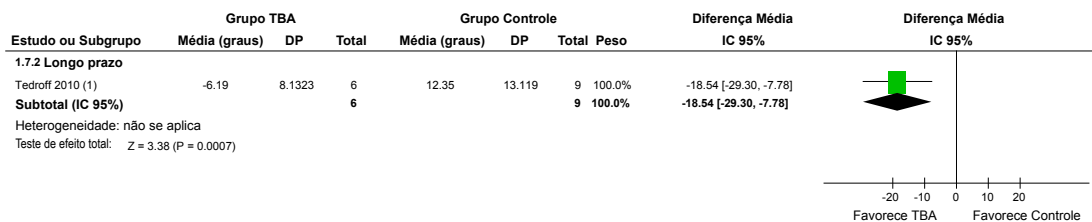
Teste diferenças de subgrupos: Chi<sup>2</sup> = 5.66, df = 2 (P = 0.06), I<sup>2</sup> = 64.7%

**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês.
- (2) Dados da avaliação de 3 meses.
- (3) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (4) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (5) Dados da avaliação de 3 meses.
- (6) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (7) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (8) Dados da avaliação de 1 ano (diferença entre as medidas final e a inicial).

**Figura 11** – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 1.

- **Extensão do Joelho (Ângulo Poplíteo)** (Figura 12): Apenas os dados de longo prazo de um estudo estavam disponíveis para análise deste desfecho. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de -18,54 (IC 95% -29,30 a -7,78; p = 0,0007; 15 participantes, 1 estudo).



**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 ano (diferença entre as medidas final e a inicial).

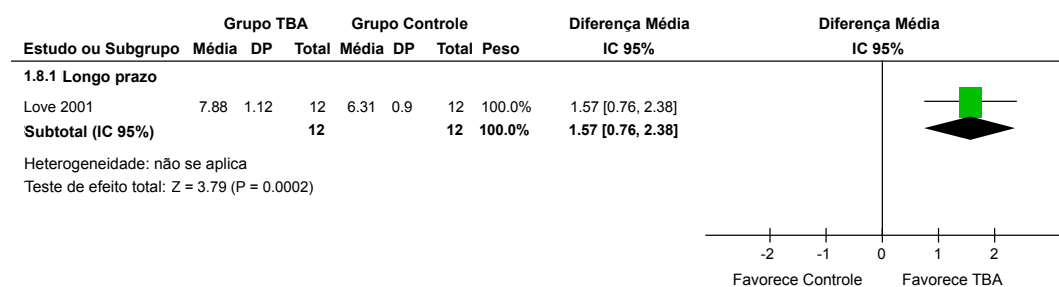
**Figura 12** – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Extensão do Joelho (Ângulo Poplíteo) – Comparação 1.

O estudo de SCHOLTES et al. (2007) avaliou a amplitude de movimento articular após a aplicação multinível de TBA, mas não foram apresentados os dados numéricos para utilização nas metanálises. Os autores relatam que houve diferença significativa em favor do grupo TBA na amplitude de movimento após 6 semanas, referente aos mm. isquiotibiais (valor relatado do  $p < 0,01$ ) e m. gastrocnêmio (valor relatado do  $p < 0,01$ ), que se manteve com 12 semanas (valores relatados do  $p = 0,02$  e  $p = 0,03$  respectivamente) e 24 semanas (valores relatados do  $p < 0,01$  e  $p < 0,01$  respectivamente). Não houve diferenças significativas entre os grupos na amplitude de movimento referente aos mm. adutores do quadril e reto femoral.



### Medidas de Satisfação: Opinião dos Cuidadores

Apenas o estudo de LOVE et al. (2001) apresentou dados referentes a medidas satisfação, na forma da uma escala visual analógica avaliando a opinião dos pais e cuidadores sobre o tratamento realizado. Somente os dados de longo prazo estavam disponíveis para este desfecho. Os dados brutos de cada participante foram apresentados no estudo, sendo possível calcular a média e o desvio padrão dos escores para cada grupo. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de 1,57 (IC 95% 0,76 a 2,38; p = 0,0002; 24 participantes, 1 estudo) (Figura 13). Incluímos esta análise como a medida de satisfação na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada muito baixa (**Tabela 3**)



**Figura 13** – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação – Opinião dos Cuidadores – Comparação 1.

### **Espasticidade: Escala de Ashworth Modificada (EAM)**

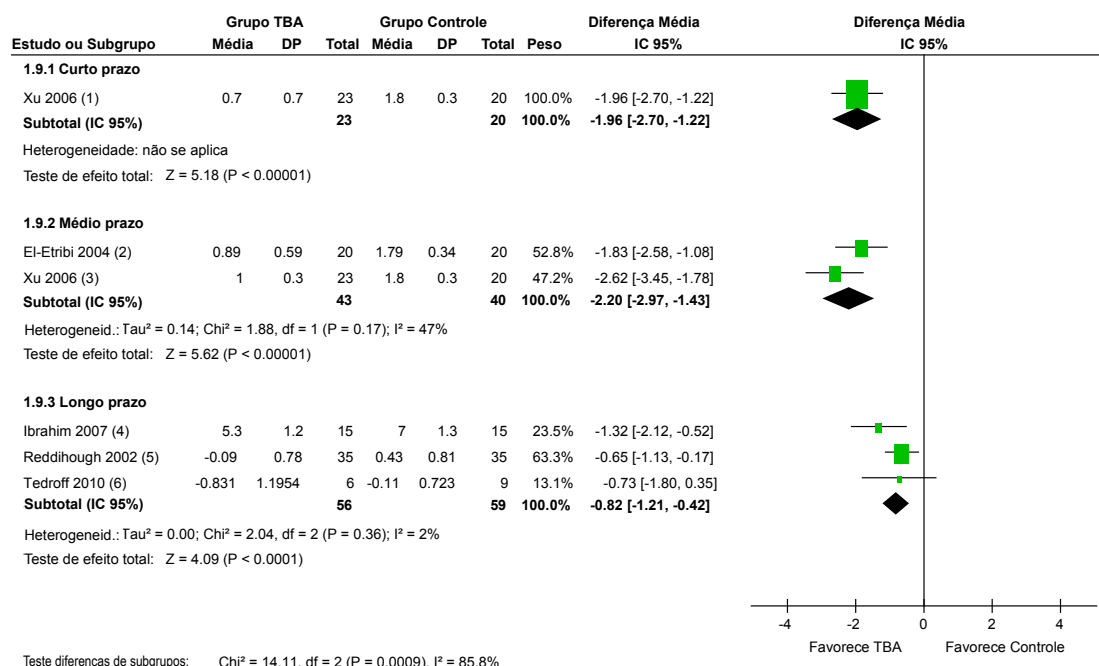
Cinco estudos apresentaram os dados referentes à espasticidade mensurada pela EAM em diferentes níveis, incluindo os mm. flexores plantares do tornozelo (EL-ETRIBI et al., 2004; IBRAHIM et al., 2007; REDDIHOUGH et al., 2002; TEDROFF et al., 2010; XU et al., 2006), os mm. isquiotibiais (TEDROFF et al., 2010) e mm. adutores do quadril (TEDROFF et al., 2010). Os estudos de REDDIHOUGH et al. (2002) e TEDROFF et al. (2010) relataram este desfecho como a diferença entre a medida final e a inicial (“changes from baseline”).

O estudo de IBRAHIM et al. (2007) combinou os escores da EAM dos mm. flexores plantares com a dos mm. adutores do quadril, gerando um índice composto de espasticidade (“composite spasticity index”). Para isolar o efeito da TBA aplicada em cada grupo muscular, as análises foram realizadas da seguinte forma: para o desfecho referente à espasticidade dos mm. flexores plantares, foram incluídos na comparação os grupos com aplicação de TBA isolada aos mm. gastrocnêmios e o controle; para o desfecho referente à espasticidade dos mm. adutores do quadril, foram incluídos na comparação apenas os grupos com aplicação de TBA isolada aos mm. adutores do quadril e o controle. Devido à diferença nas escalas utilizadas, nas análises que incluíram o estudo de IBRAHIM et al. (2007) diferença de médias padronizada (DMP) foi utilizada.

O estudo de REDDIHOUGH et al. (2002) forneceu apenas os dados numéricos para a espasticidade dos mm. adutores do quadril e dos mm. flexores plantares no seguimento de longo prazo (6 meses). Segundo os autores, nas avaliações após 3 meses e nos outros segmentos avaliados (mm. isquiotibiais) não houve diferenças significativas entre os grupos. Não foi relatado o nível de significância estatística.

- **Músculos Flexores Plantares do Tornozelo (Figura 14):** No seguimento de curto prazo, houve diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DMP de -1,96 (IC 95% -2,7 a -1,22;  $p < 0,000001$ ; 43 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também houve diferença em favor do grupo TBA, com uma DMP de -2,20 (IC 95% -2,97 a -1,43;  $p < 0,000001$ ; 83 participantes, 2 estudos) e uma heterogeneidade estatística baixa, mas limítrofe ( $I^2 = 47\%$ ). Da mesma

forma, no seguimento de longo prazo foi notada uma diferença significativa em favor do grupo TBA, com uma DMP de -0,82 (IC 95% -1,21 a -0,42;  $p < 0,00001$ ; 115 participantes, 3 estudos) e baixa heterogeneidade ( $I^2 = 2\%$ ). Foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo-se os resultados do estudo de IBRAHIM et al. (2007), uma vez que o mesmo utiliza uma escala diferente, e refazendo-se a análise com a DM. Notou-se que em todos os subgrupos a diferença estatisticamente significativa se mantém, em favor do grupo TBA. Entretanto, a magnitude do efeito do subgrupo de longo prazo se reduz ainda mais, passando a apresentar uma DM de -0,54 (-0,89 a -0,19;  $p = 0,003$ ; 85 participantes, 2 estudos). Incluímos esta análise como a medida de espasticidade na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi baixa para o subgrupo de curto prazo e muito baixa para os de médio e longo prazo (Tabelas 1, 2, 3).

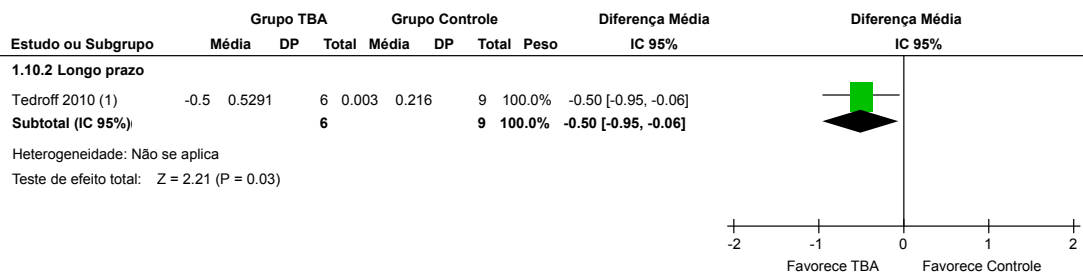


- Notas:**  
 (1) Dados da avaliação de 1 mês  
 (2) Dados da avaliação de 3 meses  
 (3) Dados da avaliação de 3 meses  
 (4) Dados da avaliação de 6 meses (Índice de espasticidade composto). Grupo gastrocnêmio.  
 (5) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)  
 (6) Dados da avaliação de 1 ano

**Figura 14** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 1.

- **Músculos Flexores do Joelho (Isquiotibiais)** (Figura 15): apenas os dados de longo prazo de um estudo (TEDROFF et al., 2010) estavam disponíveis para este desfecho. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de -0.5 (IC 95% -0,95 a -0,06; p = 0,03; 15 participantes, 1 estudo).

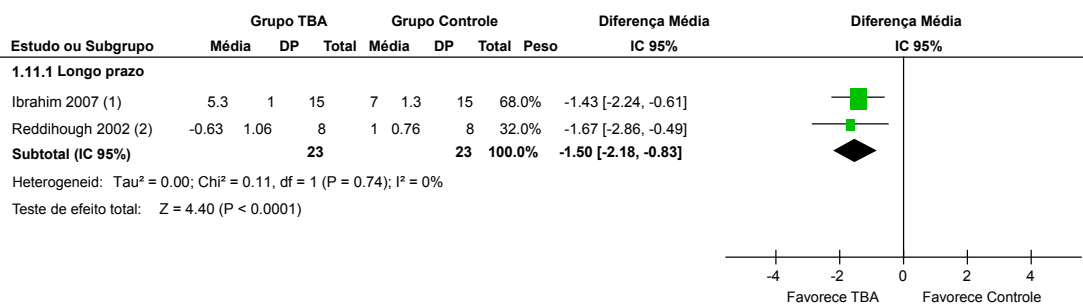
- **Músculos Adutores do Quadril** (Figura 16): apenas os dados do subgrupo de longo prazo estavam disponíveis para este desfecho. Foi observada uma diferença significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de -1,50 (IC 95% -2,18 a -0,83; p < 0,0001; 46 participantes, 2 estudos) e heterogeneidade estatística nula ( $I^2 = 0$ ).



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 1 ano (diferença entre medidas finais e iniciais)

**Figura 15** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores do Joelho (Isquiotibiais) – Comparação 1.



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 6 meses (índice de espasticidade composto). Grupo adutores do quadril.  
 (2) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre valores finais e iniciais).

**Figura 16** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Adutores do Quadril – Comparação 1.

O estudo de LOVE et al. (2001) apresentou os dados numéricos da EAM apenas como a diferença média entre os grupos, referente à variação entre valores finais e iniciais observados (“changes from baseline”). Os autores observaram diferenças estatisticamente significantes em favor do grupo TBA no seguimento de médio prazo, com uma DM relatada de -1.17 (IC 95% -0,76 a -1,58;  $p < 0,05$ ), e de longo prazo, com uma DM relatada de -0,54 (-0.26 a -0,82;  $p < 0,05$ ).

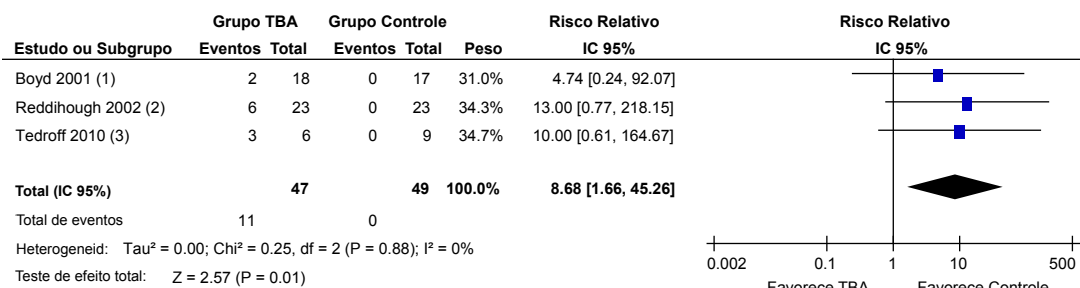
### **Espasticidade: Escala de Tardieu Modificada (ETM)**

O estudo de SCHOLTES et al. (2007) avaliou a espasticidade pela ETM mas não forneceu os dados numéricos necessários para confecção da metanálise. Os autores observaram que no curto prazo houve um efeito significativo em favor do grupo TBA na espasticidade dos mm. isquiotibiais (valor relatado do  $p = 0,01$ ), solear (valor relatado do  $p = 0,02$ ), e mm. gastrocnêmios (valor relatado do  $p = 0,01$ ), que se manteve no médio prazo (valor do relatado do  $p < 0,01$  para todos os grupos musculares), mas não no longo prazo. Os autores também relataram diferença significativa em favor do grupo TBA para a espasticidade do m. reto femoral no médio prazo (valor relatado do  $p = 0,04$ ) e no longo prazo (valor relatado do  $p = 0,02$ ).

## Eventos Adversos

Três estudos desta comparação descreveram a ocorrência ou ausência de eventos adversos (EA) de forma objetiva (BOYD et al., 2001; REDDIHOUGH et al., 2002; TEDROFF et al (2010)). Nestes estudos o controle não foi submetido a uma intervenção específica, sendo aplicado apenas o cuidado usual de reabilitação. Por este motivo, o índice de EA relatado para os grupos controle foi nulo.

A aplicação de TBA esteve associada a um maior risco de eventos adversos quando comparado ao controle nesta análise, com um RR de 8,68 (IC 95% 1,66 a 45,26;  $p = 0,01$ ; 96 participantes, 3 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ) (Figura 17).



### Notas:

- (1) 3 eventos adversos em 2 pacientes no grupo TBA.
- (2) Todos os eventos adversos foram leves. Complicações relatadas pelos pais.
- (3) Todos os eventos adversos foram leves.

**Figura 17** – Gráfico de floresta para o desfecho Eventos Adversos – Comparação 1.

O estudo de BOYD et al. (2001) relatou dois pacientes no grupo TBA com infecções respiratórias 2 semanas após o tratamento. Uma destas crianças também apresentou paralisia pseudobulbar e não continuou no protocolo de infiltrações de TBA.

No estudo de REDDIHOUGH et al. (2002), os EA foram relatados pelos pais de 6 participantes em um questionário no final de seis meses. Os eventos mais comumente citados foram relacionados à continência urinária, fraqueza muscular e queixas inespecíficas.

O estudo de TEDROFF et al. (2010) relatou AE em 3 crianças no grupo TBA, incluindo fraqueza muscular, disestesia no local da infiltração e dor.

Adicionalmente, o estudo de XU et al. (2006) relatou apenas algumas crianças com fadiga muscular leve, mas não citou o número exato de EA.

### 5.3.1.3 Análises de Sensibilidade

Em todas as metanálises realizadas, o efeito da exclusão de estudos com muitas fontes de viés foi verificado, bem como do estudo com desenho do tipo “cross-over” de REDDIHOUGH et al. (2002). Também foram exploradas as razões para a presença de heterogeneidade estatística quando presente e o impacto do uso da DMP em parte das análises. As duas únicas análises que foram consideradas relevantes estão detalhadas abaixo.

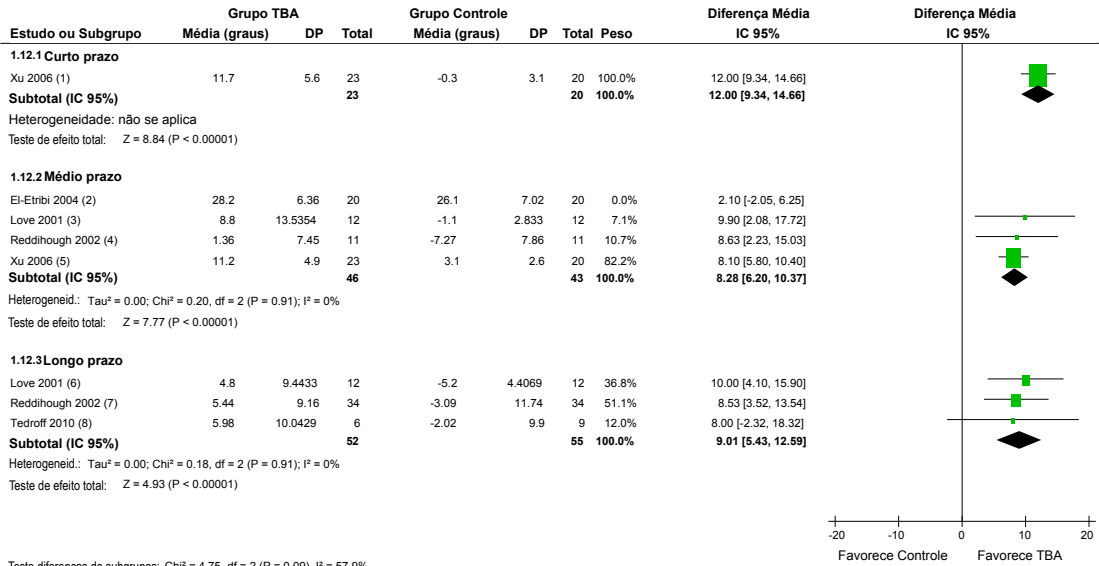
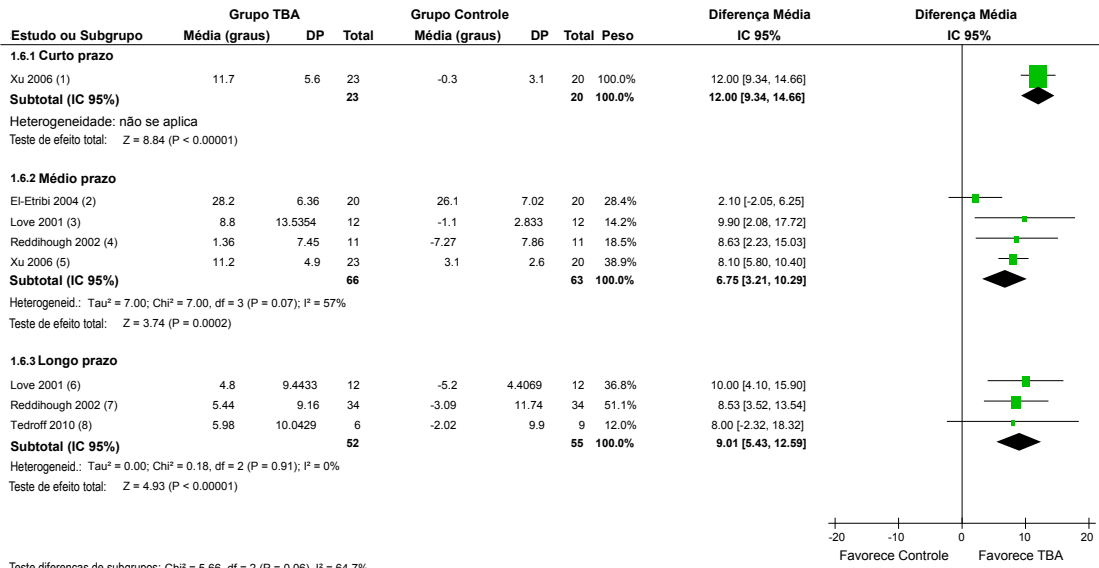
#### **Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo**

Para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo, foi identificada alta heterogeneidade estatística na metanálise do subgrupo de médio prazo ( $Tau^2 = 7.00$ ;  $Qui^2 = 7.00$ ,  $df = 3$  ( $p = 0.07$ );  $I^2 = 57\%$ ) (Figura 11). O estudo de EL-ETRIBI et al. (2004) foi o único que não relatou diferença estatística entre os grupos para este desfecho. Excluindo-se os estudos deste subgrupo individualmente, foi observado que apenas a retirada do estudo de EL-ETRIBI et al. (2004) promove redução da heterogeneidade estatística, tornando a mesma nula ( $Tau^2 = 0.00$ ;  $Qui^2 = 0.20$ ,  $df = 2$  ( $P = 0.91$ );  $I^2 = 0$ ). Analisando aspectos metodológicos e específicos dos participantes e intervenções de cada estudo, também foi observado que o estudo de EL-ETRIBI et al. (2004) utilizou a menor dose de TBA de todos os estudos desta comparação. Os resultados das metanálises demonstrando os efeitos da exclusão deste estudo estão ilustradas na (Figura 18).

#### **Espasticidade – Músculos Flexores Plantares do Tornozelo**

Para o desfecho Espasticidade (EAM) – Músculos Flexores Plantares do Tornozelo, o impacto da inclusão do estudo de IBRAHIM et al. (2007) foi avaliado, o qual utiliza uma escala diferente dos demais estudos, combinando os escores da EAM dos mm. adutores do quadril e do m. gastrocnêmio (Figura 14). Refazendo-se a análise sem este estudo, a DM simples passou a ser utilizada e a diferença estatisticamente significativa se manteve em favor do grupo TBA em todos os subgrupos. Entretanto, a magnitude do efeito do subgrupo de longo prazo se reduziu ainda mais, passando a apresentar uma DM de -0,54 (IC 95% -0,89 a -0,19;  $p = 0,003$ ; 85 participantes, 2 estudos) (Figura 19).

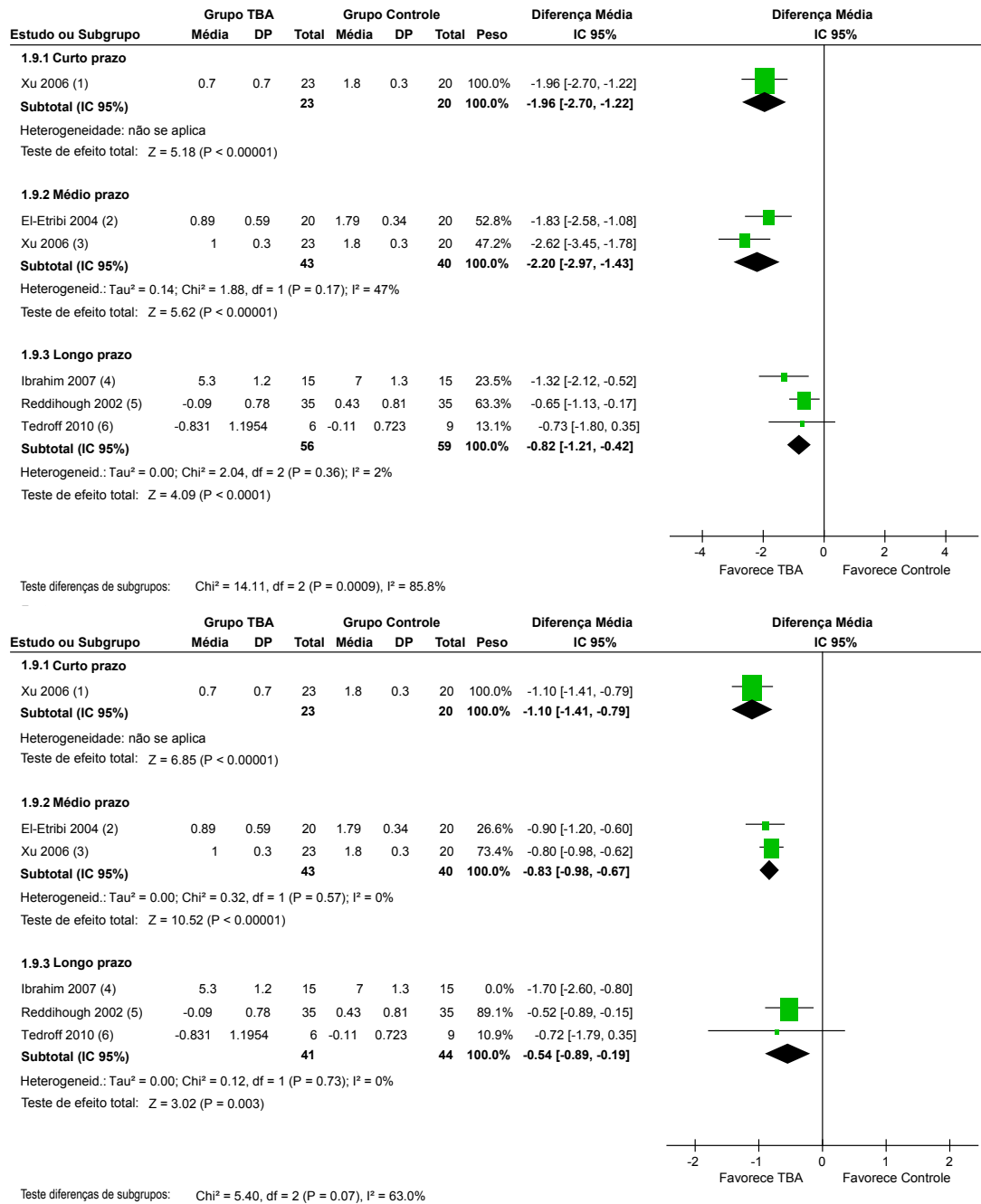




**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês.
- (2) Dados da avaliação de 3 meses.
- (3) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (4) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (5) Dados da avaliação de 3 meses.
- (6) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (7) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).
- (8) Dados da avaliação de 1 ano (diferença entre as medidas final e a inicial).

**Figura 18** – Análise de sensibilidade para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 1. A exclusão do estudo de EL-ETRIBI et al. (2004) no segundo gráfico de floresta torna a heterogeneidade estatística nula e mantém a direção do efeito em favor do grupo TBA.



- Notas:**
- (1) Dados da avaliação de 1 mês
  - (2) Dados da avaliação de 3 meses
  - (3) Dados da avaliação de 3 meses
  - (4) Dados da avaliação de 6 meses (índice de espasticidade composto). Grupo gastrocnêmio.
  - (5) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)
  - (6) Dados da avaliação de 1 ano

**Figura 19** – Análise de sensibilidade para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 1. A exclusão do estudo de IBRAHIM et al. (2007) e uso da DM mantém o efeito em favor do grupo TBA em todos os subgrupos, mas reduz sua magnitude.

### 5.3.2 COMPARAÇÃO 2: TBA versus Placebo

Dos 10 estudos incluídos nesta comparação, apenas os dados numéricos de nove estudos estavam disponíveis para agrupamento em metanálises e construção dos gráficos de floresta, à exceção do número de eventos adversos que estava disponível em todos os estudos (BAKER et al., 2002; BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000; MOORE et al., 2008; SUTHERLAND et al., 1999; UBHI et al., 2000). Dois destes estudos apresentaram parte dos resultados em forma gráfica, com possibilidade de extração dos dados (KOMAN et al., 2000; SUTHERLAND et al., 1999)

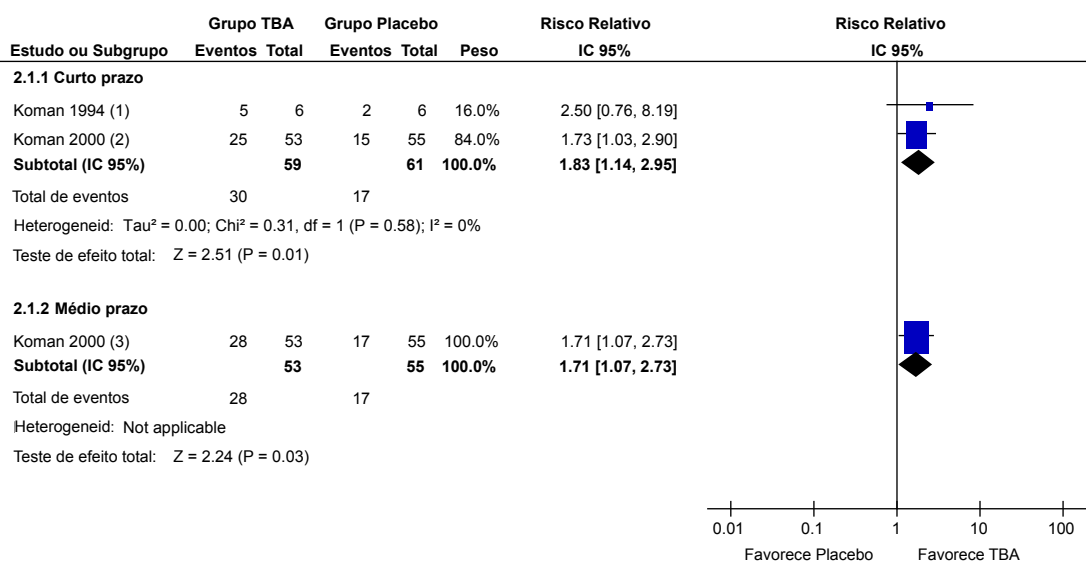
O estudo de BJORNSON et al. (2007) apresentou a maioria dos dados em forma de gráficos, mas de uma maneira que não era possível a extração das médias e desvio-padrão. Os dados numéricos do estudo considerados relevantes para esta revisão foram em sua maioria apresentados como medianas. Apenas a medida do COPM foi apresentada com as médias e desvios-padrão. Além disso, o número de eventos adversos deste estudo também pode ser utilizado.

O estudo de MALL et al. (2006) apresentou os dados de forma gráficos, mas não foi possível a extração das médias e desvio-padrão. Foi possível a extração apenas do número de eventos adversos.

5.3.2.1 Desfechos Primários

**Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (PRS)**

Dois estudos apresentaram os dados da avaliação do padrão de marcha pela PRS (KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000). Os dados foram apresentados de forma dicotômica, representando o número de pacientes que apresentou uma melhora maior ou igual a 2 pontos no PRS. No seguimento de curto prazo, houve diferença significativa em favor do grupo TBA, com um RR de 1,83 (IC 95% 1,14 a 2,95; p = 0,01; 120 participantes, 2 estudos). No seguimento de médio prazo, também houve diferença significativa em favor do grupo TBA, com um RR de 1,71 (IC 95% 1,07 a 2,73; p = 0,03; 108 participantes, 1 estudo) (Figura 20).



**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês
- (2) Dados da avaliação de 1 mês
- (3) Dados da avaliação de 3 meses

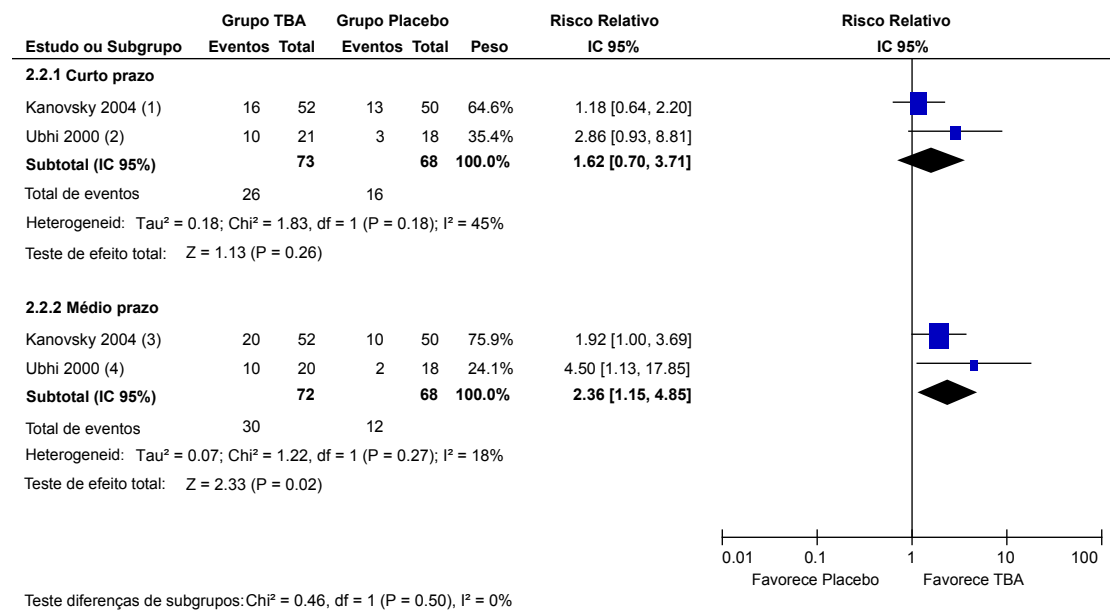
**Figura 20** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (Melhora) – Comparação 2.

**Avaliação da Marcha: Avaliação Videográfica da Marcha**

Dois estudos classificaram o padrão de marcha dos pacientes por meio da análise observacional em cinco categorias, de acordo com a forma como ocorre o contato inicial do pé (KANOVSKY et al., 2004; UBHI et al., 2000). Os dados foram

apresentados de forma dicotômica, representando o número de pacientes que apresentou uma melhora no padrão do contato inicial após a intervenção. O estudo de KANOVSKY et al. (2004) apresentou o índice de melhora por cada membro inferior ( $n$  = número total de membros avaliados). O estudo de UBHI et al. (2000) apresentou os dados utilizando o número de participantes considerado como melhora se ao menos um dos dois membros apresentasse melhora de ao menos um ponto. Se apenas um dos membros deteriorasse o participante era considerado como uma piora.

No seguimento de curto prazo, não houve diferença significativa entre os grupos, com um RR de 1,62 (IC 95% 0,7 a 3,71;  $p = 0,26$ ; 141 avaliações, 2 estudos) e heterogeneidade estatística ainda limítrofe ( $I^2 = 45\%$ ). No seguimento de médio prazo, por outro lado, foi observado diferença significativa em favor do grupo TBA, com um RR de 2,36 (IC 95% 1,15 a 4,85;  $p = 0,02$ ; 140 avaliações, 2 estudos), com baixa heterogeneidade estatística ( $I^2 = 18\%$ ) (Figura 21).



**Notas:**

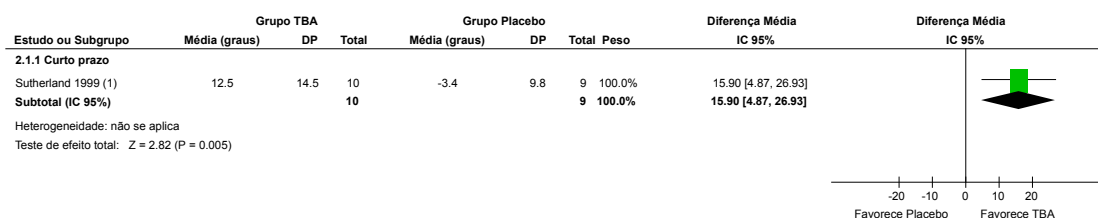
- (1) Dados da avaliação de 4 semanas. Número de membros tratados.
- (2) Dados da avaliação de 6 semanas.
- (3) Dados da avaliação de 16 semanas. Número de membros tratados.
- (4) Dados da avaliação de 12 semanas.

**Figura 21** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Avaliação Videográfica da Marcha (Melhora) – Comparação 2.

### Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática

Apenas o estudo de SUTHERLAND et al. (1999) apresentou os dados de cinemática obtidos por meio da análise tridimensional da marcha. Os autores relataram a dorsiflexão dinâmica do tornozelo em 10% do ciclo de marcha, e o pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio e no balanço. Foram utilizadas apenas as medidas do pico de dorsiflexão (no apoio e balanço) nesta revisão, por serem os parâmetros habitualmente utilizados na prática clínica. Os dados foram relatados como a diferença entre a medida final e a inicial para cada paciente (“changes from baseline”) e extraídos dos gráficos. Foi calculada, então, a média e o desvio padrão para cada grupo para elaboração dos gráficos em floresta.

- **Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio (Figura 22):** Apenas os dados de curto prazo estavam disponíveis para este desfecho. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de 15,9 graus (IC 95% 4,87 a 26,93;  $p = 0,005$ ; 19 participantes, 1 estudo). Incluímos esta análise como a medida da avaliação computadorizada da marcha na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada como moderada (**Tabela 4**).

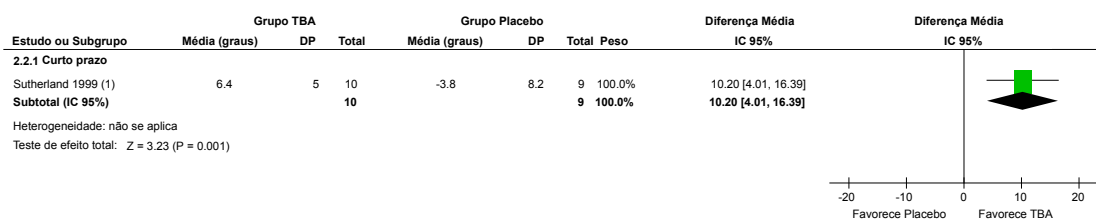


**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 2 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).

**Figura 22** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio – Comparação 2

- **Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Balanço (Figura 23):** Apenas os dados de curto prazo estavam disponíveis para este desfecho. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de 10,2 graus (IC 95% 4,01 a 16,39;  $p = 0,001$ ; 19 participantes, 1 estudo).



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 2 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).

**Figura 23** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Balanço – Comparação 2

**Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares**

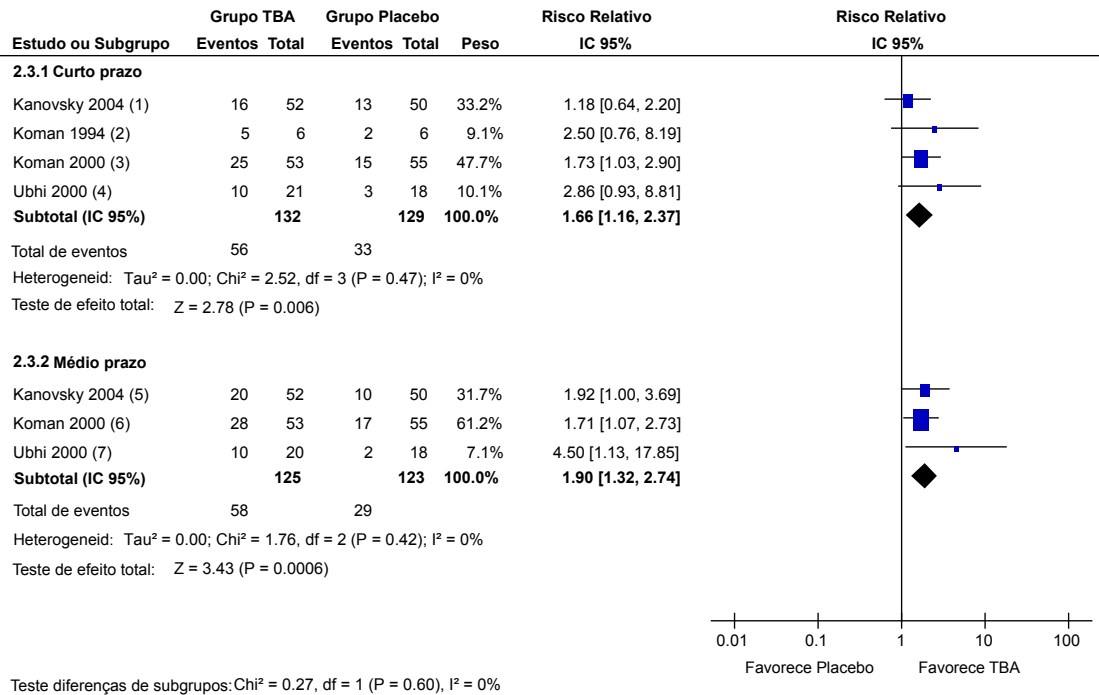
Apenas o estudo de SUTHERLAND et al. (1999) avaliou os parâmetros lineares da marcha. Entretanto, os dados completos não foram apresentados. Os autores relataram apenas que não houve diferença estatística entre os grupos no comprimento do passo (valor do p relatado = 0,33), comprimento da passada (valor do p relatado = 0,37), cadência (valor do p relatado = 0,61) e velocidade de marcha (valor do p relatado = 0,40).

**Avaliação da Marcha: Todas as Escalas**

Uma análise adicional foi realizada, combinando-se todas as escalas utilizadas para a avaliação da marcha. Foram utilizadas nesta avaliação os escores do PRS relatados por dois estudos (KOMAN et al., 1994; KOMAN et al., 2000) e a avaliação visual da marcha descrita em outros dois estudos (KANOVSKY et al., 2004; UBHI et al., 2000). Os dados foram apresentados de forma dicotômica, como descrito anteriormente. O estudo de KANOVSKY et al. (2004) apresentou o índice de melhora por cada membro inferior (n = número total de membros avaliados).

No seguimento de curto prazo, foi observada diferença estatisticamente significativa em favor do grupo TBA, com um RR de 1,66 (IC 95% 1,16 a 2,37; p = 0,006; 261 avaliações, 4 estudos). No seguimento de médio prazo, também notou-se diferença significativa em favor do grupo TBA, com um RR de 1,90 (IC 95% 1,32 a 2,74; p = 0,0006; 248 avaliações, 3 estudos). Nenhum estudo avaliou este desfecho no longo prazo (Figura 24). Incluímos esta análise como a medida de avaliação

observacional da marcha na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência foi considerada moderada tanto para o subgrupo de curto prazo quanto para o de médio prazo (Tabelas 4 e 5).



**Notas:**

- (1) Análise Visual da Marcha. Dados da avaliação de 4 semanas. Número de membros tratados.
- (2) PRS. Dados da avaliação de 4 semanas.
- (3) PRS. Dados da avaliação de 4 semanas.
- (4) Análise Visual da Marcha. Dados da avaliação de 6 semanas.
- (5) Análise Visual da Marcha. Dados da avaliação de 16 semanas. Número de membros tratados.
- (6) PRS. Dados da avaliação de 12 semanas.
- (7) Análise Visual da Marcha. Dados da avaliação de 12 semanas.

**Figura 24** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Todas as Escalas – Comparação 2

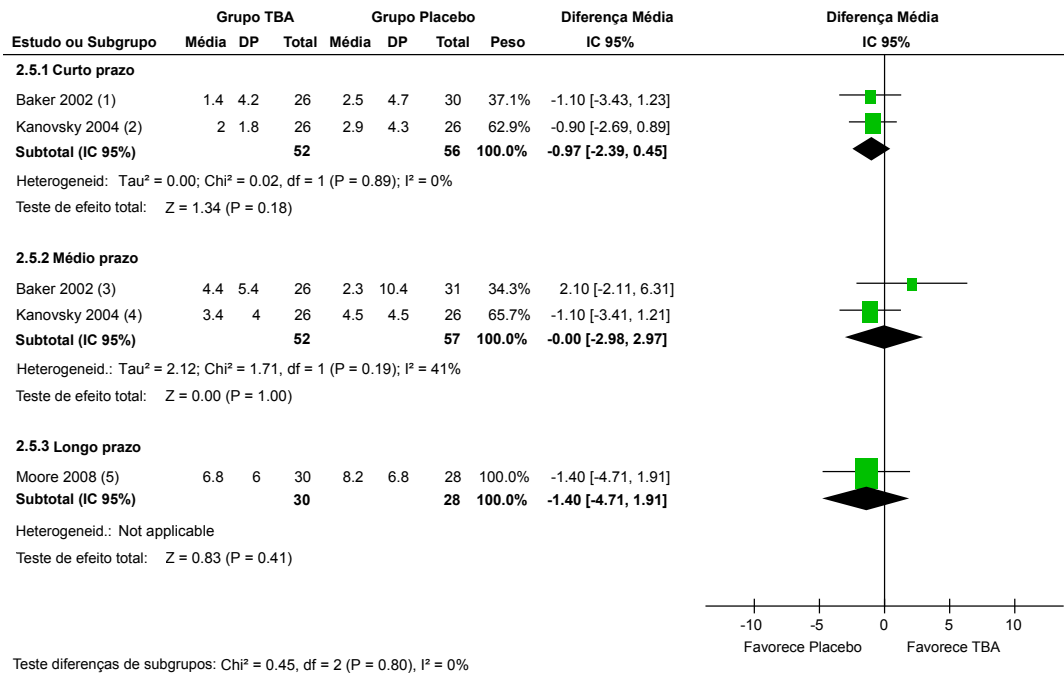


**Funcionalidade: Medida da Função Motora Grossa (GMFM)**

Quatro estudos apresentaram os dados da funcionalidade avaliada pela GMFM, utilizando os escores totais (BAKER et al., 2002; KANOVSKY et al., 2004; MOORE et al., 2008), os escores meta (KANOVSKY et al., 2004), ou na forma dicotômica, expressa como o número de pacientes com melhora no GMFM (UBHI et al., 2000). A melhora clínica foi definida no estudo de UBHI et al. (2000) como um aumento de pelo menos 6% no escore do GMFM. A maioria dos estudos incluídos nesta análise envolveu aplicações de TBA direcionadas aos mm. flexores plantares do tornozelo, excetuando-se o estudo de MOORE et al. (2008), que avaliou a aplicação multinível de TBA.

O estudo de KANOVSKY et al. (2004) relatou este desfecho tanto apresentando os valores absolutos do GMFM, quanto a diferença entre a medida final e a inicial (“change from baseline”). Optou-se por efetuar as análises envolvendo este estudo utilizando a diferença entre as medidas por dois motivos: (1) os autores realizaram as análises do estudo desta forma e (2) o GMFM basal dos dois grupos era diferente, com valores mais altos no grupo TBA. Da mesma forma, para manter a consistência nas metanálises para este desfecho, foi utilizada a diferença entre as medidas final e inicial disponíveis no estudo de BAKER et al. (2002).

**- Medida da Função Motora Grossa (GMFM) – Escore Total (Figura 25):** No seguimento de curto prazo, não houve diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de -0,97 (IC 95% -2,39 a 0,45;  $p = 0,89$ ; 108 participantes, 2 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). No seguimento de médio prazo, também não foi observada diferença entre os grupos, com uma DM equivalente a 0 (IC 95% -2,98 a 2,97;  $p = 1,0$ ; 109 participantes, 2 estudos), mas com heterogeneidade estatística limítrofe ( $I^2 = 41\%$ ). O mesmo foi observado no seguimento de longo prazo, com uma DM de -1,40 (IC 95% -4,71 a 1,91;  $p = 0,41$ ; 58 participantes, 1 estudo).

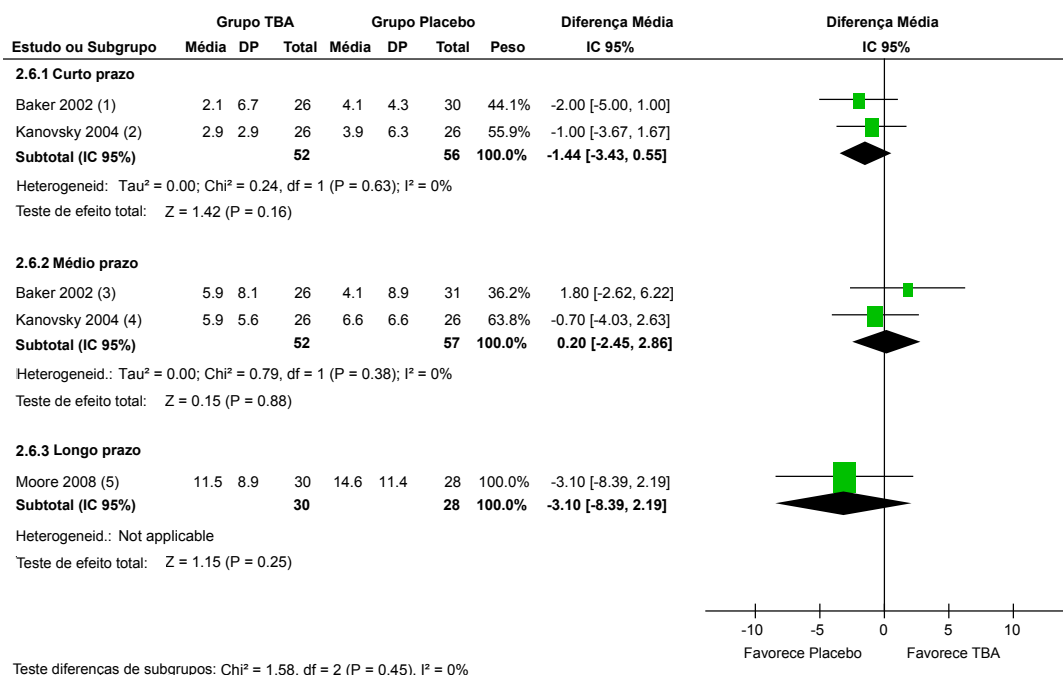


**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (2) Dados da avaliação de 1 mês (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (3) Dados da avaliação de 4 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (4) Dados da avaliação de 4 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (5) Dados da avaliação de 2 anos (diferença entre medidas finais e iniciais)

**Figura 25** – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Total – Comparação 2

- **Medida da Função Motora Grossa (GMFM) – Escore Meta (Figura 26):** No seguimento de curto prazo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com uma DM de -1,44 (IC 95% -3,43 a 0,55; p = 0,16; 108 participantes, 2 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística (I<sup>2</sup> = 0). No seguimento de médio prazo, também não houve diferença entre os grupos, com uma DM de 0,20 (IC 95% - 2,45 a 2,86; p = 0,88; 109 participantes, 2 estudos), igualmente sem heterogeneidade estatística (I<sup>2</sup> = 0). O mesmo foi observado no seguimento de longo prazo, com uma DM de -3,10 (IC 95% -8,39 a 2,19; p = 0,25; 58 participantes).



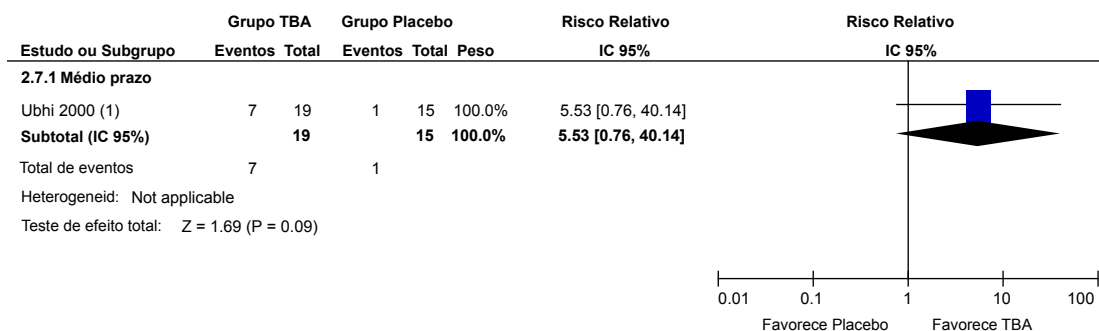
**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (2) Dados da avaliação de 1 mês (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (3) Dados da avaliação de 4 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (4) Dados da avaliação de 4 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (5) Dados da avaliação de 2 anos (diferença entre medidas finais e iniciais)

**Figura 26** – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Meta – Comparação 2

**- Medida da Função Motora Grossa (GMFM) – Melhora do Escore da Dimensão Andar (Dicotômico)** (Figura 27): Apenas os dados de médio prazo de um estudo estavam disponíveis para este desfecho. Embora a proporção de indivíduos com melhora do GMFM (dimensão andar) tenha sido maior no grupo TBA, não foi atingido significância estatística, com um RR de 5,53 (IC 95% 0,76 a 40,14; p = 0,09; 34 participantes, 1 estudo.

Os autores do estudo de UBHI et al. (2000) também relataram que não foi observado diferença significativa entre os grupos no escore total do GMFM ou em outras dimensões desta medida no seguimento de médio prazo. No seguimento de curto prazo, os autores não notaram diferenças entre os grupos em nenhuma das análises envolvendo o GMFM. Entretanto, os valores de p não foram relatados.



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 3 meses.

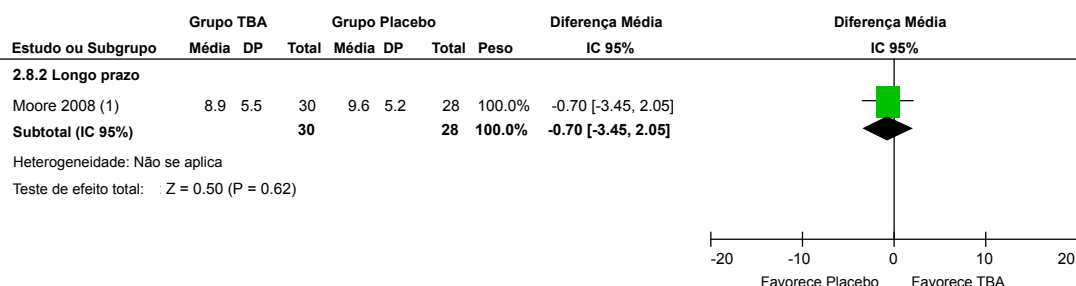
**Figura 27** – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Melhora do Escore da Dimensão Andar (Dicotômico) – Comparação 2

O estudo de MALL et al. (2006) também relatou ausência de diferença no escore meta do GMFM entre os grupos avaliados, comparando a infiltração de TBA nos mm. isquiotibiais e adutores a um grupo placebo. Entretanto, os autores não forneceram o nível de significância estatística para esta análise.

O estudo de BJORNSEN et al. (2007) avaliou o escore total do GMFM após a aplicação de TBA nos mm. flexores plantares do tornozelo, mas não foram apresentados os dados numéricos necessários para inclusão nos gráficos de floresta. Os autores relataram uma diferença significativa entre os grupos em favor do grupo TBA apenas no seguimento de longo prazo (valor relatado do  $p < 0,001$ ).

**Funcionalidade: Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI)**

Apenas um estudo apresentou os dados de longo prazo da funcionalidade avaliada pela subescala de mobilidade da PEDI (MOORE et al., 2008). Os dados foram analisados como a diferença entre as medidas finais e iniciais (“changes from baseline”). No seguimento de longo prazo, não foi observada diferença significativa entre os grupos, com uma DM de -0,70 (IC 95% -3,45 a 2,05;  $p = 0,62$ ; 58 participantes, 1 estudo) (Figura 28).



**Notas:**

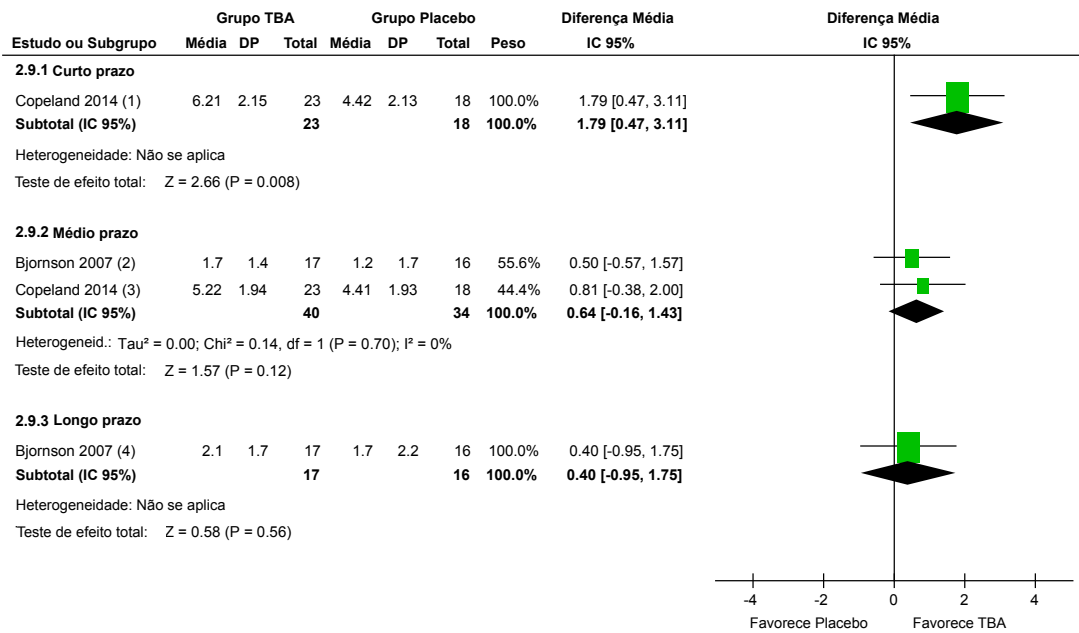
(1) Dados da avaliação de 2 anos (diferença entre valores finais e iniciais).

**Figura 28** – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI) – Comparação 2

**Funcionalidade: “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) – Escore de Performance**

Dois estudos apresentaram os dados referentes à medida de performance do COPM (BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014), mas com populações distintas entre si. O estudo de BJORNSON et al. (2007) avaliou a aplicação de TBA nos mm. gastrocnêmios de pacientes com nível funcional I, II e III pelo GMFCS. Os dados foram relatados como a variação entre as medidas finais e as iniciais (“changes from baseline”). O estudo de COPELAND et al. (2014), envolveu pacientes menos funcionais, GMFCS IV e V, com aplicações de TBA em múltiplos níveis.

No seguimento de curto prazo houve diferenças significativas entre os grupos, com resultados favoráveis ao grupo TBA, com uma DM de 1,79 (IC 95% 0,47 a 3,11; p = 0,008; 41 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 0,64 (IC 95% - 0,16 a 1,43; p = 0,12; 74 participantes, 2 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística (I<sup>2</sup> = 0). No seguimento de longo prazo, também não houve diferença entre os grupos, com uma DM de 0,40 (IC 95% -0,95 a 1,75; p = 0.56; 33 participantes, 1 estudo) (Figura 29).



Teste diferenças de subgrupos: Chi<sup>2</sup> = 2.65, df = 2 (P = 0.27), I<sup>2</sup> = 24.5%

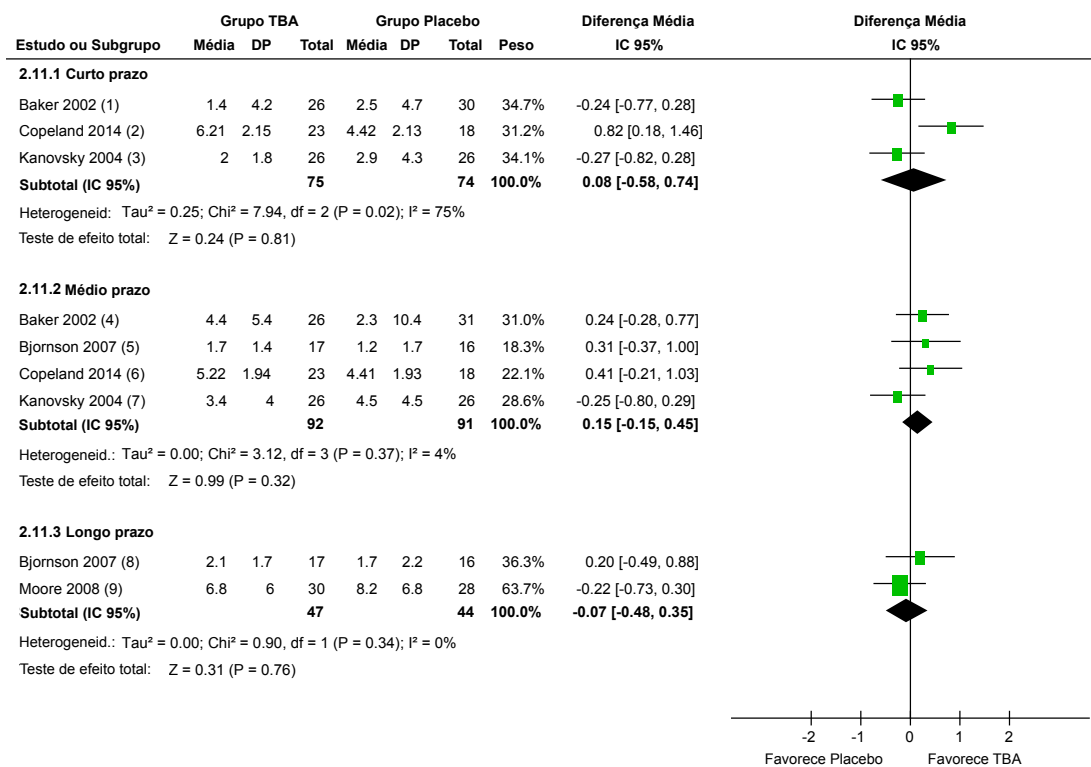
**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês
- (2) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (3) Dados da avaliação de 4 meses
- (4) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)

**Figura 29** – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) – Performance – Comparação 2

**Funcionalidade: Todos os Escores**

Uma análise adicional foi realizada, combinando-se todos os escores utilizados para a medida da funcionalidade disponíveis. Foram utilizados nesta avaliação os escores totais do GMFM de três estudos (BAKER et al., 2002; KANOVSKY et al., 2004; MOORE et al., 2008) e os escores de performance do COPM de dois estudos (BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014). Quando um mesmo estudo relatou dois escores diferentes para avaliar a funcionalidade, apenas um deles foi utilizado. Todos os desfechos desta análise foram relatados como a diferença entre as medidas finais e as iniciais (“changes from baseline”). Por se tratarem de escalas diferentes, as análises foram realizadas utilizando a DMP (Figura 30).



Teste diferenças de subgrupos: Chi<sup>2</sup> = 0.69, df = 2 (P = 0.71), I<sup>2</sup> = 0%

**Footnotes**

- (1) GMFM total score. Outcome reported as changes from baseline at the 1-month assessment (the BTX-A 20U/kg group was considered from...
- (2) COPM performance. Data from the 1-month assessment
- (3) GMFM total score. Outcome reported as changes from baseline at the 1-month assessment.
- (4) GMFM total score. Outcome reported as changes from baseline at the 4-month assessment (the BTX-A 20U/kg group was considered from...
- (5) COPM performance. Outcome reported as changes from baseline at the 3-month assessment
- (6) COPM performance. Data from the 4-month assessment
- (7) GMFM total score. Outcome reported as changes from baseline at the 4-month assessment.
- (8) COPM performance. Outcome reported as changes from baseline at the 6-month assessment
- (9) GMFM total score. Outcome reported as changes from baseline at the 2-year assessment.

**Figura 30** – Gráfico de floresta para o desfecho Funcionalidade: Todos os Escores – Comparação 1.

No seguimento de curto prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DMP de 0,08 (IC 95% 0,08 a -0,58; p = 0,81; 149 participantes, 3 estudos), mas alta heterogeneidade estatística (I<sup>2</sup> = 75%). O estudo de COPELAND et al. (2014) foi o único deste subgrupo com efeito na direção oposta dos demais, sendo também o único a utilizar o COPM como medida de funcionalidade e a incluir apenas pacientes mais gravemente acometidos (GMFCS IV e V). Excluindo este estudo, tem-se o mesmo resultado observado na análise **Medida da Função Motora Grossa: Escore Total** (Figura 25), na qual não foram observadas diferenças entre os grupos.

No seguimento de médio prazo também não houve diferença entre os grupos, com uma DMP de 0,15 (IC 95% -0,15 a 0,45;  $p = 0,32$ ; 183 participantes, 4 estudos), com ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 4\%$ ). O mesmo foi observado no seguimento de longo prazo, com uma DMP de -0,07 (IC 95% -0,48 a 0,35;  $p = 0,76$ ; 92 participantes, 2 estudos) e heterogeneidade estatística nula ( $I^2 = 0$ ) (Figura 30). Incluímos esta análise como a medida de funcionalidade na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade das evidências foi considerada como moderada para o subgrupo de curto e longo prazo, e alta para o subgrupo de médio prazo (**Tabelas 4, 5, 6**).



### 5.3.2.2 Desfechos Secundários

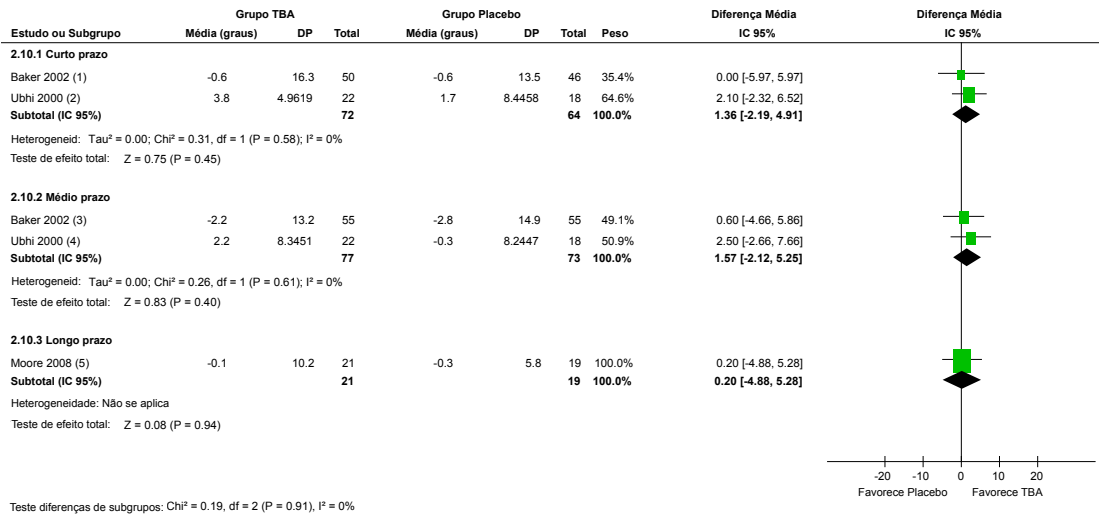
#### Amplitude de movimento (ADM)

Três estudos apresentaram os dados da amplitude de movimento, incluindo da articulação do tornozelo (BAKER et al., 2002; UBHI et al., 2000; MOORE et al., 2008), do joelho (MOORE et al., 2008) e do quadril (MOORE et al., 2008). Para a análise da ADM do tornozelo, utilizou-se a dorsiflexão passiva com o joelho em extensão, disponível em todos os estudos incluídos nesta análise. A forma de mensuração da ADM do quadril e joelho não foi descrita por MOORE et al. (2008).

Todos os estudos realizaram as análises utilizando a variação entre as medidas finais e as iniciais (“changes from baseline”). O estudo de BAKER et al. (2002) disponibilizou também as medidas absolutas da ADM nos diferentes tempos de seguimento, mas optou-se por utilizar a variação das medidas para manter a consistência com os demais estudos desta metanálise. Além disso, o estudo de BAKER et al. (2002) foi o único que considerou cada lado de forma independente (n = número total de membros avaliados).

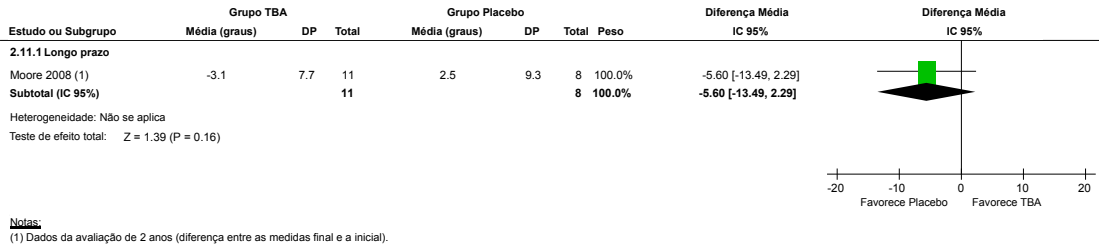
- **Dorsiflexão do Tornozelo** (Figura 31): No seguimento de curto prazo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com uma DM de 1,36° (IC 95% -2,19 a 4,91; p = 0,45; 136 avaliações, 2 estudos) e heterogeneidade estatística nula ( $I^2 = 0$ ). No seguimento de médio prazo, também não foram observadas diferenças entre os grupos, com uma DM de 1,57° (IC 95% -2,12 a 5,25; p = 0,40; 150 avaliações, 2 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). No seguimento de longo prazo, da mesma forma, não houve diferença entre os grupos, com uma DM de 0,20° (IC 95% -4,88 a 5,28; p = 0,94; 40 participantes, 1 estudo). Incluímos esta análise como a medida de amplitude de movimento na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade das evidências foi considerada como moderada para os subgrupos de curto, médio e longo prazo (**Tabelas 4, 5 e 6**).

- **Extensão do Joelho** (Figura 32): Apenas os dados de longo prazo de um estudo estavam disponíveis para análise deste desfecho. Não foi observada diferença significativa entre os grupos, com uma DM de -5,60° (IC 95% -13,49 a 2,29; p = 0,16; 19 participantes, 1 estudo).



**Notas:**  
 (1) Dados da avaliação de 1 mês (diferença entre as medidas final e a inicial). Desfecho avaliado por cada lado.  
 (2) Dados da avaliação de 6 semanas (diferença entre as medidas final e a inicial).  
 (3) Dados da avaliação de 4 meses (diferença entre as medidas final e a inicial). Desfecho avaliado por cada lado.  
 (4) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre as medidas final e a inicial).  
 (5) Dados da avaliação de 2 anos (diferença entre as medidas final e a inicial).

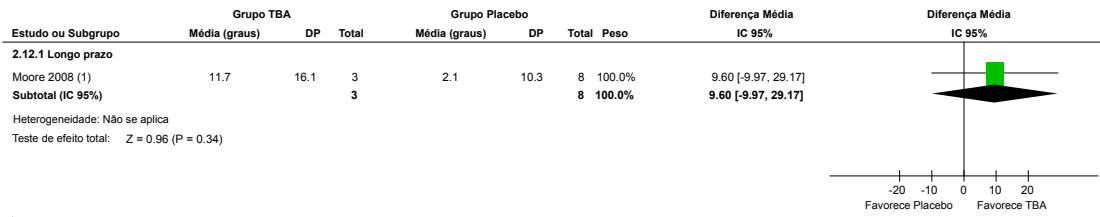
**Figura 31** – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 2.



**Notas:**  
 (1) Dados da avaliação de 2 anos (diferença entre as medidas final e a inicial).

**Figura 32** – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Extensão do Joelho – Comparação 2.

- **Abdução do Quadril** (Figura 33): Apenas os dados de longo prazo de um estudo estavam disponíveis para análise desse desfecho. Não foi observada diferença significativa entre os grupos, com uma DM de 9,60° (IC 95% -9,97 a 29,17; p = 0,34; 11 participantes, 1 estudo).



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 2 anos (diferença entre as medidas final e a inicial).

**Figura 33** – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Abdução do Quadril – Comparação 2.

O estudo de BJORNSON et al. (2007) avaliou a amplitude de movimento do tornozelo após a aplicação de TBA, mas não foram apresentados os dados numéricos necessários para inclusão nos gráficos de floresta. Os autores relataram aumento significativo na amplitude de movimento no grupo TBA quando comparado ao grupo placebo, com uma DM relatada de 4,2° (p = 0,001). Não foram observadas diferenças entre os grupos na ADM do tornozelo no seguimento de curto prazo (valor relatado do p = 0,76) e no de longo prazo (valor relatado do p = 0,71).

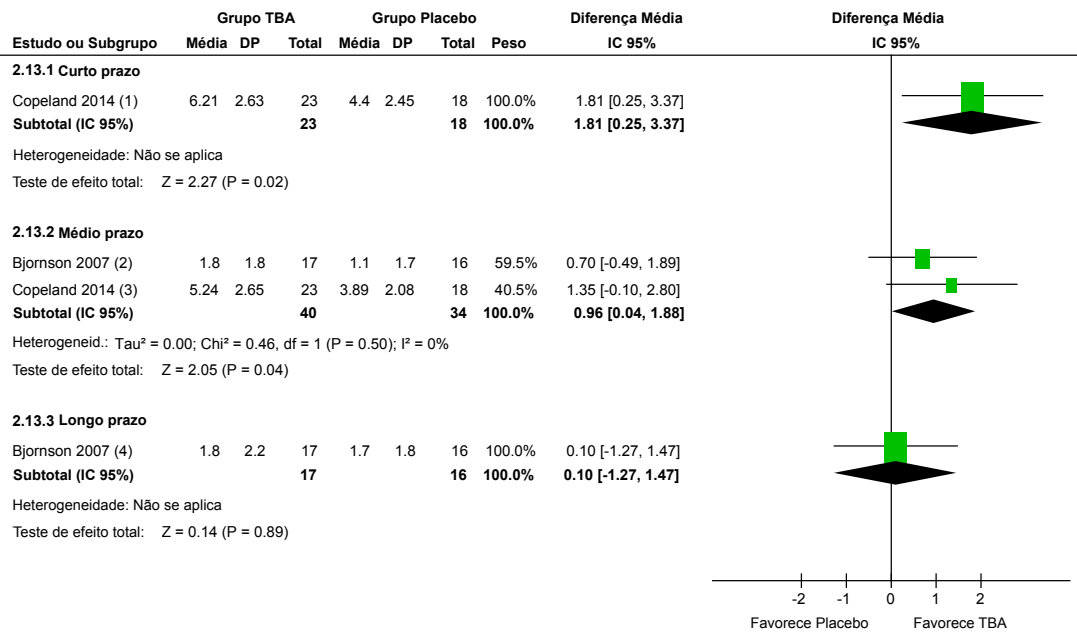
O estudo de SUTHERLAND et al. (1999) também avaliou a amplitude de movimento do tornozelo, mas os dados foram apresentados apenas como a diferença média entre os valores iniciais e finais (“changes from baseline”), utilizando os valores máximo e mínimo como medida de dispersão, o que não permite a inclusão nas metanálises de forma confiável. Os autores observaram que no curto prazo, o grupo TBA teve uma perda média de -0,56° de dorsiflexão (-10° a 8°), enquanto o grupo Placebo teve uma perda média de -6.3° nesta medida (-20° a 6.3°).

### **Medidas de Satisfação: “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) – Escore de Satisfação**

Dois estudos apresentaram os dados referentes à medida de satisfação do COPM (BJORNSON et al., 2007; COPELAND et al., 2014), mas com populações distintas entre si. O estudo de BJORNSON et al. (2007) avaliou a aplicação de TBA nos mm. gastrocnêmios de pacientes com nível funcional I, II e III pelo GMFCS. Os dados foram relatados como a variação entre as medidas finais e as iniciais (“changes from baseline”). O estudo de COPELAND et al. (2014), envolveu pacientes menos funcionais, GMFCS IV e V, com aplicações de TBA em múltiplos níveis.

No seguimento de curto prazo, foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos em favor do grupo TBA, com uma DM de 1,81 (IC 95% 0,25 a 3,37;  $p = 0,02$ ; 41 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, os resultados também favoreceram o grupo TBA, com uma DM de 0,96 (IC 95% 0,04 a 1,88;  $p = 0,04$ ; 74 participantes, 2 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). No seguimento de longo prazo, não houve diferença entre os grupos, com uma DM de 0,10 (-1,27 a 1,47;  $p = 0,89$ ; 33 participantes, 1 estudo) (Figura 34).

Incluímos esta análise como a medida de satisfação na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada como moderada para os subgrupos de curto, médio e longo prazos (**Tabelas 4, 5 e 6**)



Teste diferenças de subgrupos: Chi<sup>2</sup> = 2.64, df = 2 (P = 0.27), I<sup>2</sup> = 24.1%

**Notas:**

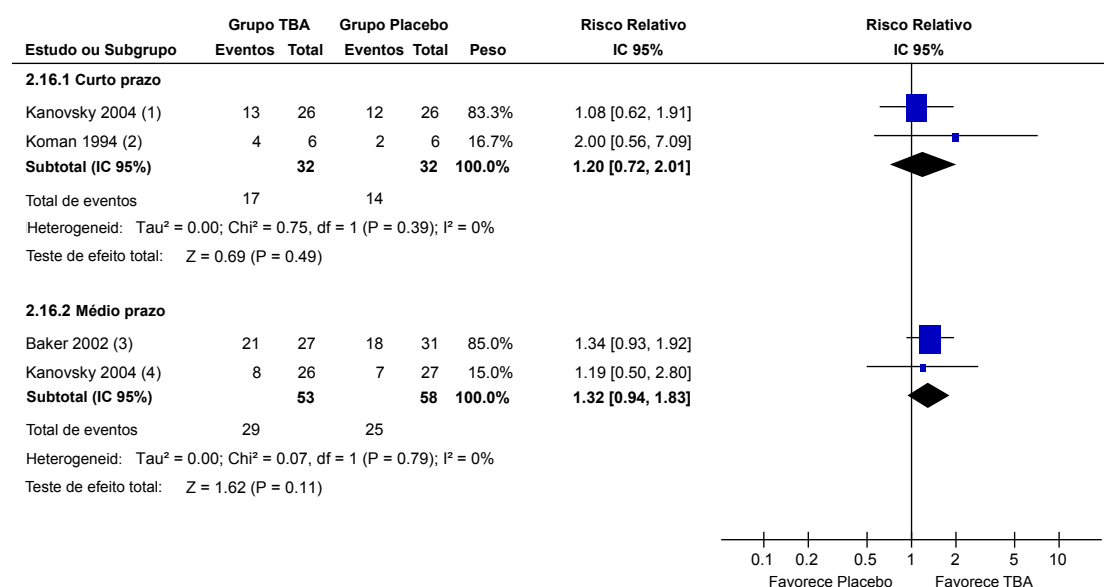
- (1) Dados da avaliação de 1 mês
- (2) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)
- (3) Dados da avaliação de 4 meses
- (4) Dados da avaliação de 6 meses (diferença entre medidas finais e iniciais)

**Figura 34** – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação: “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) – Escore de Satisfação – Comparação 2

**Medidas de Satisfação: Percepção de Melhora**

Três estudos utilizaram uma avaliação subjetiva referente à percepção de melhora após o tratamento (BAKER et al., 2002; KANOVSKY et al., 2004; KOMAN et al., 1994). Os dados desta análise foram avaliados de forma dicotômica, como o número de participantes com cuidadores satisfeitos com a melhora observada. No estudo de BAKER et al. (2002), os cuidadores realizaram uma avaliação subjetiva após 16 semanas relatando a percepção sobre os benefícios da intervenção. No estudo de KANOVSKY et al. (2004), os cuidadores avaliaram os resultados do tratamento após 4, 8 e 16 semanas e qualificaram a resposta em boa, mínima ou nenhuma. Considerou-se um evento positivo no caso dos cuidadores que classificaram a resposta dos participantes como boa. No estudo de KOMAN et al. (1994), também foi realizada uma avaliação subjetiva após 4-6 semanas sobre a melhora do padrão de marcha dos participantes.

No seguimento de curto prazo, não foi observada diferença significativa entre os grupos, com um RR de 1,20 (IC 95% 0,72 a 2,01; p = 0,49; 64 participantes, 2 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). No seguimento de médio prazo, também não houve diferença entre os grupos, com um RR de 1,32 (IC 95% 0,94 a 1,83; p = 0,11; 111 participantes, 2 estudos), e a medida de heterogeneidade estatística foi nula ( $I^2 = 0$ ). Nenhum estudo avaliou este desfecho no seguimento de longo prazo (Figura 35).



**Notas:**

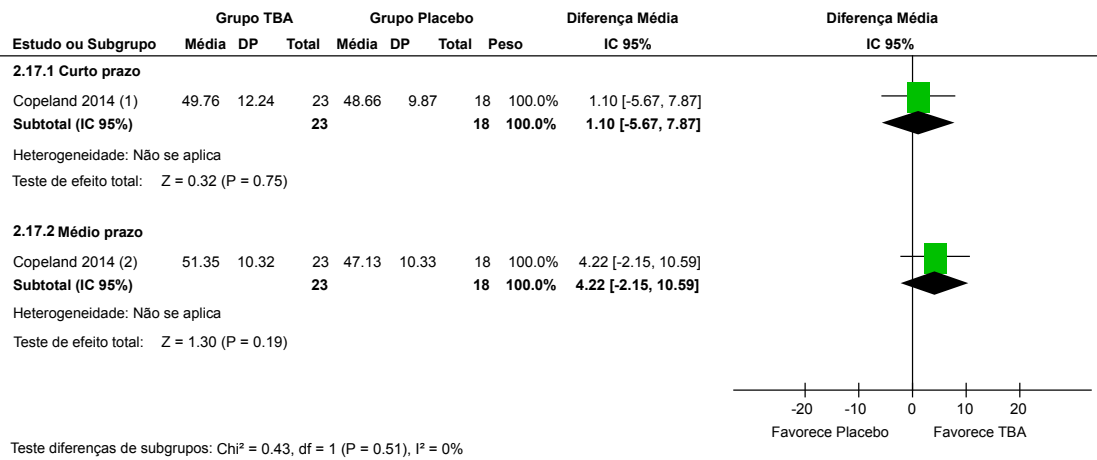
- (1) Dados da avaliação de 1 mês.
- (2) Dados da avaliação de 1 mês.
- (3) Dados da avaliação de 4 meses.
- (4) Dados da avaliação de 4 meses.

**Figura 35** – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação: Percepção de Melhora – Comparação 2

**Medidas de Satisfação: “Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities” (CPCHILD)**

Apenas os dados de um estudo estavam disponíveis referentes à medida de satisfação pelo CPCHILD (COPELAND et al., 2014). No seguimento de curto prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 1,10 (IC 95% - 5,67 a 7,87; p = 0,75; 41 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio

prazo, também não houve diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 4,22 (IC 95% -2,15 a 10,59; p = 0,19; 41 participantes, 1 estudo) (Figura 36).



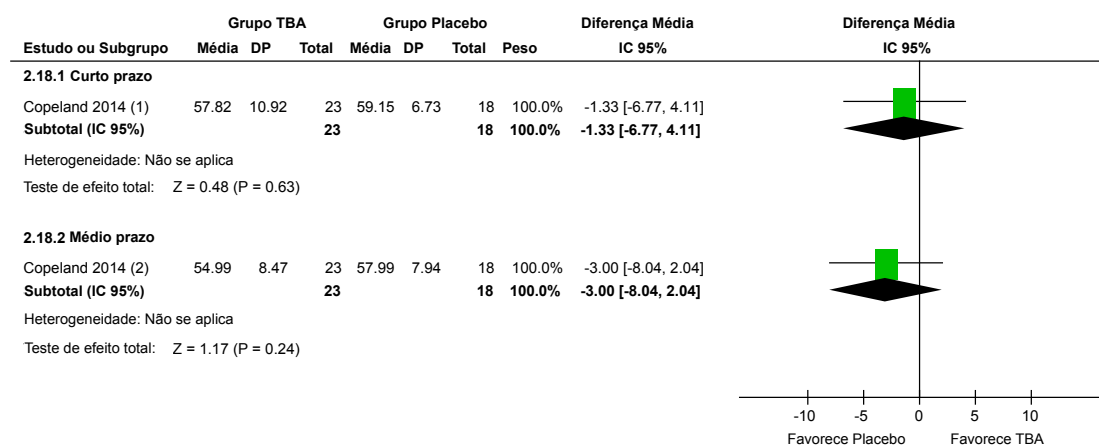
**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês.
- (2) Dados da avaliação de 4 meses.

**Figura 36** – Gráfico de floresta para o desfecho Medidas de Satisfação: “Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities” (CPCHILD) - Comparação 2

**Qualidade de Vida: “Cerebral Palsy Quality of Life questionnaire” (CP-QoL)**

Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida após a aplicação de TBA em crianças com PC não deambuladoras (COPELAND et al., 2014). No seguimento de curto prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de -1,33 (IC 95% -6,77 a 4,11; p = 0,63; 41 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também não houve diferenças entre os grupos, com uma DM de -3,00 (IC 95% -8,04 a 2,04; p = 0,24; 41 participantes, 1 estudo) (Figura 37).



Teste diferenças de subgrupos: Chi² = 0.19, df = 1 (P = 0.66), I² = 0%

**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 1 mês.
- (2) Dados da avaliação de 4 meses.

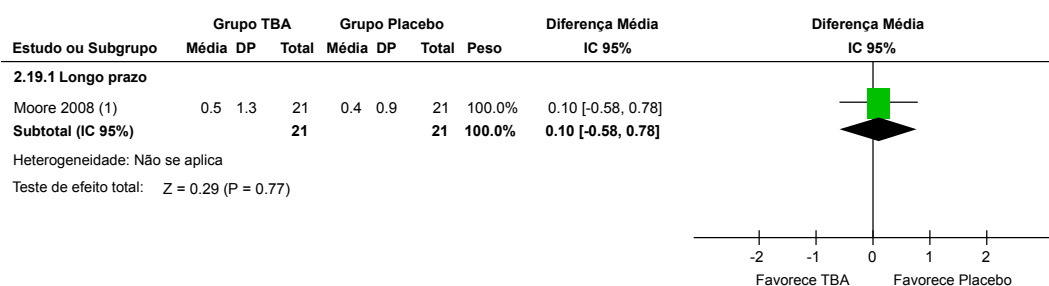
**Figura 37** – Gráfico de floresta para o desfecho Qualidade de Vida: “Cerebral Palsy Quality of Life questionnaire” (CP-QoL) – Comparação 2



### Espasticidade: Escala de Ashworth Modificada (EAM)

Apenas o estudo de MOORE et al. (2008) apresentou os dados completos referentes à medida da espasticidade no seguimento de longo prazo, após múltiplos ciclos de aplicação de TBA. Os demais estudos incluídos nesta comparação não avaliaram a espasticidade diretamente, ou não forneceram os dados necessários para inclusão nas metanálises.

- **Músculos Flexores Plantares do Tornozelo (Figura 38):** Apenas os dados do seguimento de longo prazo de um estudo estavam disponíveis para esta análise. Não foi observada diferença entre os grupos, com uma DM de 0,10 (IC 95% -0,58 a 0,78;  $p = 0,77$ ; 42 participantes, 1 estudo). Incluímos esta análise como a medida de espasticidade na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada moderada (**Tabela 6**).



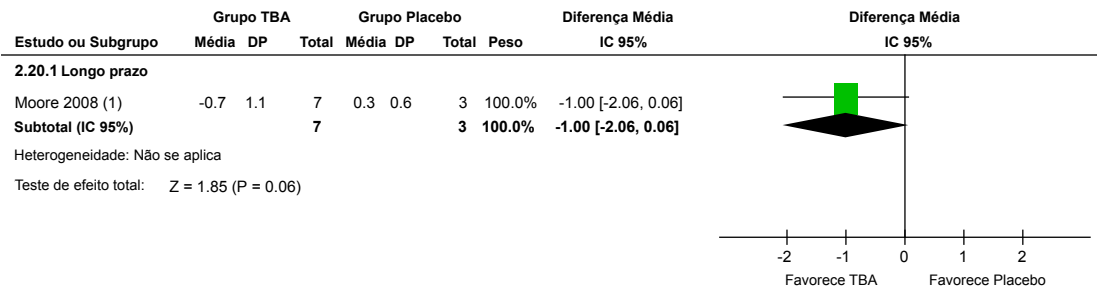
**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 2 meses (diferença entre os valores finais e iniciais).

**Figura 38** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 2

- **Músculos Flexores do Joelho (Isquiotibiais) (Figura 39):** Apenas os dados do seguimento de longo prazo de um estudo estavam disponíveis para esta análise. Não foi observada diferença entre os grupos, com uma DM de -1,00 (IC 95% -2,06 a 0,06;  $p = 0,06$ ; 10 participantes, 1 estudo).

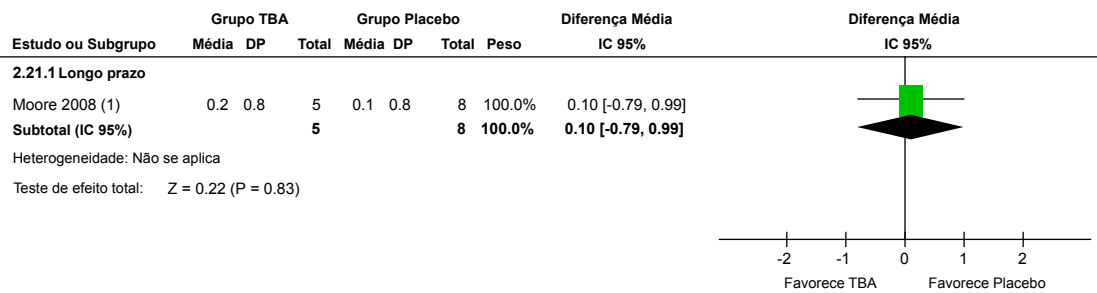
- **Músculos Adutores do Quadril (Figura 40):** Apenas os dados do seguimento de longo prazo de um estudo estavam disponíveis para esta análise. Não foi observada diferença entre os grupos, com uma DM de 0,10 (IC 95% -0,79 a 0,99;  $p = 0,83$ ; 13 participantes, 1 estudo).



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 2 meses (diferença entre os valores finais e iniciais).

**Figura 39** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Flexores do Joelho (Isquiotibiais) – Comparação 2



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 2 meses (diferença entre os valores finais e iniciais).

**Figura 40** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Adutores do Quadril – Comparação 2

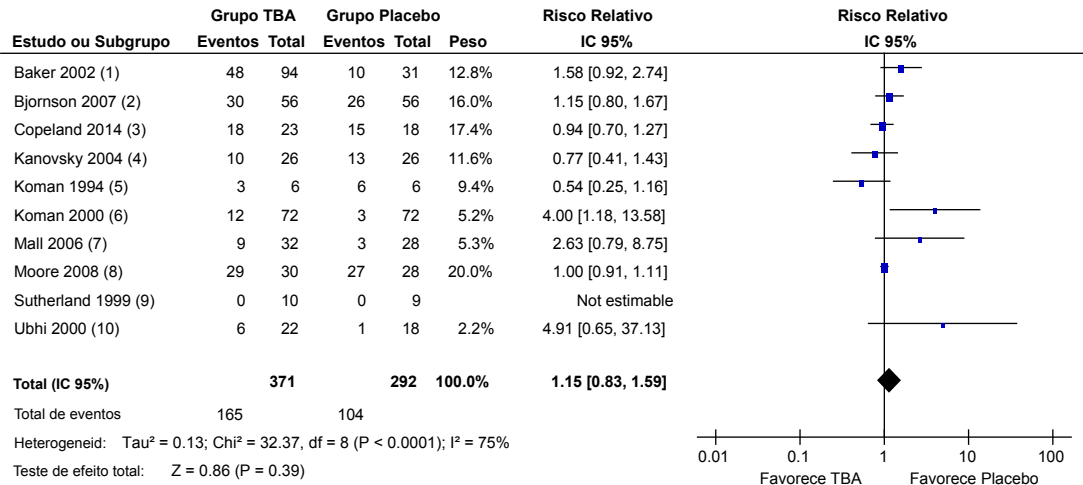
O estudo de BJORNSON et al. (2007) avaliou a espasticidade dos mm. flexores plantares do tornozelo após a aplicação de TBA, mas não foram apresentados os dados numéricos necessários para inclusão nos gráficos de floresta. Os autores não observaram diferenças entre os grupos na EAM no seguimento de curto prazo (valor relatado do  $p = 0,38$ ), médio (valor relatado do  $p = 0,71$ ) e longo prazo (valor relatado do  $p = 0,66$ ). Entretanto, na avaliação da espasticidade por um sistema eletromecânico (SMS), os autores notaram diferenças significativas no curto prazo em favor do grupo TBA no SMS total (valor relatado do  $p < 0.04$ ) e no comprimento elástico (valor relatado do  $p < 0.05$ ).

O estudo de MALL et al., (2006) avaliou a espasticidade dos mm. adutores do quadril após a aplicação de TBA, mas os autores apresentaram os dados apenas na forma gráfica, sem elementos suficientes para extração. Os autores observaram uma diferença significativa na espasticidade dos mm. adutores, em favor do grupo TBA, no curto prazo (valor relatado do  $p = 0,001$ ), que não se manteve no médio prazo (valor relatado do  $p = 0,079$ ).

## Eventos Adversos

Todos os estudos incluídos nesta comparação descreveram a ocorrência ou ausência de eventos adversos (EA). Todos os EA relatados foram incluídos, sem distinção quanto à gravidade. Para confecção dos gráficos em floresta, considerou-se como eventos positivos o número de pacientes que apresentaram ao menos um EA, e não o número total de EA relatado nos estudos. A descrição detalhada dos achados de cada estudo se encontra após a análise dos dados numéricos.

Na avaliação dos estudos comparando a aplicação de TBA a Placebo, não foram notadas diferenças significativas no número de eventos adversos entre os grupos, com um RR de 1,15 (IC 95% 0,83 a 1,59;  $p < 0,0001$ ; 663 participantes; 10 estudos) (Figura 41). Entretanto, esta análise apresentou alto grau de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 75\%$ ). A exclusão dos estudos com alguma fonte de viés (apenas riscos incertos nesta comparação), não reduziu a heterogeneidade estatística. A exclusão de três estudos com um número desproporcional de eventos no grupo TBA (KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; UBHI et al., 2000) reduz a heterogeneidade estatística ( $I^2 = 32\%$ ) e mantém o achado de ausência de diferença entre os grupos.



**Notas:**

- (1) 123 EA em 94 participantes (TBA) e 20 EA em 31 participantes (Placebo).
- (2) Não descrito em detalhes. Apenas EA potencialmente relacionados ao tratamento.
- (3) 25 EA em 18 participantes (TBA) e 8 EA em 15 participantes (Sham). Maioria leve.
- (4) 30 EA em 10 participantes (TBA) e 33 EA em 13 participantes (Placebo). Maioria leve.
- (5) Todos considerados leves.
- (6) Todos considerados leves ou moderados.
- (7) Todos considerados leves ou moderados.
- (8) 208 EA em 29 participantes (TBA) e 200 EA em 27 participantes (Placebo). Não necessariamente ligados ao tratamento.
- (9) Sem EA significativos relatados.
- (10) Maioria dos EA foram leves.

**Figura 41** – Gráfico de floresta para o desfecho Eventos Adversos – Comparação 2

Com relação ao estudo de BAKER et al. (2002), foram considerados todos os pacientes submetidos ao tratamento com TBA (grupos 10UI/kg, 20UI/kg, 30UI/kg), e não apenas o grupo de dose intermediária como nas demais análises, com o objetivo de avaliar o maior número possível de EA. Os autores observaram 123 EA em 94 pacientes nos grupos TBA e 20 EA em 31 pacientes no grupo placebo. A maioria dos EA foi considerado leve (60% no grupo placebo e 69% no grupo TBA). Em uma análise detalhada, os autores concluíram que 24% dos EA no grupo TBA apresentavam relação com a medicação, enquanto nenhum EA aparentava ter relação com o estudo no grupo Placebo. Os EA mais frequentes no grupo TBA foram dor, quedas e astenia.

O estudo de BJORNSON et al. (2007) não detalhou a gravidade dos eventos adversos. Os autores apenas relataram que seis pacientes apresentaram dor no local da infiltração e três reduziram seu nível de atividade por 24 horas após o tratamento.

O estudo de COPELAND et al. (2014) relatou 25 EA em 18 crianças no grupo TBA e 8 eventos em 15 crianças no grupo “sham”. A maioria dos EA foi considerado leve no grupo TBA (60%) e moderado no grupo “sham” (50%). O número de eventos considerados graves foi semelhante entre os grupos TBA (3 EA em 3 crianças) e “sham” (2 EA em 1 crianças), incluindo salivação excessiva, perda vocal temporária, convulsões prolongadas, pneumonia, diarreia e vômitos.

O estudo de KANOVSKY et al. (2004) relatou 30 EA em 10 pacientes no grupo TBA e 33 EA em 13 pacientes do grupo Placebo. A maioria dos EA foram considerados leves no grupo TBA (80%) e no grupo placebo (79%). Os eventos mais frequentes foram rinite, bronquite, faringite e infecção viral nos dois grupos.

O estudo de KOMAN et al. (1994) relatou EA em 3 pacientes no grupo TBA e 6 pacientes no grupo placebo, incluindo dor, desequilíbrio, fadiga e cefaleia.

O estudo de KOMAN et al. (2000) relatou EA em 12 pacientes do grupo TBA e 3 pacientes do grupo placebo. Todos foram considerados leves ou moderados. Os mais comuns foram fraqueza muscular, dor e quedas.

O estudo de MALL et al. (2006) relatou EA em 9 pacientes do grupo TBA e 3 do grupo placebo. Todos os eventos foram considerados leves ou moderados. Os mais frequentes foram fraqueza muscular, disfagia e aumento da frequência de urinar.

O estudo de MOORE et al. (2008) relatou todos os EA (não necessariamente relacionados ao tratamento) ao longo dos dois anos do estudo. Foram observados 208 EA em 29 participantes no grupo TBA e 200 EA em 27 participantes no grupo placebo. Os mais frequentes foram relacionados a distúrbios de vias aéreas (tosse, infecção), distúrbios gastrintestinais e alterações de mobilidade.

O estudo de SUTHERLAND et al. (1999) relatou apenas no resumo do estudo que não foram observados eventos adversos.

O estudo de UBHI et al. (2000) relatou EA em 6 crianças do grupo TBA (dor, quedas, rinite e convulsão) e 1 criança do grupo Placebo (vômitos).

### 5.3.2.3 *Análises de Sensibilidade*

Em todas as metanálises realizadas, o efeito da exclusão de estudos com alguma fonte de viés foi verificado, embora nenhum estudo nesta comparação tenha apresentado alto risco de viés em nenhum domínio. Também foram exploradas as razões para a presença de heterogeneidade estatística quando presente. As duas únicas análises consideradas relevantes estão detalhadas abaixo.

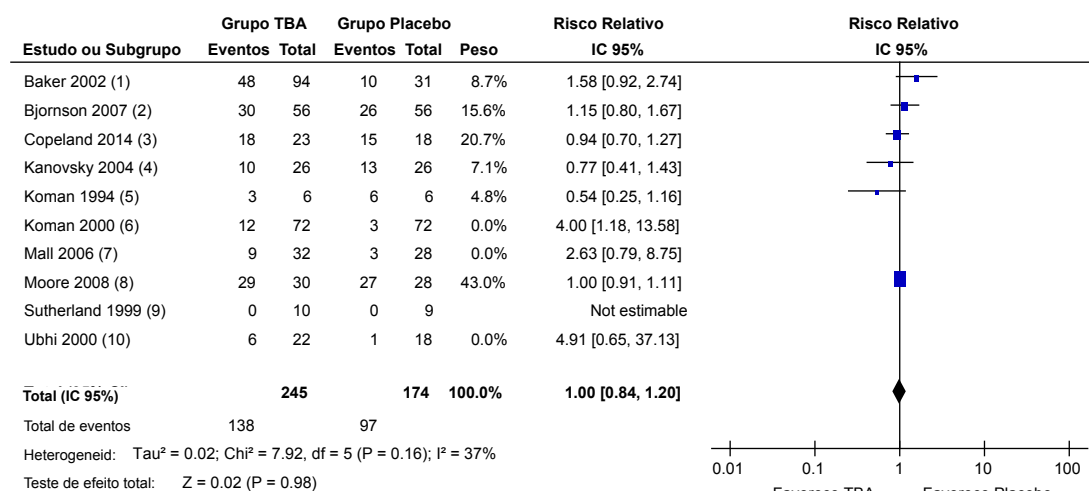
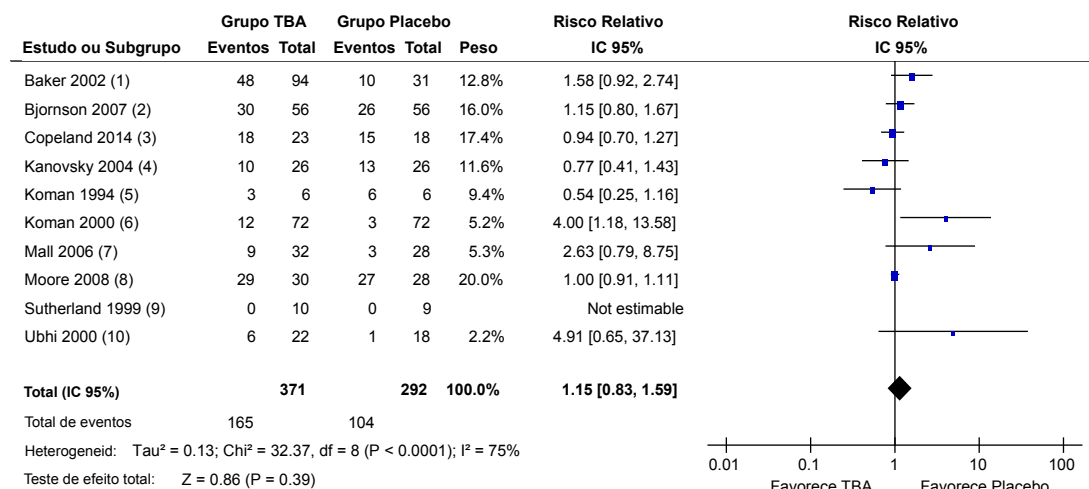
#### **Funcionalidade: Todos os Escores**

Na avaliação do desfecho Funcionalidade – Todos os Escores foi observada alta heterogeneidade estatística no subgrupo de curto prazo ( $Tau^2 = 0.25$ ;  $Qui^2 = 7.94$ ,  $df = 2$ ;  $p = 0.02$ ;  $I^2 = 75\%$ ) (Figura 30). O estudo de COPELAND et al. (2014) foi o único deste subgrupo com efeito na direção oposta dos demais, sendo também o único a utilizar o COPM como medida de funcionalidade e a incluir apenas pacientes mais gravemente acometidos (GMFCS IV e V). A exclusão deste estudo torna este subgrupo igual ao observado na análise **Funcionalidade: Medida da Função Motora Grossa – Escore Total** (Figura 25), na qual não foram observadas diferenças entre os grupos. A análise **Funcionalidade: “Canadian Occupational Performance Measure” (COPM) – Escore de Performance** (Figura 29) ilustra a avaliação isolada do COPM como medida de funcionalidade.

#### **Eventos Adversos: TBA comparado a Placebo**

Para o desfecho Eventos Adversos do subgrupo TBA comparado a Placebo, foi observada alta heterogeneidade estatística na metanálise ( $Tau^2 = 0,13$ ;  $Qui^2 = 32,37$ ,  $df = 8$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 75\%$ ). A exclusão dos estudos com alguma fonte de viés (apenas riscos incertos nesta comparação), não reduziu a heterogeneidade estatística. A exclusão de três estudos com um número desproporcional de eventos no grupo TBA (KOMAN et al., 2000; MALL et al., 2006; UBHI et al., 2000) promove a redução da heterogeneidade estatística ( $Tau^2 = 0,02$ ;  $Qui^2 = 7.92$ ,  $df = 5$ ;  $p = 0,16$ ;  $I^2 = 37\%$ ) e mantém a ausência de diferença significativa entre os grupos (Figura 42). Foram exploradas características individuais destes estudos, incluindo dosagem de

TBA, grupos musculares tratados e perfil dos participantes. Contudo, não foram identificadas possíveis causas para um maior número de EA nestes casos.



**Notas:**

- (1) 123 EA em 94 participantes (TBA) e 20 EA em 31 participantes (Placebo).
- (2) Não descrito em detalhes. Apenas EA potencialmente relacionados ao tratamento.
- (3) 25 EA em 18 participantes (TBA) e 8 EA em 15 participantes (Sham). Maioria leve.
- (4) 30 EA em 10 participantes (TBA) e 33 EA em 13 participantes (Placebo). Maioria leve.
- (5) Todos considerados leves.
- (6) Todos considerados leves ou moderados.
- (7) Todos considerados leves ou moderados.
- (8) 208 EA em 29 participantes (TBA) e 200 EA em 27 participantes (Placebo). Não necessariamente ligados ao tratamento.
- (9) Sem EA significativos relatados.
- (10) Maioria dos EA foram leves.

**Figura 42** – Análise de sensibilidade para o desfecho Eventos Adversos – TBA comparado ao Placebo – Comparação 2. A exclusão de três estudos no segundo gráfico reduz a heterogeneidade estatística deste subgrupo.



### 5.3.3 COMPARAÇÃO 3: TBA versus Gessos Seriados

Dos quatro estudos incluídos nesta comparação, três apresentavam os dados numéricos necessários para confecção dos gráficos de floresta (CORRY et al., 1998; FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004). Em contato pessoal, os autores do estudo de ACKMAN et al. (2005) forneceram os dados brutos do estudo para esta revisão.

O estudo de ACKMAN et al. (2005) comparou a aplicação isolada de TBA a dois grupos controle: um grupo com aplicação de Placebo seguido de gessos seriados e um grupo com aplicação de TBA, também seguido de gessos seriados, para tratamento da contratura em equino do tornozelo. De forma a seguir o protocolo desta revisão, que não previa o uso de TBA no grupo controle, foi mantido apenas o grupo Placebo + Gessos nas análises.

Os estudos de FLETT et al. (1999) e CORRY et al. (1998) compararam a aplicação de TBA nos mm. flexores plantares do tornozelo a um protocolo de gessos seriados. O estudo de KAY et al. (2004), por sua vez, comparou a aplicação de TBA combinado aos gessos seriados, a um grupo controle apenas com gessos seriados.

5.3.3.1 Desfechos Primários

Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (PRS)

Apenas os dados do estudo de FLETT et al. (1999) puderam ser incluídos nesta análise. Os autores utilizaram uma modificação da PRS originalmente descrita por KOMAN et al. (1994). Neste estudo também foi utilizada uma outra escala denominada Global Scoring Scale, mas como os resultados foram semelhantes optou-se por utilizar a PRS, também utilizada em outros estudos.

No seguimento de curto prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 0 (IC 95% -1,66 a 1,66; p = 1,0; 18 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também não houve diferenças entre os grupos, com uma DM de 0,65 (IC 95% -1,21 a 2,51; p = 0,49; 18 participantes, 1 estudo). O mesmo foi observado para o seguimento de longo prazo, com uma DM de 0,46 (IC 95% -1,33 a 2,25; p = 0,61; 18 participantes, 1 estudo) (Figura 43). Incluímos esta análise como a medida da avaliação observacional da marcha na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada como moderada (Tabelas 7, 8 e 9).

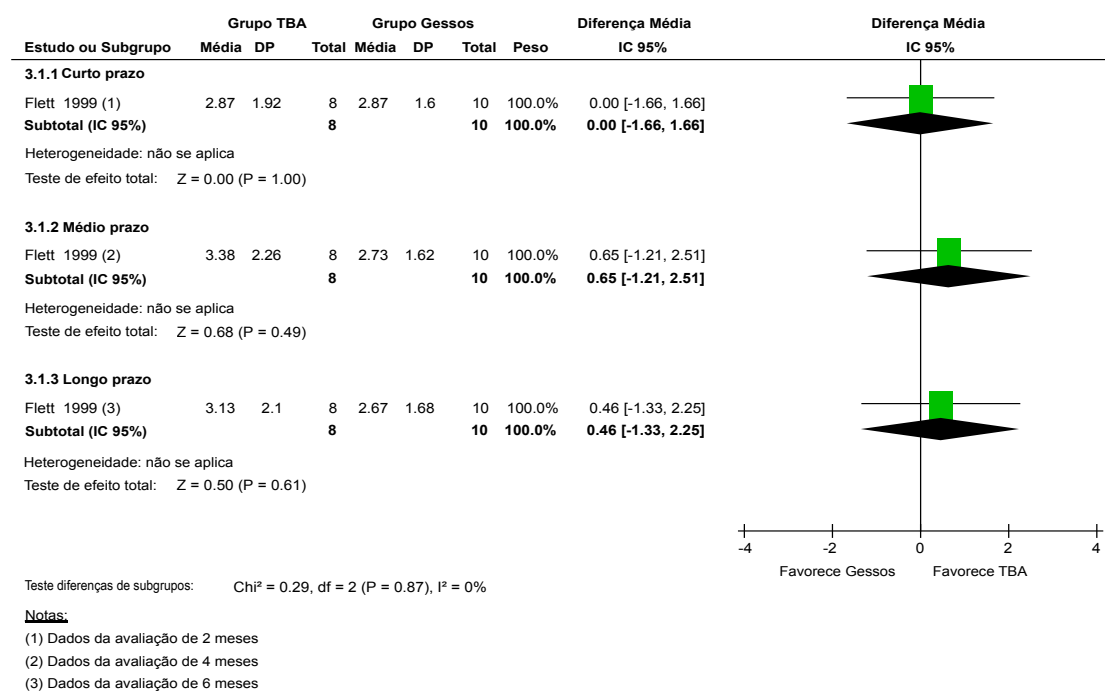


Figura 43 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Physician Rating Scale (PRS) – Comparação 3.

O estudo de CORRY et al. (1998) também realizou a avaliação visual da marcha pela PRS, mas os autores relataram apenas as medianas e os valores mínimos e máximos para cada grupo. A melhora no padrão de marcha foi observada nos dois grupos no curto e médio prazo, mas não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das avaliações (nível de significância não relatado).

### **Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática**

Três estudos relataram desfechos referentes a análise computadorizada da marcha, com parâmetros da cinemática do tornozelo (ACKMAN et al., 2005; CORRY et al., 1998, KAY et al., 2004). Os dados avaliados nesta revisão foram o pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio e no balanço, bem como a dorsiflexão no contato inicial. Os estudos de CORRY et al. (1998) e KAY et al. (2004) consideraram cada membro inferior como uma unidade de análise (n = número total de lados avaliados).

**- Dorsiflexão do Tornozelo no Contato Inicial (Figura 44):** No seguimento de curto prazo, não foi observada diferença significativa entre os grupos, com uma DM de 2,9° (IC 95% -2,9 a 8,7; p = 0,33; 21 avaliações, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, houve diferença significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de 6,59° (IC 95% 1,39 a 11,78; p = 0,01; 47 avaliações, 2 estudos). No seguimento de longo prazo, esta diferença não se manteve, com uma DM de -0,60° (IC 95% -6,37 a 5,17; p = 0,84; 26 participantes, 1 estudo).

**- Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio (Figura 45):** No seguimento de curto prazo, não foi observada diferença entre os grupos, com uma DM de -0,60 (IC 95% -5,78 a 4,58; p = 0,96; 21 avaliações, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também não houve diferença entre os grupos, com uma DM de 3,03 (IC 95% -3,56 a 9,62; p = 0,37; 83 avaliações, 3 estudos), mas foi observada alta heterogeneidade estatística ( $I^2 = 72\%$ ). Em uma análise de sensibilidade, apenas a exclusão do estudo de CORRY et al. (1998), o único isoladamente com resultado significativo em favor do grupo TBA, promoveu redução da medida de heterogeneidade ( $I^2 = 0$ ), mantendo a ausência de diferença entre os grupos. No seguimento de longo prazo, da mesma forma, não notou-se diferença significativa entre os grupos, com uma DM de -2,0° (IC 95% -8,50 a 4,50; p = 0,55; 26 participantes, 1 estudo). Incluímos esta análise como a medida da avaliação computadorizada da marcha nas tabelas de sumário dos

resultados desta comparação. A qualidade da evidência foi considerada baixa para o subgrupo de curto e médio prazo e moderada para o subgrupo de longo prazo (Tabelas 7, 8 e 9).

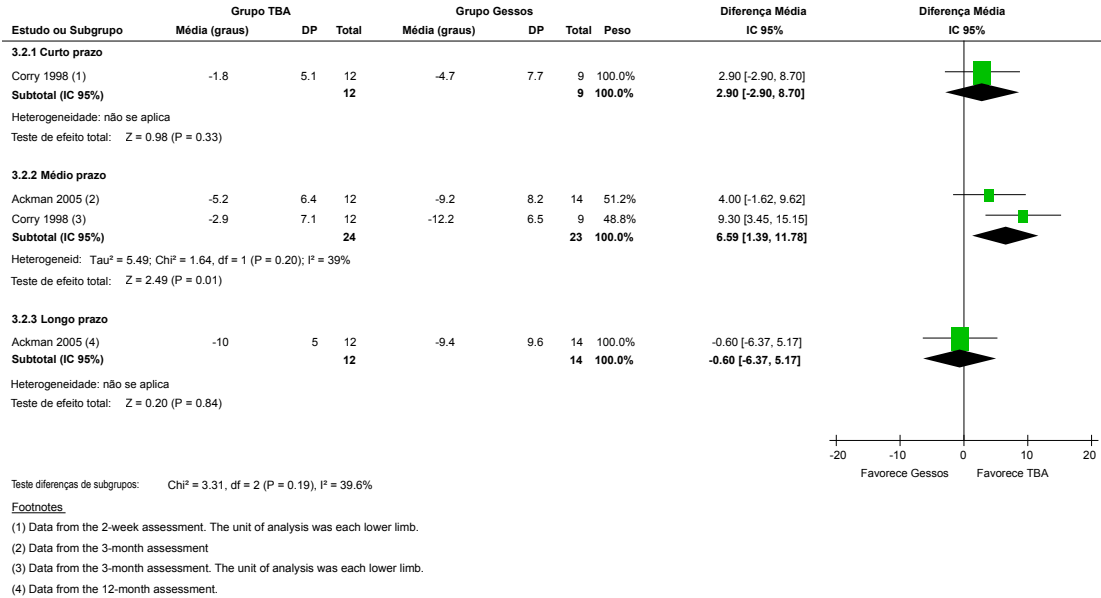


Figura 44 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Dorsiflexão do Tornozelo no Contato Inicial – Comparação 3

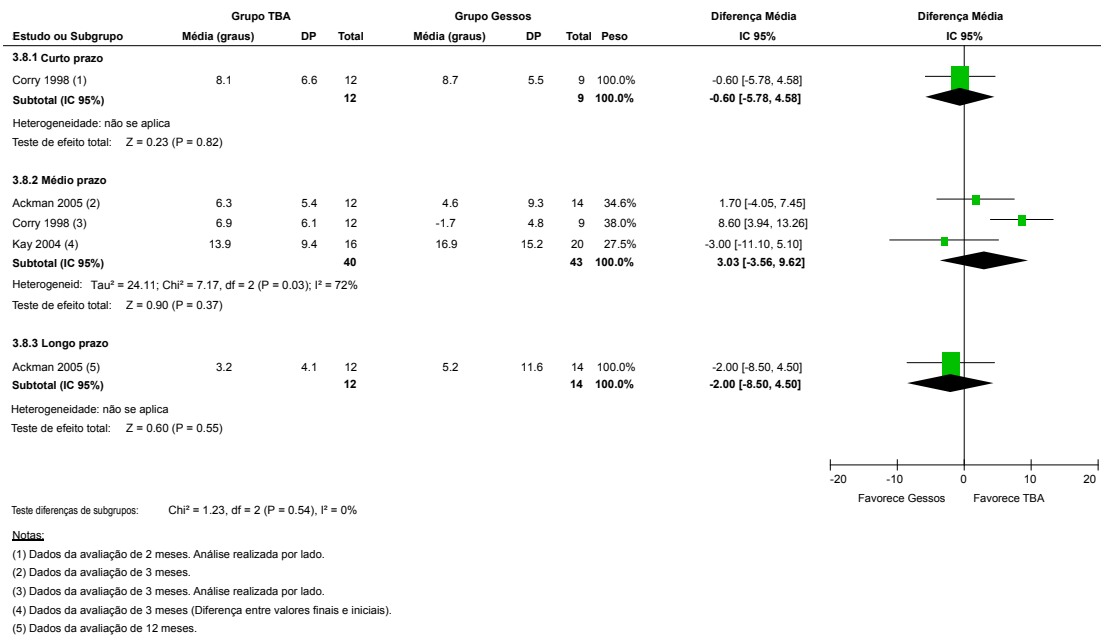
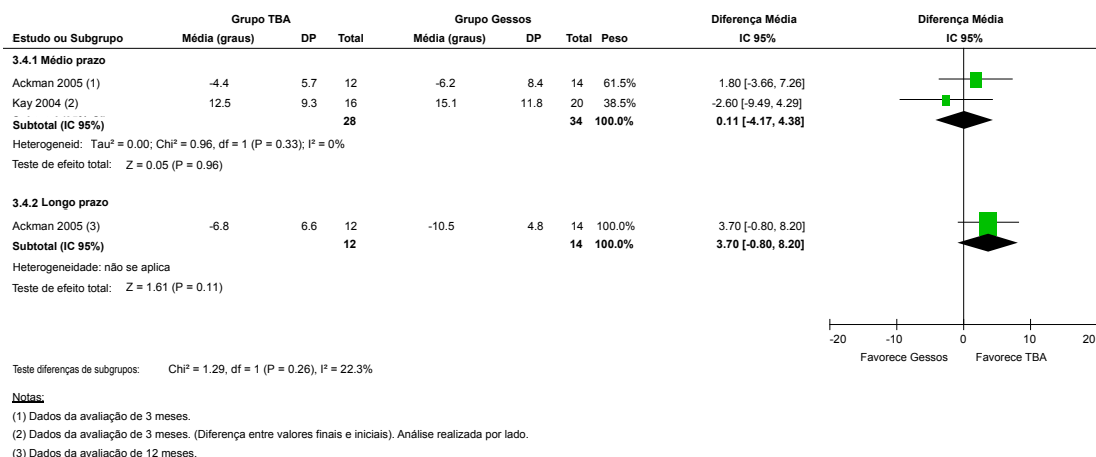


Figura 45 – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio – Comparação 3

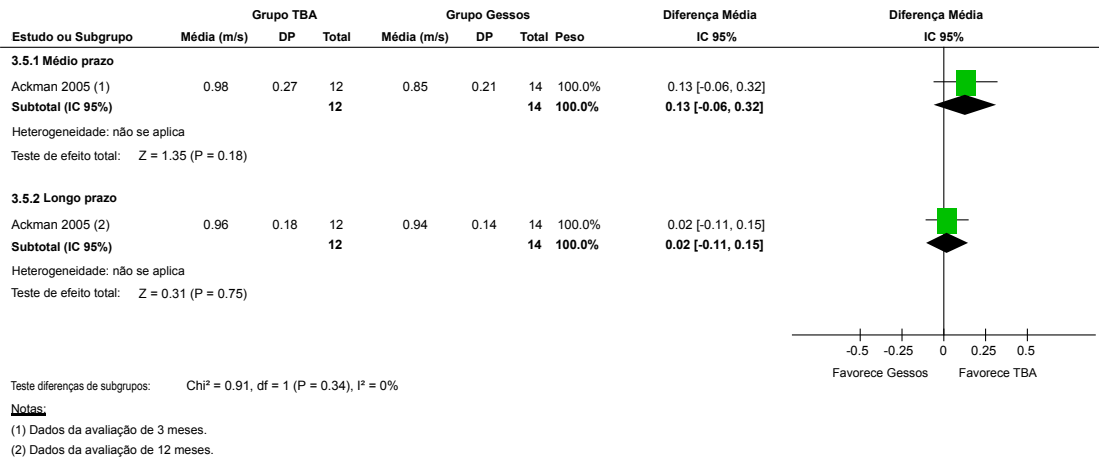
- **Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Balanço (Figura 46):** Nenhum estudo avaliou o seguimento de curto prazo para este desfecho. No seguimento de médio prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 0,11 (IC 95% -4.17 a 4.38; p = 0,96; 64 avaliações, 2 estudos), e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). No seguimento de longo prazo, também não houve diferença significativa entre os grupos, com uma DM de 3,70 (IC 95% -0,8 a 8,2; p = 0,11; 26 participantes, 1 estudo).



**Figura 46** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Balanço – Comparação 3

### Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares

Apenas o estudo de ACKMAN et al. (2005) apresentou os dados numéricos dos parâmetros lineares da marcha. Os dados de curto prazo não foram avaliados. No seguimento de médio prazo não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 0,13 (IC 95% -0,06 a 0,32; p = 0,18; 26 participantes, 1 estudo). No seguimento de longo prazo, também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 0,02 (IC 95% -0,11 a 0,15; p = 0,75; 26 participantes, 1 estudo) (Figura 47).



**Figura 47** – Gráfico de floresta para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros Lineares – Velocidade – Comparação 3

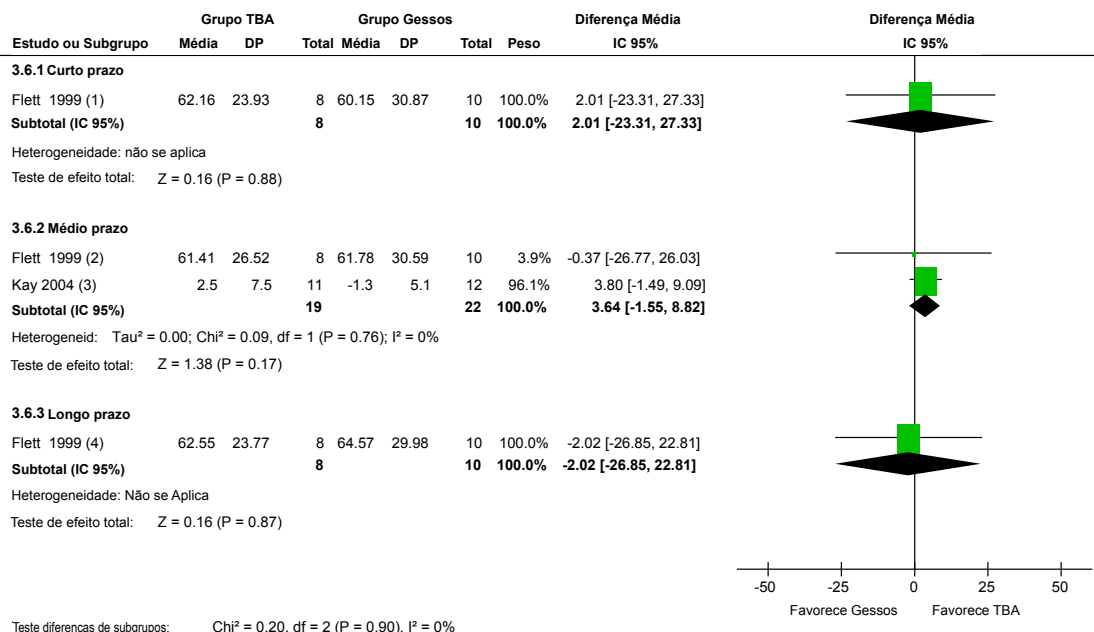
O estudo de CORRY et al. (1998) também avaliou os parâmetros lineares da marcha mas não forneceu os dados para análise. Os autores comentam que o grupo submetido aos gessos seriados apresentou uma tendência a marcha mais lenta do que o grupo TBA (diminuição média de 0,14m/s no grupo gessos seriados e aumento médio de 0,05m/s no grupo TBA). O nível de significância estatística não foi relatado para esta medida.

**Funcionalidade: Medida da Função Motora Grossa (GMFM)**

Dois estudos apresentaram os dados da funcionalidade avaliada pela GMFM, utilizando os escores meta (FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004). O estudo de KAY et al., (2004) relatou este desfecho como a diferença entre a medida final e a inicial (“change from baseline”).

**- Medida da Função Motora Grossa (GMFM) – Escore Meta (Figura 48):**

No seguimento de curto prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de 2,01 (IC 95% -23,31 a 27,33; p = 0,88; 18 participantes, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também não houve diferença entre os grupos, com uma DM de 3,64 (IC 95% -1,55 a 8,82; p = 0,17; 41 participantes, 2 estudos), e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). O mesmo foi observado no subgrupo de longo prazo, com uma DM de -2,02 (IC 95% -26,85 a 22,81; p = 0,90; 18 participantes, 1 estudo). Incluímos esta análise como a medida de funcionalidade nas tabelas de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência foi considerada como moderada para todos os subgrupos (Tabelas 7, 8 e 9).



**Notas:**

- (1) Dados da avaliação de 2 meses
- (2) Dados da avaliação de 4 meses
- (3) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre os valores finais e iniciais)
- (3) Dados da avaliação de 6 meses

**Figura 48** – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Meta – Comparação 3

### 5.3.3.2 Desfechos Secundários

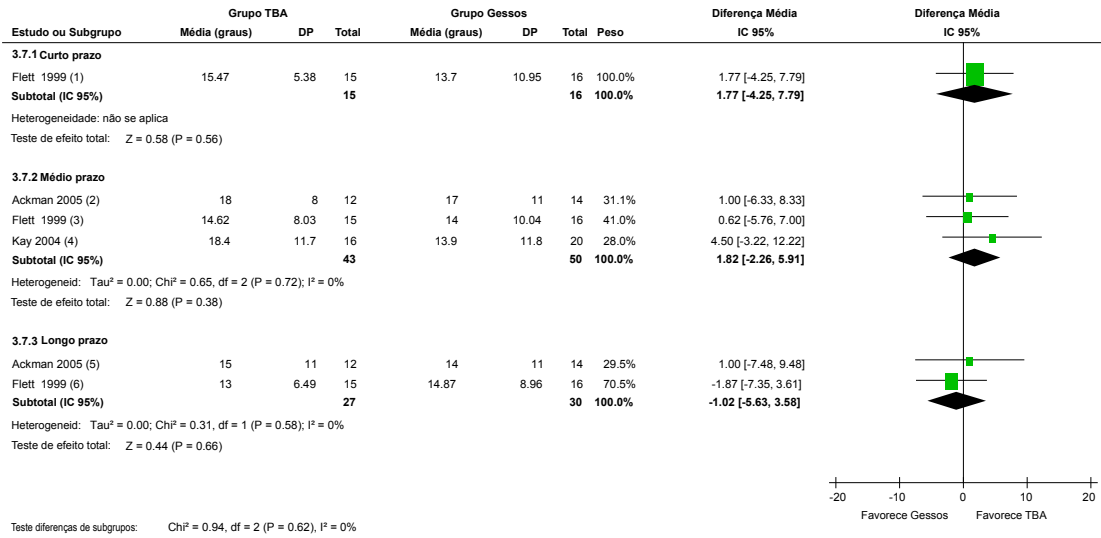
#### Amplitude de movimento (ADM)

Os quatro estudos desta comparação avaliaram a amplitude de movimento do tornozelo, entretanto os dados numéricos somente estavam disponíveis na forma de médias e desvio-padrão em três deles (ACKMAN et al., 2005; FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004). O estudo de KAY et al. (2004) apresentou os dados como a variação entre as medidas finais e as iniciais (“changes from baseline”), e considerou cada lado separadamente como unidade de análise (n = número total de membros avaliados). O estudo de FLETT et al (1999) também relatou cada lado independentemente para este desfecho.

**- Dorsiflexão do Tornozelo (Figura 49):** No seguimento de curto prazo, não houve diferença significativa entre os grupos, com uma DM de 1,77° (IC 95% -4,25 a 7,79; p = 0,56; 31 avaliações, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também não houve diferença estatística entre os grupos, com uma DM de 1,82° (IC 95% -2,26 a 5,91; p = 0,72; 93 avaliações, 3 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). O mesmo foi observado no grupo de longo prazo, com uma DM de -1,02 (IC 95% -5,63 a 3,58; p = 0,66; 57 avaliações, 2 estudos). Incluímos esta análise como a medida de funcionalidade na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência foi considerada como moderada para os subgrupos de curto e longo prazo, e baixa para o subgrupo de médio prazo (**Tabelas 7, 8 e 9**).

O estudo de CORRY et al. (1998) também avaliou a amplitude de movimento para dorsiflexão do tornozelo, mas apresentou os dados como medianas e valores máximo e mínimo. O autor observou aumento significativo na dorsiflexão do tornozelo nos dois grupos após as intervenções, mas não houve diferenças entre os grupos no curto e médio prazo.





**Notas:**  
 (1) Dados da avaliação de 2 meses. Análise realizada por lado.  
 (2) Dados da avaliação de 3 meses.  
 (3) Dados da avaliação de 4 meses. Análise realizada por lado.  
 (4) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre os valores finais e iniciais). Análise realizada por lado.  
 (5) Dados da avaliação de 12 meses.  
 (6) Dados da avaliação de 6 meses. Análise realizada por lado.

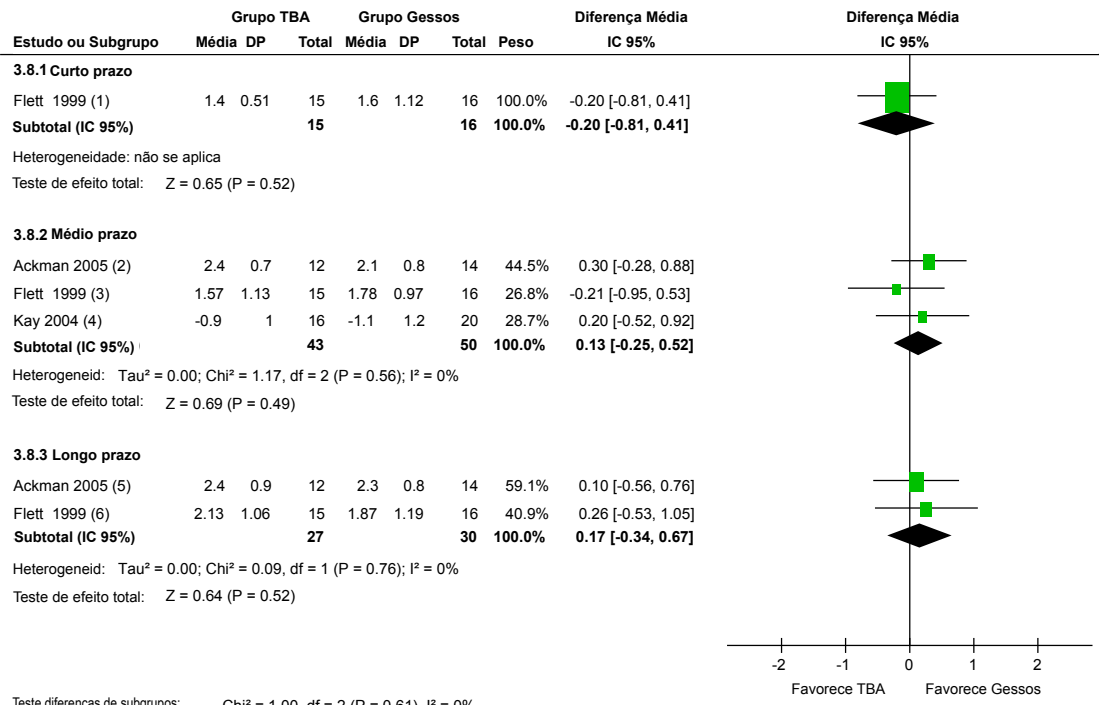
**Figura 49** – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Dorsiflexão do Tornozelo – Comparação 3

**Espasticidade: Escala de Ashworth Modificada**

Os quatro estudos desta comparação avaliaram a espasticidade do tornozelo pela EAM, entretanto os dados numéricos somente estavam disponíveis na forma de médias e desvio-padrão em três deles (ACKMAN et al., 2005; FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004). O estudo de KAY et al. (2004) apresentou os dados como a variação entre as medidas finais e as iniciais (“changes from baseline”). Dois estudos consideraram cada lado separadamente como unidade de análise (n = número total de membros avaliados) (FLETT et al., 1999; KAY et al., 2004).

- **Músculos Flexores Plantares do Tornozelo (Figura 50):** No seguimento de curto prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, com uma DM de -0,20 (IC 95% -0,81 a 0,41; p = 0,52; 31 avaliações, 1 estudo). No seguimento de médio prazo, também não houve diferença entre os grupos, com uma DM de 0,13 (IC 95% -0,25 a 0,52; p = 0,49; 93 avaliações, 4 estudos) e ausência de heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0$ ). O mesmo foi observado no seguimento de longo prazo, com uma DM de 0,17 (IC 95% -0,34 a 0,67; p = 0,52; 57 avaliações, 2 estudos) e heterogeneidade nula ( $I^2 = 0$ ). Incluímos esta análise como a medida de espasticidade na tabela de sumário dos resultados desta comparação. A qualidade da evidência foi considerada moderada para os subgrupos de curto e longo prazo, e média para o subgrupo de médio prazo (**Tabelas 7, 8 e 9**).

O estudo de CORRY et al., (1998) também avaliou a espasticidade dos mm. flexores plantares pela EAM, mas apresentou os dados como medianas e valores máximo e mínimo. Os autores notaram que a recidiva da espasticidade do grupo gessos seriados no final de 12 semanas foi maior que do grupo TBA (p = 0,03).



**Notas:**

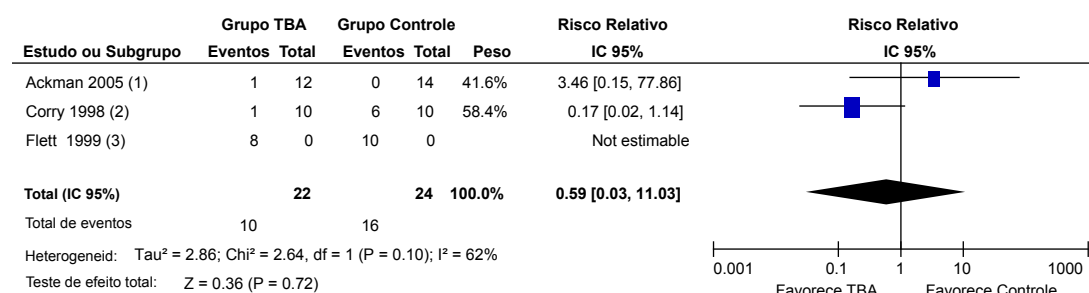
- (1) Dados da avaliação de 2 meses. Análise realizada por lado.
- (2) Dados da avaliação de 3 meses.
- (3) Dados da avaliação de 4 meses. Análise realizada por lado.
- (3) Dados da avaliação de 3 meses (diferença entre os valores finais e iniciais). Análise realizada por lado.
- (4) Dados da avaliação de 12 meses.
- (5) Dados da avaliação de 6 meses. Análise realizada por lado.

**Figura 50** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – Flexores Plantares do Tornozelo – Comparação 3

### Eventos Adversos: TBA comparado a Gessos Seriados

Três estudos relataram a ocorrência ou ausência de eventos adversos (EA) quando a aplicação de TBA foi comparada ao uso de gessos seriados (ACKMAN et al., 2005; CORRY et al., 1998; FLETT et al., 1999).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com relação ao número de EA, com um RR de 0,59 (IC 95% 0,03 a 11,03;  $p = 0,72$ ; 46 participantes, 3 estudos), mas com alta heterogeneidade estatística ( $I^2 = 62\%$ ) (Figura 51). Foi avaliado o impacto da exclusão de algum dos estudos nos resultados, mas nenhum dos dois estudos com eventos positivos avaliados de forma isolada atingem significância estatística (ACKMAN et al., 2005; CORRY et al., 1998), devido ao tamanho da amostra.



#### Notas:

- (1) EA leves
- (2) EA leves
- (3) Nenhum EA relatado

**Figura 51** – Gráfico de floresta para o desfecho Eventos Adversos – Comparação 3.

Com relação ao estudo de ACKMAN et al. (2005), foram considerados nesta avaliação o grupo TBA isolada comparado ao grupo Placebo + Gessos seriados. Os autores relataram um aumento no número de quedas em um participante do grupo TBA.

O estudo de CORRY et al. (1998) observou apenas um EA no grupo TBA (dor no local da infiltração) e seis no grupo Gessos seriados (dor e lesões de pele). Todos foram considerados EA leves.

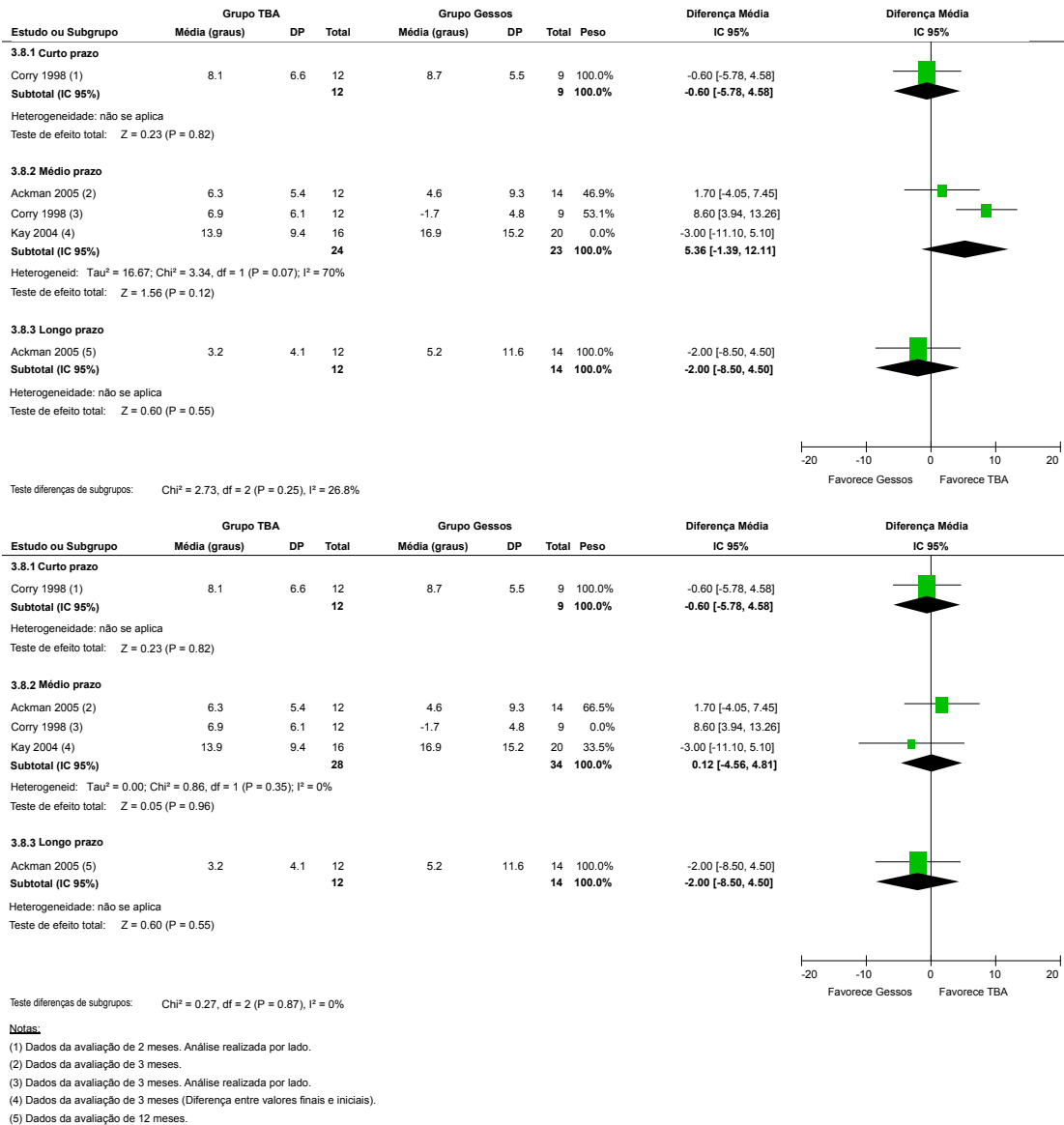
O estudo de FLETT et al. (1999) apenas cita que não houveram EA sistêmicos ou locais relacionados ao tratamento.

### 5.3.3.3 Análises de Sensibilidade

Em todas as metanálises realizadas, foi verificado o efeito da exclusão de estudos com maior número de fontes de viés. Também foram exploradas as razões para a presença de heterogeneidade estatística quando presente. A única análise que foi considerada relevante está detalhada abaixo.

#### **Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática - Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio**

Para o desfecho Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio, foi identificada alta heterogeneidade estatística na metanálise do subgrupo de médio prazo ( $Tau^2 = 24,11$ ;  $Qui^2 = 7,17$ ,  $df = 2$ ;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 72\%$ ) (Figura 45). Inicialmente foi realizada a tentativa de retirar o estudo de KAY et al. (2004) da metanálise, por ser o único a utilizar a medida da variação entre os valores finais e iniciais (“changes from baseline”), não descrever mascaramento dos avaliadores, além de apresentar uma tendência do efeito na direção oposta aos demais. Este estudo também foi o único desta comparação a incluir o uso de gessos seriados nos dois grupos, sendo que o grupo intervenção também recebeu a aplicação de TBA. Entretanto, a heterogeneidade estatística se manteve alta ( $Tau^2 = 16,67$ ;  $Qui^2 = 3,34$ ,  $df = 1$ ;  $p = 0,07$ ;  $I^2 = 70$ ), e o diamante do gráfico em floresta continuou cruzando a linha de não efeito. Ao excluir o estudo de CORRY et al. (1998), que contava com uma amostra pequena mas ainda assim relatou diferenças significativas em favor do grupo TBA, a heterogeneidade estatística se tornou nula ( $Tau^2 = 0,00$ ;  $Qui^2 = 0,86$ ;  $df = 1$ ;  $P = 0,35$ ;  $I^2 = 0$ ), mantendo-se a ausência de diferença entre os grupos observada na metanálise inicial (Figura 52).



**Figura 52** – Análise de sensibilidade para o desfecho Avaliação da Marcha: Parâmetros de Cinemática – Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio – Comparação 3. A exclusão do estudo de KAY et al. (2004) no primeiro gráfico não reduz a heterogeneidade estatística. A exclusão do estudo de CORRY et al. (1998) no segundo gráfico torna a medida de heterogeneidade nula.

#### **5.3.4 COMPARAÇÃO 4: TBA versus Órteses**

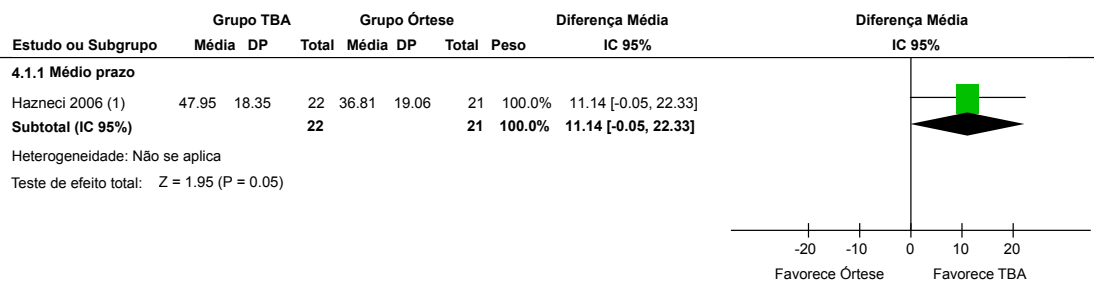
Apenas o estudo de HAZNECI et al. (2006) realizou uma comparação direta do uso da toxina botulínica com uma órtese denominada “Johnstone Pressure Splint”. Segundo o autor, estas órteses são infladas sobre os membros inferiores do paciente, mantendo a extremidade em uma postura antagonista à posição habitualmente assumida devido a espasticidade. O papel das mesmas seria o de estimular receptores proprioceptivos, estabilizando os membros durante exercícios e inibindo reflexos patológicos (HAZNECI et al., 2006). Neste estudo, a TBA foi aplicada nos mm. adutores do quadril e isquiotibiais. Apenas o desfecho primário de funcionalidade e os desfechos secundários da amplitude de movimento e espasticidade do quadril foram relatados neste estudo.



5.3.4.1 Desfechos Primários

**Funcionalidade: Medida da Função Motora Grossa (GMFM)**

O estudo de HAZNECI et al. (2006) apresentou os dados do escore total do GMFM, apenas para o seguimento de médio prazo. Foi observada uma diferença limítrofe, com efeito em direção ao grupo TBA e uma DM de 11,14 (IC 95% -0,05 a 22,33; p = 0,05; 43 participantes, 1 estudo) (Figura 53). A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada como muito baixa (**Tabela 10**).



Notas:

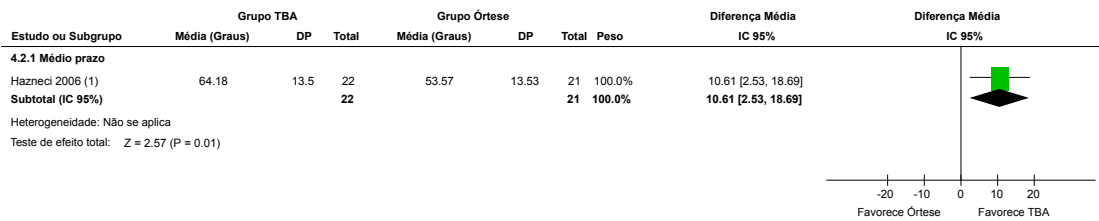
(1) Dados da avaliação de 3 meses.

**Figura 53** – Gráfico de floresta para o desfecho Medida da Função Motora Grossa: Escore Total – Comparação 4

5.3.4.2 Desfechos Secundários

Amplitude de movimento (ADM)

O estudo de HAZNECI et al. (2006) apresentou os dados da amplitude de abdução passiva do quadril, apenas para o seguimento de médio prazo. Foi observada uma diferença significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de 10,61 (IC 95% 2,53 a 18,69; p = 0,01; 33 participantes, 1 estudo) (Figura 54). A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada como muito baixa (Tabela 10).

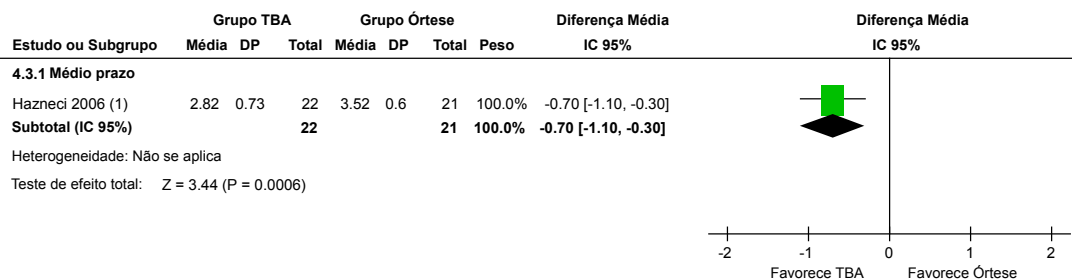


Notas:  
(1) Dados da avaliação de 3 meses.

Figura 54 – Gráfico de floresta para o desfecho Amplitude de Movimento – Abdução do Quadril – Comparação 4.

**Espasticidade: Escala de Ashworth Modificada (EAM)**

O estudo de HAZNECI et al. (2006) avaliou a espasticidade dos abdutores do quadril no seguimento de médio prazo. Foi observada diferença significativa em favor do grupo TBA, com uma DM de -0,70 (IC 95% -1,10 a -0,30; p = 0,0006; 43 participantes, 1 estudo) (Figura 55). A qualidade da evidência para este desfecho foi considerada como muito baixa (Tabela 10).



**Notas:**

(1) Dados da avaliação de 3 meses.

**Figura 55** – Gráfico de floresta para o desfecho Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada) – mm. Adutores do Quadril – Comparação 4

**Eventos Adversos**

O estudo de HAZNECI et al. (2006) não menciona a ocorrência ou ausência de eventos adversos.

### 5.3.5 TABELAS DE SUMÁRIO DOS RESULTADOS

Baseado nas quatro comparações desta revisão, foram elaboradas as tabelas de sumários dos resultados. Cada comparação conta com três tabelas, de acordo com o tempo de seguimento no qual os desfechos foram avaliados, conforme segue:

- *Curto Prazo*: desfechos avaliados entre 2-8 semanas após a intervenção, quando o pico do efeito da TBA é avaliado.
- *Médio Prazo*: desfechos avaliados entre 12-16 semanas após a intervenção, quando o efeito da TBA está se perdendo.
- *Longo Prazo*: desfechos avaliados 24 semanas ou mais após a intervenção, quando o apenas o benefício residual do uso da TBA poderia ser notado.

Os EA foram incluídos nas tabelas do seguimento de curto prazo nas comparações 1, 2 e 3, uma vez que não é possível precisar com exatidão o momento de avaliação dos EA nos estudos.

A comparação 4 conta apenas com uma tabela de sumário dos resultados, uma vez que o único estudo incluído na mesma relatou apenas os desfechos avaliados com 12 semanas de seguimento.

**Tabela 1 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 1 – Subgrupo de Curto Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 1 – SUBGRUPO DE CURTO PRAZO

**TBA comparado a Controle no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral  
**Contexto:** Seguimento de Curto Prazo  
**Intervenção:** TBA nos músculos dos membros inferiores  
**Comparação:** Controle (Tratamento usual de reabilitação e/ou fisioterapia)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Controle	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Análise Visual da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Função</b> <i>avaliado com:</i> GMFM escores meta <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	A média do GMFM foi de <b>59,8</b> pontos	A média do GMFM no grupo de intervenção foi 7 pontos maior (0,81 maior para 13,19 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕⊕□□ BAIXA <sup>1,2</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (escores funcionais mais altos no grupo TBA)
<b>Arco de Movimento (Tornozelo)</b> <i>avaliado com:</i> Goniometria <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo foi de <b>0,3</b> graus	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 12 graus mais alto (9,34 mais alto para 14,66 mais alto)	-	43 (1 ECR)	⊕⊕□□ BAIXA <sup>3,4</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (dorsiflexão passiva do tornozelo maior no grupo TBA)
<b>Satisfação</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Espasticidade (Flexores Plantares)</b> <i>avaliado com:</i> EAM <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	A média da EAM dos flexores plantares foi de <b>1,8</b>	A média da espasticidade dos flexores plantares foi 1,1 menor (1,41 menor para 0,79 menor)	-	43 (1 ECR)	⊕⊕□□ BAIXA <sup>5,6</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (espasticidade dos flexores plantares do tornozelo menor no grupo TBA)
<b>Eventos Adversos</b>	0 por 1.000	Não estimável devido a ausência de eventos no grupo controle	<b>RR 8,68</b> (1,66 para 45,26)	96 (3 ECRs)	⊕⊕□□ BAIXA <sup>7,8</sup>	Eventos adversos referentes a todos os estudos (todos os tempos de seguimento). Efeito em favor do grupo Controle (número de eventos adversos maior no grupo TBA).

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; GMFM: Gross Motor Function Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos um nível pois não houve sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
2. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
3. Reduzimos um nível pois não houve sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
4. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
5. Reduzimos um nível pois não houve sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
6. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
7. Reduzimos um nível pois um dos estudos apresentava diversas fontes potenciais de viés
8. Reduzimos um nível pois a maioria dos desfechos desta comparação não descreveu a ocorrência ou ausência de eventos adversos

**Tabela 2 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 1 – Subgrupo de Médio Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 1 – SUBGRUPO DE MÉDIO PRAZO

**TBA comparado a Controle no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral  
**Contexto:** Seguimento de Médio Prazo  
**Intervenção:** TBA nos músculos dos membros inferiores  
**Comparação:** Controle (Tratamento usual de reabilitação e/ou fisioterapia)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Controle	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Análise Visual da Marcha</b> <i>avaliado com: PRS seguimento: de 12-16 semanas</i>	A média do PRS foi <b>8,93</b> pontos	A média do PRS no grupo de intervenção foi <b>2,8</b> pontos maior (1,55 maior para 4,05 maior)	-	40 (1 ECR)	⊕ □ □ □ MUITO BAIXA <sup>1,2</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (escores da análise visual da marcha mais altos no grupo TBA)
<b>Função</b> <i>avaliado com: GMFM escores total ou meta seguimento: de 12-16 semanas</i>	-	A DMP foi <b>0,51 DP</b> maior (0,92 menor para 1,95 maior)	-	81 (2 ECRs)	⊕ □ □ □ MUITO BAIXA <sup>3,4</sup>	Sem diferença entre os grupos. Alta heterogeneidade estatística.
<b>Arco de Movimento (Tornozelo)</b> <i>avaliado com: Goniometria seguimento: de 12-16 semanas</i>	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo variou de <b>3,1 a 26,1</b> graus	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi <b>6,75</b> graus maior (3,21 maior para 10,29 maior)	-	129 (4 ECRs)	⊕ □ □ □ MUITO BAIXA <sup>5,6</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (amplitude de dorsiflexão do tornozelo maior no grupo TBA). Note que dois estudos relataram este desfecho como a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline"). Alta heterogeneidade estatística.
<b>Satisfação</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Espasticidade (Flexores Plantares)</b> <i>avaliado com: EAM seguimento: de 12-16 semanas</i>	A média da EAM dos flexores plantares foi de <b>1,79</b>	A média da EAM dos flexores plantares no grupo de intervenção foi <b>0,83</b> menor (0,98 menor para 0,67 menor)	-	83 (2 ECRs)	⊕ ⊕ □ □ BAIXA <sup>7</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (espasticidade dos flexores plantares do tornozelo menor no grupo TBA)
<b>Eventos Adversos</b>	-	-	-	-	-	VER QUADRO DE CURTO-PAZO

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; PRS: Physician Rating Scale; DMP: Diferença média padronizada; GMFM: Gross Motor Function Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas
2. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
3. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas nos dois estudos
4. Reduzimos um nível devido à alta heterogeneidade estatística
5. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas
6. Reduzimos um nível devido à alta heterogeneidade estatística
7. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas

**Tabela 3 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 1 – Subgrupo de Longo Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 1 – SUBGRUPO DE LONGO PRAZO

**TBA comparado a Controle no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral  
**Contexto:** Seguimento de Longo Prazo  
**Intervenção:** TBA nos músculos dos membros inferiores  
**Comparação:** Controle (Tratamento usual de reabilitação e/ou fisioterapia)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Controle	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Análise Visual da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Função</b> <i>avaliado com:</i> GMFM escores total ou meta seguimento: de 6-24 meses	-	A DMP foi 0,07 DP menor (0,42 menor para 0,29 maior)	-	119 (3 ECRs)	⊕⊕□□ BAIXA 1	Sem diferença entre os grupos
<b>Arco de Movimento</b> (Tornozelo) <i>avaliado com:</i> Goniometria seguimento: de 6-24 meses	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo variou de 4,8 a 5,98 graus	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 9,01 graus maior (5,43 maior para 12,59 maior)	-	107 (3 ECRs)	⊕□□□ MUITO BAIXA 2,3	Efeito em favor do grupo TBA (amplitude de dorsiflexão do tornozelo maior no grupo TBA). Os dados foram analisados utilizando-se a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline").
<b>Satisfação</b> <i>avaliado com:</i> Escala Visual Analógica Escala de: 0 para 10 seguimento: de 6-24 meses	A média da satisfação foi 6,31 pontos	A média da satisfação no grupo de intervenção foi 1,57 pontos maior (0,76 maior para 2,38 maior)	-	24 (1 ECR)	⊕□□□ MUITO BAIXA 4,5	Efeito em favor do grupo TBA (satisfação maior no grupo TBA)
<b>Espasticidade</b> (Flexores Plantares) <i>avaliado com:</i> EAM seguimento: de 6-24 meses	-	A DMP foi 0,82 DP menor (1,21 menor para 0,42 menor)	-	115 (3 ECRs)	⊕□□□ MUITO BAIXA 6,7	Efeito em favor do grupo TBA (espasticidade dos flexores plantares do tornozelo menor no grupo TBA)
<b>Eventos Adversos</b>	-	-	-	-	-	VER QUADRO DE CURTO-PAZO

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; DMP: Diferença média padronizada; GMFM: Gross Motor Function Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas
2. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas
3. Reduzimos um nível devido à heterogeneidade no perfil dos participantes entre os estudos
4. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas
5. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
6. Reduzimos dois níveis pois diversas fontes de viés foram observadas
7. Reduzimos um nível devido à heterogeneidade no perfil dos participantes entre os estudos

**Tabela 4 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 2 – Subgrupo de Curto Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 2 – SUBGRUPO DE CURTO PRAZO

**TBA comparado a Placebo no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral  
**Contexto:** Seguimento de Curto Prazo  
**Intervenção:** TBA nos músculos dos membros inferiores  
**Comparação:** Placebo ou "Sham"

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> (Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio) <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	A variação média do Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio foi de -3,4 graus	A variação média do Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio foi de 15,9 graus maior (4,87 maior para 26,93 maior)	-	19 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA 1	Efeito em favor do grupo TBA (maior pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio no grupo TBA). Os dados foram analisados utilizando-se a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline")
<b>Análise Visual da Marcha</b> (Melhora) <i>avaliado com:</i> Diversas escalas (PRS, VGA) <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	26 por 100	<b>42 por 100</b> (30 para 61)	<b>RR 1,66</b> (1,16 para 2,37)	211* (4 ECRs)  * Um estudo avaliou este desfecho por lado	⊕⊕⊕□ MODERADA 2	Efeito em favor do grupo TBA (maior índice de melhora da avaliação visual da marcha no grupo TBA).
<b>Funcionalidade</b> <i>avaliado com:</i> Diversas escalas (COPM performance, GMFM escore total) <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	-	DMP 0,08 DP maior (0,58 menor para 0,74 maior)	-	149 (3 ECRs)	⊕⊕⊕□ MODERADA 3	Sem diferença entre os grupos. Alta heterogeneidade estatística.
<b>Arco de Movimento</b> (Tornozelo) <i>avaliado com:</i> Goniometria <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo variou de -0,6 a 1,7 graus	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 1,36 graus maior (2,19 menor para 4,91 maior)	-	98* (2 ECRs)  * Um estudo avaliou este desfecho por lado	⊕⊕⊕□ MODERADA 4	Sem diferença entre os grupos
<b>Satisfação</b> <i>avaliado com:</i> COPM satisfação <i>seguimento:</i> de 2-8 semanas	A média do COPM (escore de satisfação) foi <b>4,4 pontos</b>	A média do COPM (escore de satisfação) no grupo de intervenção foi 1,81 maior (0,25 mais alto para 3,37 mais alto)	-	41 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA 5	Efeito em favor do grupo TBA (satisfação maior no grupo TBA).
<b>Espasticidade - não relatado</b>	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Eventos Adversos</b>	36 por 1.000	<b>410 por 1.000</b> (296 para 566)	<b>RR 1,15</b> (0,83 para 1,59)	663 (10 ECRs)	⊕⊕⊕□ MODERADA 6	Sem diferença entre os grupos. Eventos adversos referentes a todos os estudos (todos os tempos de seguimento). Alta heterogeneidade estatística.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; PRS: Physician Rating Scale; VGA: Videographic Gait Assessment; GMFM: Gross Motor Function Measure; COPM: Canadian Occupational Performance Measure; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado. O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
2. Reduzimos um nível pois um dos estudos apresentou os resultados considerando cada membro como unidade de análise independente
3. Reduzimos um nível devido ao alto grau de heterogeneidade estatística
4. Reduzimos um nível pois um dos estudos apresentou os resultados considerando cada membro como unidade de análise independente
5. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
6. Reduzimos um nível devido ao alto grau de heterogeneidade estatística



**Tabela 5** – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 2 – Subgrupo de Médio Prazo

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 2 – SUBGRUPO DE MÉDIO PRAZO

**TBA comparado a Placebo no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral  
**Contexto:** Seguimento de Médio Prazo  
**Intervenção:** TBA nos músculos dos membros inferiores  
**Comparação:** Placebo ou "Sham"

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Análise Visual da Marcha</b> (Melhora) <i>avaliado com:</i> Diversas escalas (PRS, VGA) <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	24 por 100	<b>45 por 100</b> (31 para 65)	<b>RR 1,90</b> (1,32 para 2,74)	188* (3 ECRs) * Um estudo avaliou este desfecho por lado	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>1</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (Maior índice de melhora da avaliação visual da marcha no grupo TBA).
<b>Funcionalidade</b> <i>avaliado com:</i> Diversas escalas (COPM performance, GMFM escore total) <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	-	DMP 0,15 DP maior (0,15 menor para 0,45 maior)	-	183 (4 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Sem diferença entre os grupos
<b>Arco de Movimento</b> (Tornozelo) <i>avaliado com:</i> Goniometria <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo variou de <b>-2,8 a -0,3</b> graus	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 1,57 graus maior (2,12 menor para 5,25 maior)	-	150 (2 ECRs)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>2</sup>	Sem diferença entre os grupos
<b>Satisfação</b> <i>avaliado com:</i> COPM satisfação <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média do COPM (escore de satisfação) em um dos estudos foi de 3,89 ( <b>Copeland 2014</b> )	A média do COPM (escore de satisfação) no grupo de intervenção foi 0,96 maior (0,04 maior para 1,88 maior)	-	74 (2 ECRs)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>3</sup>	Efeito em favor do grupo TBA (Satisfação maior no grupo TBA). Note que um estudo relatou este desfecho como a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline").
<b>Espasticidade</b> (Flexores Plantares) - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Eventos Adversos</b>	-	-	-	-	-	VER QUADRO DE CURTO PRAZO

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; PRS; Physician Rating Scale; VGA; Videographic Gait Assessment; GMFM: Gross Motor Function Measure; COPM: Canadian Occupational Performance Measure; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos um nível pois um dos estudos apresentou os resultados considerando cada membro como unidade de análise independente
2. Reduzimos um nível pois um dos estudos apresentou os resultados considerando cada membro como unidade de análise independente
3. Reduzimos um nível devido a heterogeneidade significativa dos participantes entre os dois estudos que avaliaram este desfecho

**Tabela 6 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 2 – Subgrupo de Longo Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 2 – SUBGRUPO DE LONGO PRAZO

**TBA comparado a Placebo no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral

**Contexto:** Seguimento de Longo Prazo

**Intervenção:** TBA nos músculos dos membros inferiores

**Comparação:** Placebo ou "Sham"

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Placebo	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Análise Visual da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Funcionalidade</b> avaliado com: Diversas escalas (COPM performance, GMFM escore total) seguimento: de 6-24 meses	-	DMP 0,07 DP menor (0,48 menor para 0,35 maior)	-	91 (2 ECRs)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>1</sup>	Sem diferença entre os grupos
<b>Arco de Movimento</b> (Tornozelo) avaliado com: Goniometria seguimento: de 6-24 meses	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo foi -0,3 graus	A média da variação da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 0,2 graus maior (4,88 menor para 5,28 maior)	-	40 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>2</sup>	Sem diferença entre os grupos. Os dados foram analisados utilizando-se a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline")
<b>Satisfação</b> avaliado com: COPM satisfação seguimento: de 6-24 meses	A média da variação do COPM (escore de satisfação) foi 1,7 pontos	A média da variação do COPM (escore de satisfação) grupo de intervenção foi 0,1 pontos maior (1,27 menor para 1,47 maior)	-	33 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>3</sup>	Sem diferença entre os grupos. Os dados foram analisados utilizando-se a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline")
<b>Espasticidade</b> (Flexores Plantares) avaliado com: EAM seguimento: de 6-24 meses	A média da variação da EAM dos flexores plantares foi de 0,4	A média da variação da EAM dos flexores plantares no grupo de intervenção foi 0,1 maior (0,58 menor para 0,78 maior)	-	42 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>4</sup>	Sem diferença entre os grupos. Os dados foram analisados utilizando-se a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline")
<b>Eventos Adversos</b>	-	-	-	-	-	VER QUADRO DE CURTO PRAZO

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; PRS; Physician Rating Scale; VGA; Videographic Gait Assessment; GMFM: Gross Motor Function Measure; COPM: Canadian Occupational Performance Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos um nível pois um dos estudos incluídos apresentou geração da sequência de randomização e sigilo de alocação incertos
2. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com amostra relativamente pequena
3. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com amostra relativamente pequena
4. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com amostra relativamente pequena

**Tabela 7 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 3 – Subgrupo de Curto Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 3 – SUBGRUPO DE CURTO PRAZO

**TBA comparado a Gessos Seriados no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral  
**Contexto:** Seguimento de Curto Prazo  
**Intervenção:** TBA nos flexores plantares do tornozelo  
**Comparação:** Gessos seriados no tornozelo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Gessos Seriados	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> (Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio) <i>seguimento: de 2-8 semanas</i>	A média do pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio foi 8,7 graus	A média do pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio no grupo de intervenção foi 0,6 graus menor (5,78 menor para 4,58 maior)	-	12 (21 lados) (1 ECR)	⊕⊕□□ BAIXA <sup>1,2</sup>	Sem diferença entre os grupos
<b>Análise Visual da Marcha</b> <i>avaliado com: PRS seguimento: de 2-8 semanas</i>	A média da PRS foi 2,87 pontos	A média da PRS no grupo de intervenção foi 0 pontos (1,66 menor para 1,66 mais alto)	-	18 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>3,4</sup>	Sem diferença entre os grupos
<b>Funcionalidade</b> <i>avaliado com: GMFM escore meta seguimento: de 2-8 semanas</i>	A média do GMFM escore meta foi 60,15 pontos	A média do GMFM escore meta no grupo de intervenção foi 2,01 pontos maior (23,31 menor para 27,33 maior)	-	18 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>5,6</sup>	Sem diferença entre os grupos
<b>Arco de Movimento</b> (Tornozelo) <i>avaliado com: Goniometria seguimento: de 2-8 semanas</i>	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo foi 13,7 degrees	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 1,77 graus maior (4,25 menor para 7,79 maior)	-	18 (31 lados) (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>7,8</sup>	Sem diferença entre os grupos
<b>Satisfação - não relatado</b>	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Espasticidade</b> (Flexores Plantares) <i>avaliado com: EAM seguimento: de 2-8 semanas</i>	A média da EAM foi 1,6	A média da EAM no grupo de intervenção foi 0,2 menor (0,81 menor para 0,41 maior)	-	18 (31 lados) (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>9,10</sup>	Sem diferença entre os grupos
<b>Eventos Adversos</b>	667 por 1.000	<b>393 por 1.000</b> (20 para 1.000)	<b>RR 0,59</b> (0,03 para 11,03)	46 (3 ECRs)	⊕⊕□□ BAIXA <sup>11,12</sup>	Sem diferença entre os grupos. Eventos adversos referentes a todos os estudos (todos os tempos de seguimento). Alta heterogeneidade estatística.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; PRS: Physician Rating Scale; GMFM: Gross Motor Function Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
2. Reduzimos dois níveis pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena e estava disponível apenas para parte dos participantes
3. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
4. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena
5. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
6. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena
7. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
8. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena e utilizando cada lado como unidade de análise independente
9. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
10. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena e utilizando cada lado como unidade de análise independente
11. Reduzimos um nível devido ao alto grau de heterogeneidade estatística
12. Reduzimos um nível devido a amostra relativamente pequena com baixo número de eventos nos dois grupos

**Tabela 8 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 3 – Subgrupo de Médio Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 3 – SUBGRUPO DE MÉDIO PRAZO

**TBA comparado a Gessos Seriados no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral

**Contexto:** Seguimento de Médio Prazo

**Intervenção:** TBA nos flexores plantares do tornozelo

**Comparação:** Gessos seriados no tornozelo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Casts	Risco com BTX-A				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> (Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio) <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média do pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio variou de <b>6,3 a 6,9</b> graus em dois estudos	A média do pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio no grupo de intervenção foi 3,03 degrees maior (3,56 menor para 9,62 maior)	-	61* (3 ECRs)  * Dois estudos avaliaram este desfecho por lado	⊕⊕□□ BAIXA <sup>1,2</sup>	Sem diferença entre os grupos. Note que um estudo relatou este desfecho como a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline"). Alta heterogeneidade estatística.
<b>Análise Visual da Marcha</b> avaliado com: PRS <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média da PRS foi 2,73 pontos	A média do PRS no grupo de intervenção foi 0,65 pontos maior (1,21 menor para 2,51 maior)	-	18 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>3,4</sup>	Sem diferença entre os grupos.
<b>Funcionalidade</b> avaliado com: GMFM escore meta <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média do GMFM escore meta em um estudo foi 61,41 pontos ( <b>Flett 1999</b> )	A média do GMFM escore meta no grupo de intervenção foi 3,64 maior (1,55 menor para 8,82 maior)	-	41 (2 ECRs)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>5</sup>	Sem diferença entre os grupos. Note que um estudo relatou este desfecho como a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline").
<b>Arco de Movimento</b> (Tornozelo) avaliado com: Goniometria <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo em 2 estudos variou de <b>14,62 a 18</b> graus	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 1,82 maior (2,26 menor para 5,91 maior)	-	67* (3 ECRs)  * Dois estudos avaliaram este desfecho por lado	⊕⊕□□ BAIXA <sup>6,7</sup>	Sem diferença entre os grupos. Note que um estudo relatou este desfecho como a variação entre os valores finais e iniciais ("changes from baseline").
<b>Satisfação</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Espasticidade</b> (Flexores Plantares) avaliado com: EAM <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média da EAM variou de <b>1,78 a 2,1</b>	A média da EAM no grupo de intervenção foi 0,13 mais alto (0,25 menor para 0,52 mais alto)	-	67* (3 ECRs)  * Dois estudos avaliaram este desfecho por lado	⊕⊕□□ BAIXA <sup>8,9</sup>	Sem diferença entre os grupos.
<b>Eventos Adversos</b>	-	-	-	-	-	VER SUBGRUPO DE CURTO PRAZO

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; PRS: Physician Rating Scale; GMFM: Gross Motor Function Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos um nível pois um dos estudos não realizou o mascaramento dos avaliadores and two avaliaram cada membro como unidade de análise independente
2. Reduzimos um nível devido ao alto grau de heterogeneidade estatística
3. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
4. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena
5. Reduzimos um nível pois um dos estudos não realizou o mascaramento dos avaliadores
6. Reduzimos um nível pois um dos estudos não realizou o mascaramento dos avaliadores
7. Reduzimos um nível pois dois estudos avaliaram cada membro como unidade de análise independente
8. Reduzimos um nível pois um dos estudos não realizou o mascaramento dos avaliadores
9. Reduzimos um nível pois dois estudos avaliaram cada membro como unidade de análise independente

**Tabela 9 – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 3 – Subgrupo de Longo Prazo**

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 3 – SUBGRUPO DE LONGO PRAZO

**TBA comparado a Gessos Seriados no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral  
**Contexto:** Seguimento de Longo Prazo  
**Intervenção:** TBA nos flexores plantares do tornozelo  
**Comparação:** Gessos seriados no tornozelo

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Casts	Risco com BTX-A				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> (Pico de Dorsiflexão do Tornozelo no Apoio) <i>seguimento:</i> de 6-24 meses	A média do pico de dorsiflexão no apoio foi 5,2 graus	A média do pico de dorsiflexão no apoio foi 2 graus menor (8,5 menor para 4,5 maior)	-	26 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>1,2</sup>	Sem diferença entre os grupos.
<b>Análise Visual da Marcha</b> avaliado com: PRS <i>seguimento:</i> de 6-24 meses	A média da PRS foi 2,67 pontos	A média da PRS no grupo de intervenção foi 0,46 graus maior (1,33 menor para 2,25 maior)	-	18 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>3,4</sup>	Sem diferença entre os grupos.
<b>Funcionalidade</b> avaliado com: GMFM escore meta <i>seguimento:</i> de 6-24 meses	A média do GMFM escore meta foi de 64,57 pontos	A média do GMFM escore meta no grupo de intervenção foi 2,02 pontos menor (26,85 menor para 22,81 maior)	-	18 (1 ECR)	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>5,6</sup>	Sem diferença entre os grupos.
<b>Arco de Movimento</b> (Tornozelo) avaliado com: Goniometria <i>seguimento:</i> de 6-24 meses	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo variou de 14 a 14,87 graus	A média da dorsiflexão passiva do tornozelo no grupo de intervenção foi 1,02 graus menor (5,63 menor para 3,58 maior)	-	44* (2 ECRs)  * Dois estudos avaliaram este desfecho por lado	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>7</sup>	Sem diferença entre os grupos.
<b>Satisfação</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Espasticidade</b> (Flexores Plantares) avaliado com: EAM <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média da EAM variou de 1,87 a 2,3	A média da EAM no grupo de intervenção foi 0,17 maior (0,34 menor para 0,67 maior)	-	44* (2 ECRs)  * Dois estudos avaliaram este desfecho por lado	⊕⊕⊕□ MODERADA <sup>8</sup>	Sem diferença entre os grupos.
<b>Eventos Adversos</b>	-	-	-	-	-	VER SUBGRUPO DE CURTO PRAZO

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; PRS; Physician Rating Scale; GMFM: Gross Motor Function Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
2. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena
3. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
4. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena
5. Não reduzimos nenhum nível pois o estudo descreveu sigilo de alocação e mascaramento dos avaliadores
6. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado apenas por um estudo com amostra pequena
7. Reduzimos um nível pois um dos estudos avaliou cada membro como unidade de análise independente
8. Reduzimos um nível pois um dos estudos avaliou cada membro como unidade de análise independente

**Tabela 10** – Tabela de Sumário dos Resultados – Comparação 4 – Subgrupo único de Médio Prazo

Sumário de Resultados: COMPARAÇÃO 4 – SUBGRUPO DE MÉDIO PRAZO

**TBA comparado a Órteses no tratamento da espasticidade dos membros inferiores em crianças com paralisia cerebral**

**Pacientes ou população:** Crianças com Paralisia Cerebral

**Contexto:** Seguimento de Médio Prazo

**Intervenção:** TBA nos adutores e isquiotibiais

**Comparação:** Órteses tipo "Johnstone Pressure Splints"

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com Órtese	Risco com TBA				
<b>Análise Computadorizada da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Análise Visual da Marcha</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Funcionalidade</b> <i>avaliado com:</i> GMFM escore total <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média do GMFM escore total foi <b>36,81</b> pontos	A média do GMFM escore total no grupo de intervenção foi 11,14 pontos maior (0,05 menor para 22,33 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕ □ □ □ MUITO BAIXA 1.2	Sem diferença entre os grupos.
<b>Arco de Movimento (Quadril)</b> <i>avaliado com:</i> Goniometria <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média da abdução passiva do quadril foi <b>53,17</b> degrees	A média da abdução passiva do quadril no grupo de intervenção foi 10,61 graus (2,53 maior para 18,69 maior)	-	43 (1 ECR)	⊕ □ □ □ MUITO BAIXA 3.4	Efeito em favor do grupo TBA (abdução passiva do quadril maior no grupo TBA)
<b>Satisfação</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo
<b>Espasticidade (Abdutores do Quadril)</b> <i>avaliado com:</i> EAM <i>seguimento:</i> de 12-16 semanas	A média da EAM foi <b>3,52</b>	A média da EAM no grupo de intervenção foi 0,7 menor (1,1 menor para 0,3 menor)	-	43 (1 ECR)	⊕ □ □ □ MUITO BAIXA 5.6	Efeito em favor do grupo TBA (abdução passiva do quadril maior no grupo TBA)
<b>Eventos Adversos</b> - não relatado	-	-	-	-	-	Não relatado por nenhum estudo

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança; GMFM: Gross Motor Function Measure; EAM: Escala de Ashworth Modificada; RR: Risco relativo

**O níveis de qualidade do grupo de trabalho do GRADE**

**Qualidade Alta:** Existe muita confiança que o efeito real encontra-se próximo ao efeito estimado

**Qualidade Moderada:** Existe moderada confiança no efeito estimado: O efeito real está provavelmente próximo ao efeito estimado, mas há possibilidade que seja substancialmente diferente

**Qualidade Baixa:** A confiança no efeito estimado é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito

**Qualidade Muito Baixa:** Existe muito pouca confiança no efeito estimado: O efeito real é provavelmente substancialmente diferente do efeito estimado

1. Reduzimos dois níveis devido a diversas fontes potenciais de viés
2. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
3. Reduzimos dois níveis devido a diversas fontes potenciais de viés
4. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno
5. Reduzimos dois níveis devido a diversas fontes potenciais de viés
6. Reduzimos um nível pois este desfecho foi relatado por um estudo único com tamanho de amostra relativamente pequeno

## **6. DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

A evidência desta tese está fundamentada na metodologia da Colaboração Cochrane, instituição internacional que produz e divulga revisões sistemáticas de qualidade reconhecida devido a seu rigor metodológico e editorial. O protocolo desta revisão havia sido publicado previamente por ADE-HALL, MOORE (2000), mas teve alguns aspectos atualizados a fim de contemplar as melhores práticas atuais, de acordo com o “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” (HIGGINS, GREEN, 2011). O grupo editorial da Colaboração Cochrane denominado “Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group”, com base na Irlanda, foi responsável por nos assistir em todas as etapas da condução deste estudo.

### 6.1 SUMÁRIO DOS RESULTADOS PRINCIPAIS

#### 6.1.1 Aspectos Gerais

Esta revisão incluiu 26 estudos avaliando um total de 1090 pacientes com paralisia cerebral submetidos ao tratamento da espasticidade de grupos musculares dos membros inferiores com TBA. A grande maioria dos estudos envolveu a aplicação de TBA nos músculos flexores plantares do tornozelo, seja de forma isolada ou associado a outros grupos musculares. O regime de aplicação, dosagem utilizada, método de localização, tempo de seguimento e tratamentos adjuvantes variou de forma significativa entre os estudos. Individualmente, estes estudos foram em sua maior parte pequenos e também apresentaram uma grande variabilidade no perfil dos participantes, o que reflete a natureza heterogênea da condição clínica em questão. Desta forma, e para facilitar a análise dos resultados, quatro grupos de comparação foram estabelecidos de acordo com a intervenção controle. Dentro de cada análise, os desfechos foram avaliados baseado no tempo de seguimento relatado em cada estudo, levando-se em consideração as características farmacocinéticas e mecanismo de ação da TBA.



### 6.1.2 Comparação 1: TBA versus Controle

Onze estudos foram incluídos nesta comparação, mas apenas os dados de sete deles puderam ser utilizados na avaliação quantitativa dos desfechos primários e secundários realizada. Foram selecionados para esta comparação estudos que utilizassem como controle pacientes com PC submetidos ao tratamento usual de reabilitação ou algum protocolo específico de fisioterapia. Devido à natureza da intervenção, o mascaramento de participantes e pacientes envolvidos no estudo não era possível, embora fosse desejável um processo de alocação central e sigilosa, bem como o mascaramento dos avaliadores.

Apenas três estudos apresentaram os dados referentes à avaliação do padrão de marcha nesta comparação. A TBA foi mais efetiva que o controle na melhora da marcha no médio prazo em uma avaliação visual pela PRS ( $p < 0,0001$ ; 40 participantes, um estudo). Na avaliação de parâmetros lineares, observaram-se apenas evidências de maior efetividade da TBA no desfecho velocidade no seguimento de médio prazo ( $p = 0,01$ ; 43 participantes, um estudo). No seguimento de curto e longo prazo, não houve diferença na velocidade ( $p = 0,12$  e  $p = 0,75$ , respectivamente) e comprimento do passo ( $p = 0,67$ , apenas longo prazo) entre os grupos. Não estavam disponíveis dados referentes à cinemática da marcha, que também poderia dar informações objetivas e mais relevantes para a avaliação deste desfecho.

Com relação aos desfechos de funcionalidade, os dados de quatro estudos estavam disponíveis. Em uma metanálise combinando todos os escores utilizados, notou-se uma diferença significativa em favor do grupo TBA apenas no seguimento de curto prazo ( $p = 0,04$ ; 43 participantes, um estudo), mas não no de médio ( $p = 0,49$ ; 81 participantes, dois estudos) e longo prazo ( $p = 0,72$ ; 119 participantes, três estudos). No subgrupo de médio prazo, a análise apresentou alto grau de heterogeneidade estatística, o que pareceu estar relacionado a um dos estudos que utilizou um escore diferente dos demais (escore meta do GMFM). Este escore avalia aspectos da função motora apenas em áreas consideradas como um objetivo específico para o paciente, o que poderia explicar resultados mais favoráveis obtidos por este estudo no curto e médio prazo.

A amplitude de movimento articular foi avaliada por cinco estudos. Na articulação do tornozelo, foi observado que a TBA foi mais efetiva que o controle no aumento da dorsiflexão passiva nos seguimentos de curto ( $p < 0,000001$ ; 43 participantes, um estudo), médio ( $p = 0,0002$ ; 129 participantes, quatro estudos) e longo prazo ( $p < 0,000001$ ; 107 participantes, três estudos). A análise do subgrupo de médio prazo apresentou alta heterogeneidade estatística, o que pareceu estar relacionado a um estudo que utilizou uma dose menor de TBA e não encontrou diferenças entre os grupos. Na articulação do joelho, apenas os dados de longo prazo estavam disponíveis e mostraram maior efetividade da TBA no aumento do ângulo poplíteo ( $p = 0,0007$ ; 15 participantes, um estudo), embora tenha contado com uma amostra bastante reduzida

Apenas um estudo avaliou medidas de satisfação por meio de uma escala visual analógica, e observou uma diferença em favor do grupo TBA no seguimento de longo prazo ( $p = 0,0002$ ; 24 participantes, um estudo).

Com relação às medidas de espasticidade, relatadas por cinco estudos, a TBA foi mais efetiva que o controle no tratamento dos mm. flexores plantares do tornozelo nos seguimentos de curto ( $p < 0,000001$ ; 43 participantes, um estudo), médio ( $p < 0,00001$ ; 83 participantes, dois estudos) e longo prazo ( $p < 0,00001$ ; 115 participantes, três estudos). O mesmo foi observado para os mm. flexores de joelho ( $p = 0,03$ ; 15 participantes, um estudo) e para os mm. adutores de quadril (IC 95% -2,18 a -0,83;  $p < 0,0001$ ; 46 participantes, dois estudos). Entretanto, para os mm. flexores plantares e flexores de joelho no longo prazo, a diferença média foi inferior a 1 ponto da EAM. Esta diferença não pode ser considerada clinicamente relevante, uma vez que esta é uma escala ordinal (embora seja tratada como variável contínua na maioria dos estudos).

Por fim, os eventos adversos foram citados apenas por três dos estudos desta comparação. Foi observada uma incidência maior de EA no grupo TBA nesta análise ( $p=0,01$ ; 96 participantes, três estudos). Entretanto, o cálculo do risco estimado do grupo TBA fica prejudicado, uma vez que não foram observados eventos no grupo controle. Como o grupo controle neste caso não havia sido submetido a uma intervenção específica em nenhum destes estudos, também seria esperado que eventuais intercorrências clínicas não fossem monitoradas e, por isso, não relatadas.

### 6.1.3 Comparação 2: TBA versus Placebo

Dez estudos foram incluídos nesta comparação, mas apenas os dados de nove deles puderam ser utilizados na avaliação quantitativa dos desfechos primários e secundários (excetuando-se os eventos adversos que estavam disponíveis para todos os estudos desta comparação). Todos os estudos utilizaram como comparação a infiltração de placebo ou uma infiltração simulada (“sham”) nos grupos musculares alvo.

A avaliação visual da marcha foi realizada em quatro estudos, que observaram um maior índice de melhora após o tratamento no grupo TBA, tanto no curto prazo ( $p = 0,006$ ; 261 avaliações, quatro estudos) quanto no médio prazo ( $p = 0,0006$ ; 248 avaliações, três estudos). Neste desfecho, um dos estudos utilizou cada lado como unidade separada de análise, o que não corresponde à melhor prática dentro de pesquisas clínicas, uma vez que um membro não pode ser considerado unidade completamente independente do outro. Isso se torna ainda mais verdadeiro em doenças com acometimento global, como a paralisia cerebral. Entretanto, parâmetros objetivos de cinemática também estavam disponíveis para este desfecho e corroboram os achados mencionados anteriormente. Foram observados resultados mais favoráveis no grupo TBA, no seguimento de curto prazo, para as medidas do pico de dorsiflexão do tornozelo no apoio ( $p = 0,005$ ; 19 participantes, um estudo) e no balanço ( $p = 0,001$ ; 19 participantes, um estudo).

Com relação às medidas de funcionalidade, os dados de seis estudos foram extraídos, sendo realizada uma avaliação global de todos os escores. Não houve diferenças significativas entre os grupos nos seguimentos de curto ( $p = 0,81$ ; 149 participantes, três estudos), médio ( $p = 0,32$ ; 183 participantes, quatro estudos), e longo prazo ( $p = 0,76$ ; 92 participantes, três estudos). Entretanto, o subgrupo de curto prazo apresentou alta heterogeneidade estatística, o que pareceu estar relacionado a um estudo que apresentava direção do efeito oposta aos demais. Este estudo era o único a utilizar o escore de performance do COPM nesta análise e a envolver pacientes mais gravemente acometidos. O COPM é uma medida individualizada, na qual são estabelecidos objetivos específicos para cada paciente, e pode ser mais adequada para indivíduos com função motora mais comprometida (LAW et al., 1990).

Na avaliação da amplitude de movimento articular, foram obtidos os dados de três estudos. Com relação à dorsiflexão do tornozelo, não foram observadas diferenças entre os grupos no seguimento de curto ( $p=0,45$ ; 136 avaliações, dois estudos), médio ( $p = 0,40$ ; 150 avaliações, dois estudos) e longo prazo ( $p = 0,94$ ; 40 participantes, um estudo). Um dos estudos incluídos nesta análise relatou cada lado como unidade de análise independente. Nos demais segmentos avaliados, apenas os dados de longo prazo estavam disponíveis, não tendo sido observadas diferenças entre os grupos para a extensão do joelho ( $p = 0,16$ ; 19 participantes, um estudo) e abdução do quadril ( $p = 0,34$ ; 11 participantes, um estudo). Entretanto, a amostra muito pequena reduz a confiabilidade destes resultados.

A satisfação foi mensurada de forma mais objetiva por dois estudos, utilizando-se um método validada (COPM score de satisfação). Os resultados favoreceram o grupo TBA no seguimento de curto prazo ( $p = 0,02$ ; 41 participantes, um estudo) e médio prazo ( $p = 0,04$ ; 74 participantes, dois estudos), mas não no de longo prazo ( $p = 0,89$ ; 33 participantes, um estudo). A percepção dos cuidadores com relação ao estado de saúde da criança com PC foi avaliada por um estudo pelo questionário CPCHILD, mas não foram encontradas diferenças entre os grupos nos seguimento de curto ( $p = 0,75$ ; 41 participantes, um estudo) e médio prazo ( $p = 0,19$ ; 41 participantes, um estudo). A percepção subjetiva de melhora também foi relatada em outros três estudos e analisada como variável dicotômica. O número de cuidadores satisfeitos com os resultados do tratamento não foi significativamente diferente entre os grupos no curto prazo ( $p = 0,49$ ; 64 participantes, dois estudos) e médio prazo (IC 95% 0,94 a 1,83;  $p = 0,11$ ; 111 participantes, dois estudos). Nenhum estudo avaliou esta medida no longo prazo.

Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida após o tratamento com TBA, mas não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no seguimento de curto prazo ( $p = 0,63$ ; 41 participantes, um estudo) e médio prazo ( $p = 0,24$ ; 41 participantes, um estudo).

Os dados referentes à espasticidade foram relatados apenas por um estudo, para o seguimento de longo prazo, após múltiplos ciclos de aplicação de TBA. Não houve diferença significativa entre os grupos na EAM dos mm. flexores plantares do tornozelo ( $p = 0,77$ ; 42 participantes, um estudo), dos mm. flexores do joelho ( $p =$

0,06; 10 participantes, um estudo) e dos mm. adutores do quadril ( $p = 0,83$ ; 13 participantes, um estudo). Entretanto, a amostra nestas análises foi muito pequena, o que também reduz a confiabilidade destes resultados, particularmente para os flexores do joelho e adutores do quadril.

Todos os estudos nesta comparação relataram a ocorrência ou ausência de eventos adversos (EA). Incluímos em nossa análise o total de eventos relatados, independente da gravidade. Não foram observadas diferenças significativas no número de EA entre os grupos em uma metanálise incluindo todos os estudos desta comparação ( $p < 0,0001$ ; 663 participantes; dez estudos). Entretanto, esta análise apresentou alta heterogeneidade estatística, o que pareceu estar relacionado a três estudos com um número desproporcional de eventos positivos no grupo TBA. As causas para o maior número de EA nestes estudos não puderam ser determinadas.

#### **6.1.4 Comparação 3: TBA versus Gessos seriados**

Quatro estudos foram incluídos nesta comparação, sendo que todos forneceram dados aproveitáveis nas análises. Todos os estudos compararam a aplicação de TBA nos mm. flexores plantares do tornozelo ao uso de gessos seriados. Um dos estudos utilizou gessos seriados também no grupo intervenção, mas o mesmo foi incluído nesta comparação pois, em última instância, a aplicação de TBA é o fator variável entre os grupos e representa o que pretende-se avaliar.

Os dados da avaliação visual da marcha de um estudo foram utilizados nas análises, não tendo sido observadas diferenças significativas entre os grupos no seguimento de curto ( $p = 1,0$ ; 18 participantes, um estudo), médio ( $p = 0,49$ ; 18 participantes, um estudo) e longo prazo ( $p = 0,61$ ; 18 participantes, um estudo). Os parâmetros de cinemática foram relatados por três estudos adicionais. A dorsiflexão do tornozelo no contato inicial foi a única variável analisada com resultado significativo em favor do grupo TBA, mas apenas no seguimento de médio prazo ( $p = 0,01$ ; 47 avaliações, dois estudos). Não houve diferença entre os grupos na avaliação dos picos de dorsiflexão do tornozelo no apoio e no balanço, em nenhum tempo de seguimento. Entretanto, no subgrupo de médio prazo, notou-se alta heterogeneidade estatística na avaliação do pico de dorsiflexão no apoio, o que pareceu estar relacionado a um único estudo que apresentava resultados significativos em favor do

grupo TBA. Ressalta-se que nestas análises, dois estudos relataram cada lado como unidade de análise independente. Os parâmetros lineares também foram avaliados por um estudo, mas não foram observadas diferenças entre os grupos no seguimento de médio ( $p = 0,18$ ; 26 participantes, um estudo) e longo prazo ( $p = 0,75$ ; 26 participantes, um estudo).

Com relação aos desfechos de funcionalidade, nesta comparação avaliados apenas pelos escores meta do GMFM, não houve diferenças entre os grupos no seguimento de curto ( $p = 0,88$ ; 18 participantes, um estudo), médio ( $p = 0,17$ ; 41 participantes, dois estudos) e longo prazo ( $p = 0,90$ ; 18 participantes, um estudo).

A amplitude de movimento articular do tornozelo foi avaliada por todos os estudos desta comparação, mas apenas três deles forneceram os dados necessários para a análise quantitativa. Houve ausência de diferença entre os grupos no seguimento de curto ( $p = 0,56$ ; 31 avaliações, um estudo), médio ( $p = 0,72$ ; 93 avaliações, três estudos) e longo prazo ( $p = 0,66$ ; 57 avaliações, dois estudos). Novamente, parte dos estudos relataram cada membro inferior como unidade de análise separada.

A espasticidade do tornozelo também foi avaliada por todos os estudos desta comparação, mas os dados numéricos estavam disponíveis apenas para três deles. Não foi observada diferença na espasticidade mensurada pela EAM no seguimento de curto ( $p = 0,52$ ; 31 avaliações, um estudo), médio ( $p = 0,49$ ; 93 avaliações, quatro estudos) e longo prazo ( $p = 0,52$ ; 57 avaliações, dois estudos).

O número de eventos adversos (EA) na metanálise de três estudos não foi diferente entre os grupos ( $p = 0,72$ ; 46 participantes, três estudos). Esta análise apresentou alta heterogeneidade estatística, uma vez que os dois estudos que relataram ao menos um EA apresentaram resultados díspares. Um deles apresentou um maior número de EA no grupo TBA e o outro no grupo de gessos seriados. Entretanto, a amostra pequena e baixo número de eventos positivos dificultam a interpretação destes dados.

Nenhum estudo nesta comparação avaliou objetiva ou subjetivamente a satisfação dos cuidadores após as intervenções.

### 6.1.5 Comparação 4: TBA versus Órteses

Apenas um estudo realizou uma comparação direta do uso da toxina botulínica com uma órtese, no caso a “Johnstone Pressure Splint”. Este tipo de órtese é pouco utilizada na prática clínica atual, sendo esta comparação pouco relevante em nossa opinião. Apenas as medidas de funcionalidade, amplitude de movimento do quadril e espasticidade dos mm. adutores do quadril estavam disponíveis para este desfecho, no seguimento de médio prazo.

A funcionalidade foi analisada pelo escore total do GMFM, havendo uma diferença limítrofe em favor do grupo TBA no médio prazo ( $p = 0,05$ ; 43 participantes, um estudo).

A amplitude de movimento para abdução do quadril apresentou diferença significativa em favor do grupo TBA no médio prazo ( $p = 0,01$ ; 33 participantes, um estudo). Da mesma forma, a espasticidade dos mm. adutores do quadril foi significativamente menor no grupo TBA ( $p = 0,0006$ ; 43 participantes, um estudo)

Este estudo não relatou a ocorrência ou ausência de eventos adversos.

## 6.2 INTEGRALIDADE E APLICABILIDADE DA EVIDÊNCIA

Foram incluídos nesta revisão apenas ECCR, considerados os estudos primários de maior nível de evidência dentro dos estudos de intervenção. A estratégia de busca foi desenvolvida com o preceito de alta sensibilidade, tendo a intenção de maximizar o número de resultados obtidos e localizar todos os estudos relevantes possíveis. Foram pesquisadas diversas bases de dados eletrônicas e registros de ensaios clínicos. Informações sobre estudos não publicados ou publicados em periódicos não indexados foram procuradas ativamente, por meio de buscas na internet, revisão da bibliografia dos estudos incluídos e contato com especialistas na área.

Esta revisão incluiu apenas estudos comparando a aplicação de TBA a outras intervenções ou à não-intervenção, tendo sido excluídos aqueles em que não houvesse um grupo controle sem o uso da toxina. Os estudos incluídos foram publicados nos últimos 20 anos, o que engloba todo o período desde a introdução da TBA como método terapêutico para pacientes com PC. Entretanto, a maior parte dos estudos envolvendo um grupo de comparação placebo foram publicados nas fases iniciais de investigação da efetividade da toxina, quando existia a necessidade de se determinar de forma mais geral os eventuais benefícios e malefícios da TBA para o tratamento da condição clínica em questão. Alguns dos estudos incluídos realizaram a comparação com um grupo sem nenhum tratamento específico, ou submetido aos métodos de reabilitação habituais, ou ainda a um protocolo de fisioterapia direcionado. Estes estudos foram avaliados de forma separada daqueles envolvendo placebo ou procedimento simulado (“sham”), uma vez que as características metodológicas dos dois grupos de estudo tendem a ser bastante distintas, estes últimos habitualmente com maior rigor em sua execução. Estudos envolvendo outras intervenções se concentraram principalmente na aplicação de gessos seriados para o tratamento da espasticidade/encurtamento dos mm. flexores plantares do tornozelo, mas o número foi menor do que nos demais grupos. O estudo adicional envolvendo uma órtese JPS, ao nosso ver, não fornece informações relevantes ao contexto atual do tratamento da PC.

Durante nossa busca na literatura, observou-se que a maior parte dos ECCR mais recentes envolvendo um grupo controle sem o uso da TBA se concentram em



determinar os benefícios para indicações mais específicas, como o estudo de COPELAND et al. (2014) que avaliou exclusivamente indivíduos com PC mais gravemente acometidos. Outros estudos recentes que não observam os critérios de inclusão desta revisão avaliaram detalhes da aplicação de TBA que poderiam estar relacionados à sua efetividade, como diferentes métodos de localização muscular (KWON et al., 2010), técnicas de infiltração (VAN CAMPENHOUT et al., 2015), variações temporais no regime de aplicação (HASTINS-ISO et al., 2016), escalonamento de doses (NIU et al., 2014) e até formulações comerciais alternativas (CARRARO et al., 2016). Questões como estas não foram o objeto e não serão respondidas por esta revisão.

Diversas das metanálises realizadas nesta revisão foram suficientemente robustas para permitir conclusões com alto grau de confiança na estimativa de efeito. Isto foi particularmente verdadeiro para os desfechos ligados à articulação do tornozelo, uma vez que a o tratamento da espasticidade dos mm. flexores plantares foi abordada pela maioria dos autores.

O número de estudos incluídos permitiu a análise quantitativa de dados relativos à maior parte dos desfechos primários e secundários, sobretudo na comparação 1 (TBA versus Controle) e na comparação 2 (TBA versus Placebo). Entretanto, algumas tentativas de agrupamento de estudos foram acompanhadas de heterogeneidade estatística significativa. Na maioria das vezes, análises de sensibilidade foram capazes de identificar potenciais causas para estes achados, sem mudanças apreciáveis na direção ou magnitude do efeito. Mas de uma forma geral, acreditamos que a considerável variabilidade de apresentação dos pacientes com PC, somado à diversidade de técnicas de aplicação da TBA e tratamentos adjuvantes associados tornam esperado algum grau de heterogeneidade nos resultados. Durante o processo de revisão, foi avaliado o impacto de diversos fatores nos achados das análises, incluindo elementos ligados aos participantes (idade, nível funcional e distribuição motora) e à intervenção (dose, marca comercial, método de localização, regime de aplicação e músculos tratados). Entretanto, devido ao pequeno número de estudos em cada análise, não foi possível tecer conclusões sobre estes aspectos.

Um ponto que deve ser comentado, é a aparente disparidade de resultados entre as comparações 1 e 2. Os estudos que utilizaram uso de um controle não placebo

ou “sham” apresentaram uma tendência a mostrar um efeito mais positivo da TBA. Estes estudos em geral contaram com alto risco ou risco incerto de viés para diversos domínios (Figura 4), incluindo a ausência de mascaramento dos avaliadores. É importante ressaltar que algumas das avaliações realizadas, como a análise visual da marcha, a medida manual da espasticidade e escalas de satisfação são relativamente subjetivas, e dependem da experiência do examinador e da colaboração do paciente. De um lado, a ausência de mascaramento poderia implicar em um julgamento mais condescendente por parte do examinador. Da mesma forma, também é possível que o conhecimento do tratamento poderia induzir o participante a respostas mais positivas em um questionário, por exemplo.

Intervenções adjuvantes também podem ter um papel no resultado final e influenciar alguns dos resultados favoráveis observados na comparação 1. Como exemplo, um estudo deste grupo que comparou a TBA associado a um protocolo de fisioterapia intensiva versus fisioterapia intensiva isolada não observou diferença no GMFM entre os grupos (NAVARRETE et al., 2010). Outros estudos que incluíram o mesmo tipo de reabilitação no grupo intervenção e controle também não observaram diferença entre os grupos neste desfecho (BOYD et al., 2001; CHATURVEDI et al., 2013; REDDIHOUGH et al., 2002). Entretanto, um estudo que comparou a aplicação multinível de TBA associado a fisioterapia intensiva versus o cuidado usual observou maiores índices de funcionalidade no grupo TBA (SCHOLTES et al., 2006).

Outra questão que poderia ser levantada está relacionada à escolha dos desfechos primários e secundários. Esta revisão consistiu em uma atualização baseada em um protocolo publicado previamente por outros autores (ADE-HALL, MOORE, 2000) na qual estes desfechos já haviam sido estabelecidos, mas foram mantidos por serem considerados ainda atuais e relevantes. Nossas avaliações foram centralizadas em torno do padrão de marcha, da funcionalidade, da amplitude de movimento articular, da satisfação, da qualidade de vida e da medida da espasticidade em si. Acreditamos que estes desfechos avaliam de forma geral o papel da TBA no tratamento dos membros inferiores dos pacientes com PC, e englobam todos os domínios da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) (FARIAS, BUCHALLA, 2005). Entretanto, a forma como estes desfechos são mensurados pode ser passível de questionamento, uma vez que a sensibilidade da

ferramenta utilizada pode não ser adequada para detectar mudanças após uma intervenção. Um exemplo deste fato foi observado na avaliação da funcionalidade na comparação 2, na qual índices gerais de função motora como o GMFM não foram capazes de detectar diferenças entre os grupos. Entretanto, uma avaliação utilizando o COPM e levando em consideração os objetivos individualizados para cada paciente, demonstrou melhora de curto prazo na performance ocupacional no grupo intervenção.

Por fim, foram encontrados alguns estudos em nossa busca eletrônica que abordavam pontos distintos, não considerados de interesse para esta revisão, como a avaliação da dor (BARWOOD et al., 2002), prevenção da luxação do quadril (GRAHAM et al., 2008) e padrões de eletromiografia de superfície (VAN DER HOUWEN et al., 2011). Questões específicas como estas não foram abordadas em nosso estudo.

### 6.3 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Dentre os 26 estudos incluídos nesta revisão, as principais falhas metodológicas estiveram ligadas ao mascaramento dos participantes e pessoal, mascaramento dos avaliadores, sigilo de alocação e geração da sequência de randomização (Figura 3). Estes pontos foram particularmente falhos nos estudos da comparação 1 (Figura 4). De certa forma, a natureza das intervenções neste grupo inviabiliza o mascaramento dos participantes, mas medidas para garantir a imparcialidade dos avaliadores poderiam ter sido tomadas, como foi feito na maioria dos estudos da comparação 3. Os estudos da comparação 2 foram, no geral, aqueles com melhor qualidade metodológica e baixo risco de viés na maioria dos domínios.

Estas observações se refletem na qualidade das evidências avaliadas pelo sistema GRADE. Os principais motivos para redução de um nível na qualidade foram: (1) presença de fontes potenciais de risco de viés; (2) alto grau de heterogeneidade estatística; (3) heterogeneidade muito significativa de participantes em análises com apenas dois estudos; (4) desfechos relatados por estudos únicos com amostra pequena. Em certas situações com mascaramento adequado dos avaliadores, a qualidade da evidência não foi reduzida em estudos que não apresentassem o mascaramento dos participantes devido à natureza das intervenções.

De uma forma geral, a qualidade da evidência para a maioria dos desfechos avaliados na comparação 1 foi considerada baixa ou muito baixa. Por outro lado, os desfechos avaliados na comparação 2 foram em sua maioria graduados com alta ou moderada qualidade. Na comparação 3, predominaram as avaliações de moderada e baixa qualidade. Todas as evidências da comparação 4 foram consideradas de muito baixa qualidade pelo GRADE. Diante disso, é possível assumir que a confiabilidade nos resultados desta revisão é maior para os estudos da comparação 2 e 3.

## 6.4 RISCOS DE VIÉS NO PROCESSO DE REVISÃO

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com critérios e métodos pré-estabelecidos em um protocolo publicado. Algumas diferenças entre o protocolo e a revisão foram autorizadas pelo grupo editorial por necessidade de atualizar a metodologia para os padrões atuais da colaboração Cochrane, sendo as principais:

1. Atualização da estratégia de busca
2. Definição dos métodos de síntese quantitativa
3. Análise dos riscos de viés pela ferramenta Cochrane
4. Utilização da metodologia GRADE para graduar a qualidade das evidências
5. Construção das tabelas de Sumário dos Resultados

Também foi tomada uma decisão durante o processo de revisão de subdividir todas as análises por tempo de seguimento, o que não era previsto no protocolo originalmente e também foi discutido e aprovado pelo grupo editorial.

Em algumas análises desta revisão, cada lado foi avaliado de forma independente como relatado nos estudos originais. Nestas circunstâncias, foi analisado o potencial impacto da exclusão destes estudos das análises mas não houve mudança na direção da estimativa do efeito. A qualidade da evidência foi reduzida em um ponto nestas situações.

Nossa estratégia de busca foi muito abrangente, resultando em um grande número de estudos inicialmente. Durante o processo de rastreamento, a avaliação de dois autores independentes reduziu o risco de perda de algum estudo, embora esta possibilidade sempre deva ser considerada, particularmente para trabalhos publicados na “literatura cinza” ou apresentados em congressos e não publicados.

O contato com os autores proveu informações adicionais apenas no estudo de ACKMAN et al. (2005) que forneceu a tabela com os dados numéricos completos, disponíveis apenas em forma de gráficos na publicação.

## 6.5 RESULTADOS DE OUTROS ESTUDOS E REVISÕES

Desde os estudos iniciais de Koman e colaboradores (KOMAN et al, 1993; 1994; 1996) sobre o uso da TBA na PC, foi encontrado um número muito grande de publicações sobre o tema.

Os resultados de estudos de menor nível de evidência são mistos, mas tendem a demonstrar a efetividade da TBA no tratamento da espasticidade dos membros inferiores na PC, principalmente em pacientes mais jovens (WONG, 1998, WISSEL et al., 1999; YANG et al., 1999; GORMLEY et al., 2001; MOLENAERS et al., 2013; LEE et al., 2014). Em uma das maiores séries retrospectivas analisando o perfil de segurança da TBA, NAIDU et al. (2010) avaliaram um total de 1980 aplicações de TBA em 1147 crianças. Os autores observaram uma baixa taxa de EA graves, mas sua incidência teve associação com o nível do GMFCS e a dose de TBA.

Em uma revisão ampla de literatura, foram encontradas outras cinco revisões sistemáticas relevantes, mas menos abrangentes sobre o tema (CARDOSO et al., 2006; KOOG, MIN, 2010; RYLL et al., 2011; DRUSCHEL et al., 2013; GARCÍA SALAZAR et al., 2015).

CARDOSO et al. (2006), conduziram uma RS para avaliar a efetividade da TBA no tratamento do equino espástico na PC. Seis ensaios clínicos duplo cego foram incluídos, todos avaliando a aplicação de TBA nos mm. flexores plantares do tornozelo, comparado a um grupo placebo. Os autores observaram superioridade do grupo TBA nos índices da análise visual da marcha e na avaliação subjetiva sobre a percepção de melhora. Eventos adversos foram observados com maior frequência no grupo TBA, mas foram considerados leves e autolimitados. Os resultados deste estudo foram semelhantes aos da comparação 2 de nossa revisão, excetuando-se a incidência de eventos adversos que foi semelhante entre os grupos em nosso caso. Durante a síntese quantitativa dos dados, foi observado que parte dos estudos incluídos na revisão de CARDOSO et al. (2006) foram aqueles que geraram heterogeneidade estatística nas nossas análises, e que provavelmente desviaram o efeito do risco relativo daquele estudo no sentido do grupo TBA. Como incluímos quatro estudos a mais na presente revisão, é possível que esta tendência tenha se diluído e mantido a estimativa de efeito próxima da linha de nulidade.

KOOG, MIN (2010) conduziram uma RS para avaliar a efetividade da TBA no tratamento da espasticidade do m. tríceps sural na PC. Foram incluídos 15 ECCR, comparando a aplicação da TBA com um controle “sham” ou “não-sham”. Quando avaliados os estudos comparando a TBA com um controle “não-sham”, foram observadas diferenças significativas favorecendo o grupo intervenção para os desfechos espasticidade, amplitude de movimento, velocidade de marcha e GMFM. Quando avaliados os estudos comparando a TBA com um controle “sham”, apenas o GMFM apresentou resultados mais favoráveis no grupo intervenção. Os achados deste estudo foram semelhantes à presente revisão, na qual foi observada uma maior proporção de resultados favoráveis ao uso da TBA na comparação 1 (TBA versus controle). Entretanto, foram encontrados alguns desfechos com resultados favoráveis ao grupo TBA também na comparação 2 (TBA versus placebo), como a avaliação visual da marcha e a satisfação. Os desfechos de funcionalidade, diversamente do que foi observado por KOOG, MIN (2010), não foram significativamente diferentes entre os grupos na comparação envolvendo um controle placebo ou “sham” na presente revisão. Esta diferença pode estar relacionada ao fato de que o estudo de KOOG, MIN (2010) não avaliou estudos envolvendo o tratamento de outros grupos musculares dos membros inferiores.

RYLL et al. (2011) conduziram uma RS para avaliar a efetividade da TBA na melhora da marcha de pacientes com PC. Foram incluídos quatro ECCR comparando o uso da TBA aos cuidados habituais, e outros quatro comparando o uso da TBA ao uso de gessos seriados. Quanto aos estudos comparando a TBA aos cuidados habituais e/ou fisioterapia, os autores observaram evidências moderadas favorecendo o uso da TBA, no que diz respeito a desfechos funcionais (análise visual da marcha e GMFM segundo o estudo). Entretanto, metodologicamente esta revisão foi falha, pois considerou apenas os dados calculados pelos autores dos estudos primários. Nenhuma análise quantitativa por meio de uma metanálise foi realizada. Quanto aos estudos comparando a TBA ao uso de gessos seriados, os autores observaram fortes evidências sugerindo a ausência de diferença entre os grupos, o que se assemelha com o observado em nossa revisão.

DRUSCHEL et al. (2013) conduziram uma RS para avaliar a segurança e efetividade do uso da TBA em crianças com PC menores de 2 anos de idade. Foram

incluídos apenas 3 ECCR de qualidade metodológica média, sendo apenas um realizado exclusivamente com crianças abaixo dos 2 anos de idade (TEDROFF et al., 2010). Os autores afirmam que não é possível concluir se a TBA nesta faixa etária promove diferenças para que os marcos do desenvolvimento sejam atingidos, embora existam evidências positivas no que diz respeito à redução da espasticidade, menor incidência de contraturas e menor velocidade de progressão para o tratamento cirúrgico. O pequeno número de estudos nesta categoria se mantém em nossa revisão, na qual nenhuma análise especificamente para as faixas etárias mais baixas pode ser realizada.

GARCÍA SALAZAR et al. (2015) conduziram uma RS para avaliar as propriedades intrínsecas musculares e as mudanças funcionais observadas após aplicação de TBA em crianças com PC. Foram incluídos 17 estudos, embora tenham sido considerados tanto ensaios clínicos randomizados quanto estudos prospectivos não randomizados. Os autores concluem que a TBA não parece alterar as propriedades intrínsecas dos músculos espásticos na PC. Além disso, observaram resultados contraditórios na literatura com relação à melhora da função na PC, o que poderia estar relacionado com a dificuldade em realizar ECCR de qualidade. Concordamos com a opinião dos autores no sentido de que estudos metodologicamente falhos parecem gerar resultados díspares aos dos estudos de maior rigor, havendo uma tendência a maior número de resultados favoráveis à intervenção.



## 6.6 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

Acreditamos que a capacidade da TBA em efetivamente reduzir a espasticidade na PC não represente o questionamento mais relevante no contexto atual, uma vez que este papel já foi bem estabelecido (KOMAN et al., 1993). A maioria dos estudos desta revisão envolvendo um grupo placebo já não incluíram a medida de espasticidade como um desfecho de interesse. As principais questões que devem ser levantadas dizem respeito ao benefício desta redução no desempenho de tarefas funcionais, na qualidade de vida, na capacidade de deambulação ou na prevenção de contraturas musculares.

Na prática clínica, nota-se que a introdução da TBA no arsenal terapêutico para os pacientes com PC fez com que procedimentos cirúrgicos ortopédicos pudessem ser realizados mais tardiamente (DRUSCHEL et al., 2013). Alguns autores defendem que a aplicação seriada de TBA pode efetivamente prevenir a ocorrência de contraturas musculares e reduzir a necessidade de cirurgias ortopédicas (RUIZ et al., 2004; DESLOOVERE et al., 2007; ZMANOVSKAIA et al., 2014), enquanto outros não observaram estes benefícios em estudos de longo prazo (TEDROFF et al., 2009; WILLOUGHBY et al., 2012; LÖWING et al., 2016).

Pesquisas futuras devem levar em consideração a massa de evidência já existente e buscar outras formas de mensuração do potencial benefício desta intervenção, incluindo o uso de medidas de performance e satisfação (como o COPM) e avaliações de qualidade de vida. Além disso, diversas questões permanecem não respondidas e lacunas ainda existem para serem preenchidas com relação a diversos aspectos, incluindo:

- (1) Determinar a faixa etária e nível funcional de maior benefício;
- (2) Determinar a melhor técnica de localização muscular;
- (3) Determinar o melhor regime de aplicação;
- (4) Determinar a equivalência das diferentes preparações comerciais;
- (5) Determinar potenciais consequências para a estrutura muscular;
- (6) Determinar com mais clareza o impacto destas intervenções a longo prazo;

## **7. CONCLUSÕES**

## 7. CONCLUSÕES

1. A TBA é efetiva no tratamento dos efeitos da espasticidade dos membros inferiores na PC com relação à melhora da marcha e à satisfação, quando comparado a um grupo controle ou placebo;
2. A TBA se mostrou uma intervenção segura para o tratamento da espasticidade dos membros inferiores na PC;
3. A TBA se mostrou mais efetiva que as órteses JPS quando avaliadas a funcionalidade e amplitude de movimento;
4. A TBA não se mostrou superior aos gessos seriados em nenhum dos desfechos avaliados.

## **8. REFERÊNCIAS**

## 8. REFERÊNCIAS

- Ackman J, Abu-Faraj Z, Chambers C, Philips B, Davids J, Hood J. Botulinum toxin treatment of dynamic deformities in an ambulatory spastic cerebral palsy population: A multi-center study. *Gait and Posture*. 1998;7(2):167.
- Ackman JD, Russman BS, Thomas SS, Buckon CE, Sussman MD, Masso P, Sanders J, D'Astous J, Aiona MD. Comparing botulinum toxin A with casting for treatment of dynamic equinus in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47(9):620-627.
- Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001408.
- Albavera-Hernandez C, Rodriguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Rehabil*. 2009;23(5):394-407.
- Amirsalari S, Dalvand H, Dehghan L, Feizy A, Hosseini SA, Shamsodini A. The efficacy of botulinum toxin type A injection in the hamstring and calf muscles with and without serial foot casting in gait improvement in children with cerebral palsy. *Tehran Univ Med J*. 2011; 69(8):509-17.
- Ayllon C, Prieto F, Tsuruoka M, Cermignani E, Guerrini de Larranaga N. Botulin toxin A - treatment of spastic cerebral palsy. *Pediatr Res*. 2003; 53(5):873.
- Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L, MacLean J, Lin J-P, Lynch B, Theologis T, Wendorff J, Eunson P, Cosgrove A. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(10):666-75.
- Barber L, Hastings-Ison T, Baker R, Kerr Graham H, Barrett R, Lichtwark G. The effects of botulinum toxin injection frequency on calf muscle growth in young children with spastic cerebral palsy: a 12-month prospective study. *J Child Orthop*. 2013;7(5):425-33.
- Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, Graham HK. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(2):116-21.
- Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, Graham HK. Analgesic effects of botulinum toxin A: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Agri*. 2002;14 (3):29-36.
- Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin JF, Cohen M. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics*. 2007;120(1):49-58.

- Blackmore AM, Boettcher-Hunt E, Jordan M, Chan MD. A systematic review of the effects of casting on equinus in children with cerebral palsy: an evidence report of the AACPDM. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(10):781-90.
- Blair E, Badawi N, Watson L. Definition and classification of the cerebral palsies: the Australian view. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:33-4.
- Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthop Clin North Am*. 2010;41(4):441-55.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67(2):206-7.
- Bostock S, Gibson S, Russo R, Flett P. Who needs serial casting? The profile of children with cerebral palsy who did not require serial casting following Botulinum toxin (A) treatment for dynamic equinus. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:9.
- Bottos M, Benedetti MG, Salucci P, Gasparroni V, Giannini S. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(11):758-62.
- Boyd RN, Dobson F, Parrott J, Love S, Oates J, Larson A, Burchall G, Chondros P, Carlin J, Nattrass G, Graham HK. The effect of botulinum toxin type A and a variable hip abduction orthosis on gross motor function: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2001; 8 (Suppl 5):109-19.
- Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol*. 1999;6:s23-s35.
- Brin M. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S146-68.
- Brooks, VB. The action of botulinum toxin on motor-nerve filaments. *J Physiol*. 1954; 123(3):501-15.
- Cardoso ES, Rodrigues BM, Barroso M, Menezes CJ, Lucena RS, Nora DB, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2006;34(2):106-9.
- Carraro E, Trevisi E, Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin(R)] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):532-7.
- Chaturvedi SK, Rai Y, Chourasia A, Goel P, Paliwal VK, Garg RK, Rathore RK, Pandey CM, Gupta RK. Comparative assessment of therapeutic response to physiotherapy with or without botulinum toxin injection using diffusion tensor tractography and clinical scores in term diplegic cerebral palsy children. *Brain Dev*. 2013;35(7):647-53.

- Copeland L, Edwards P, Thorley M, Donaghey S, Gascoigne-Pees L, Kentish M, Lindsley J, McLennan K, Sakzewski L, Boyd RN. Botulinum toxin A for nonambulatory children with cerebral palsy: a double blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;165(1):140-6.e4.
- Corry I, Graham HK. Botulinum toxin A as an alternative to serial casting in the management of dynamic equinus in cerebral palsy: a randomised prospective trial. *J Bone Joint Surg Br*. 1997; 79 Suppl 4:418 p.
- Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop*. 1998;18(3):304-11.
- Corry IS, Cosgrove AP, Eames N, Baker R, Duffy CM, Thompson N, et al. Botulinum Neurotoxin A in the management of cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br*. 2000; 82 Suppl 2:184.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD003633.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD004899.
- Dalvand H, Dehghan L, Feizi A, Amirsalari S, Hosseini SA, Shamsoddini A. The effect of foot serial casting along with botulinum toxin type-A injection on spasticity in children with cerebral palsy. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2012;19(6):562-73.
- Davis E, Mackinnon A, Davern M, Boyd R, Bohanna I, Waters E, Graham HK, Reid S, Reddihough D. Description and psychometric properties of the CP QOL-Teen: a quality of life questionnaire for adolescents with cerebral palsy. *Res Dev Disabil* 2013;34(1):344-35
- Deon LL, Gaebler-Spira D. Assessment and treatment of movement disorders in children with cerebral palsy. *Orthop Clin North Am*. 2010;41(4):507–17.
- Desloovere K, Molenaers G, De Cat J, Pauwels P, Van Campenhout A, Ortibus E, Fabry G, De Cock P. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(1):56-61.
- Desloovere K, Molenaers G, Jonkers I, De Cat J, De Borre L, Nijs J, Eyssen M, Pauwels P, De Cock P. A randomized study of combined botulinum toxin type A and casting in the ambulant child with cerebral palsy using objective outcome measures. *Eur J Neurol*. 2001;8(Suppl 5):75-87.
- Detrembleur C, Lejeune TM, Renders A, Van Den Bergh PY. Botulinum toxin and short-term electrical stimulation in the treatment of equinus in cerebral palsy. *Mov Disord*. 2002;17(1):162-9.

- Dimitrijević L, Stanković I, Zivković V, Mikov A, Colović H, Janković I. Botulinum toxin type A for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy. *Vojnosanit Pregl.* 2007; 64(8):513-8.
- Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Comparison of the effectiveness of physiotherapy and ankle foot orthosis after botulinum toxin injection in diplegic cerebral palsy patients. *Turk J Phys Med Rehab.* 2008;54 (2):41-5.
- Druschel C, Althuizes HC, Funk JF, Placzek R. Off label use of botulinum toxin in children under two of age: a systematic review. *Toxins.* 2013;5(1):60-72.
- El-Etribi MA, Salem ME, El-Shakankiry HM, El-Kahky AM, El-Mahboub SM. The effect of botulinum toxin type-A injection on spasticity, range of motion and gait patterns in children with spastic diplegic cerebral palsy: an Egyptian study. *Int J Rehabil Res.* 2004;27(4):275-81.
- Ellenberg JH, Nelson KB. The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Mar;55(3):210–6.
- Farias N, Buchalla CM. A classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde da organização mundial da saúde: conceitos, usos e perspectivas; The international classification of functioning, disability and health: concepts, uses and perspectives. *Rev Bras Epidemiol.* 2005;8(2):187–93.
- Feldman AB, Haley SM, Coryell J. Concurrent and construct validity of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory. *Phys Ther.* 1990 Oct;70(10):602–10.
- Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health.* 1999;35(1):71-7.
- Garcia Salazar LF, dos Santos GL, Pavao SL, Rocha NA, de Russo TL. Intrinsic properties and functional changes in spastic muscle after application of BTX-A in children with cerebral palsy: systematic review. *Dev Neurorehabil.* 2015;18(1):1-14.
- Goldberg MJ. Botulinum toxin type A improved ankle function in children with cerebral palsy and dynamic equinus foot deformity. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(6):874.
- Gormley ME, Gaebler-Spira D, Delgado MR. Use of botulinum toxin type A in pediatric patients with cerebral palsy: a three-center retrospective chart review. *J Child Neurol.* 2001; 16(2):113-8.
- Graham HK, Boyd R, Carlin JB, Dobson F, Lowe K, Nattrass G, Thomason P, Wolfe R, Reddihough D. Does botulinum toxin a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and "hips at risk"? A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(1):23-33.
- Graham HK. Botulinum toxin A in cerebral palsy: Functional outcomes. *J Pediatr.* 2000;137(3):300-3.



- Gupta S, Raja K. Responsiveness of Edinburgh Visual Gait Score to orthopedic surgical intervention of the lower limbs in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Sep;91(9):761-7.
- Hansen LK, Kibaek M, Martinussen T, Kragh L, Hejl M. Effect of a clown's presence at botulinum toxin injections in children: a randomized, prospective study. *J Pain Res*. 2011;4:297-300.
- Hastings-Ison T, Blackburn C, Rawicki B, Fahey M, Simpson P, Baker R, et al. Injection frequency of botulinum toxin A for spastic equinus: a randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(7):750-7.
- Hawamdeh ZM, Ibrahim AI, Al-Qudah AA. Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy. *Eura Medicophys*. 2007;43(3):311-8.
- Hazneci B, Tan AK, Guncikan MN, Dincer K, Kalyon TA. Comparison of the efficacies of botulinum toxin A and Johnstone pressure splints against hip adductor spasticity among patients with cerebral palsy: a randomized trial. *Mil Med*. 2006;171(7):653-6.
- Heinen F, Linder M, Mall V, Kirschner J, Korinthenberg R. Adductor spasticity in children with cerebral palsy and treatment with botulinum toxin type A: the parents' view of functional outcome. *Eur J Neurol*. 1999;6(Suppl 4):S47-S50.
- Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [atualizado Março 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration, 2011. [citado 21 Ago 2016]. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>.
- Hu GC, Chuang YC, Liu JP, Chien KL, Chen YM, Chen YF. Botulinum toxin (Dysport) treatment of the spastic gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy: a randomized trial comparing two injection volumes. *Clin Rehabil*. 2009;23(1):64-71.
- Ibrahim AI, Hawamdeh ZM, Al-Qudah AA. Functional outcome of botulinum toxin injection of gastrocnemius and adductors in spastic hemiplegic cerebral palsied children. *Eura Medicophys*. 2007; 43(1):13-20.
- Iyer LV, Haley SM, Watkins MP, Dumas HM. Establishing minimal clinically important differences for scores on the pediatric evaluation of disability inventory for inpatient rehabilitation. *Phys Ther*. 2003;83(10):888-98.
- Javadzadeh M, Akbari A, Zadeh-Vakili A, Moghtaderi A, Mahvelati F. Comparing the effectiveness of different doses of botulinum toxin on improvement of walking and reducing the spasticity in spastic diplegic cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2006;165(Suppl 1):216.
- Jianjun L, Shurong J, Weihong W, Yan Z, Fanyong Z, Nanling L. Botulinum toxin-A with and without rehabilitation for the treatment of spastic cerebral palsy. *J Int Med Res*. 2013;41(3):636-41.

- Józwiak M, Harasymczuk P, Ciemniowska-Gorzela K. The use of botulinum toxin in the treatment of spastic hip joint instability in children with cerebral palsy. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* 2007; 72(3):205-9.
- Kang BS, Bang MS, Jung SH. Effects of botulinum toxin A therapy with electrical stimulation on spastic calf muscles in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(11):901-6.
- Kanovsky P, Bares M, Severa S, Benetin J, Kraus J, Richardson A, Lisy L. Functional benefit of botulinum toxin (Dysport (R)) in the treatment of dynamic equinus cerebral palsy spasticity: a prospective, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Cesk Slov Neurol N.* 2004;67(1):16-23.
- Kanovsky P, Bares M, Severa S, Richardson A. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(6):436-45.
- Kay RM, Rethlefsen SA, Fern-Buneo A, Wren TA, Skaggs DL. Botulinum toxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A(11):2377-2384.
- Kim K, Shin HI, Kwon BS, Kim SJ, Jung IY, Bang MS. Neuronox versus BOTOX for spastic equinus gait in children with cerebral palsy: a randomized, double-blinded, controlled multicentre clinical trial. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(3):239-44.
- Koman LA, Mooney JF, Smith B, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop.* 1993;13(4):489-95.
- Koman LA, Mooney JF, 3rd, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop.* 1994;14(3):299-303.
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP. Neuromuscular blockade in the management of cerebral palsy. *J Child Neurol.* 1996;11(Suppl 1):S23-8.
- Koman LA, Mooney JF, 3rd, Smith BP, Walker F, Leon JM. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. *J Pediatr Orthop.* 2000;20(1):108-15.
- Koman LA. Does botulinum toxin A reduce adductor muscle spasticity in children with cerebral palsy? *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2(8):414-5.
- Koog YH, Min BI. Effects of botulinum toxin A on calf muscles in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2010;24(8):685-700.
- Kostrzewa R, Segura-Aguilar J. Botulinum neurotoxin: evolution from poison, to research tool--onto medicinal therapeutic and future pharmaceutical panacea. *Neurotox Res.* 2007;12(4):275-90.

- Kwon JY, Hwang JH, Kim JS. Botulinum toxin a injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(4):279-86.
- Law M, Baptiste S, McColl M, Opzoomer A, Polatajko H, Pollock N. The Canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther.* 1990;57(2):82-7.
- Lee JH, Sung IY, Yoo JY, Park EH, Park SR. Effects of different dilutions of botulinum toxin type A treatment for children with cerebral palsy with spastic ankle plantarflexor: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2009;41(9):740-5.
- Lee SJ, Sung IY, Jang DH, Yi JH, Lee JH, Ryu JS. The effect and complication of botulinum toxin type a injection with serial casting for the treatment of spastic equinus foot. *Ann Rehabil Med.* 2011;35(3):344-53.
- Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature births and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc London.* 1861; 62(3):293. [citado 21 Ago 2016]. Disponível em: <<http://neonatology.org/classics/little.html>>.
- Liu JJ, Ji SR, Wu WH, Zhang Y, Zeng FY, Li NL. The relief effect of botulinum toxin-A for spastic iliopsoas of cerebral palsy on children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(21):3223-8.
- Love S, Blair E, Valentine J, Cole J. Should we be using BoNT-A earlier? *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51:8.
- Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2001;8 Suppl 5:50-8.
- Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, Berweck S, Haverkamp F, Nass G, Döderlein L, Breitbach-Faller N, Schulte-Mattler W, Korinthenberg R. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(1):10-3.
- Mancini MC, Fiúza PM, Rebelo JM, Magalhães LC, Coelho ZAC, Paixão ML, Gontijo APB, Fonseca ST. Comparação do desempenho de atividades funcionais em crianças com desenvolvimento normal e crianças com paralisia cerebral. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2002; 60(2B):446-52.
- Mancini MC. Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI). Belo Horizonte: Editora UFMG; 2005.
- Mohamed KA, Moore AP, Rosenbloom L. Adverse events following repeated injections with botulinum toxin A in children with spasticity. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43 (11):791.

- Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A, Desloovere K. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop*. 2013;7(5):383-7.
- Moore AP, Ade-Hall RA, Smith CT, Rosenbloom L, Walsh HP, Mohamed K, Williamson PR. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology*. 2008;71(2):122-8.
- Moore AP, Ade-Hall RA, Tudor-Smith C, Rosenbloom LR, Walsh J, Mohamed K. Two-year randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-injection cycle trial of treatment with botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Mov Disord*. 2004;19:S120-124.
- Msall ME, DiGaudio K, Duffy LC, LaForest S, Braun S, Granger CV. WeeFIM. Normative sample of an instrument for tracking functional independence in children. *Clinic Pediatrics*. 1994;33:431-8
- Naidu K, Smith K, Sheedy M, Adair B, Yu X, Graham HK. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurology*. 2010;52(2):139-44.
- Narayanan UG, Fehlings D, Weir S, Knights S, Kiran S, Campbell K. Initial development and validation of the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). *Dev Med Child Neurol* 2006;48:804-12.
- Naumann M, Moore AP. Long-term safety of botulinum toxin type A. *Mov Disord*. 2003;18 (9):1080-1.
- Navarrete Á, Peters D, Ruz S. Functional outcome of multilevel botulinum toxin infiltration of the lower limbs and comprehensive therapy in children with spastic cerebral palsy. *Rehabilitacion*. 2010;44(3):236-43.
- Newman CJ, Kennedy A, Walsh M, O'Brien T, Lynch B, Hensey O. A pilot study of delayed versus immediate serial casting after botulinum toxin injection for partially reducible spastic equinus. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(8):882-5.
- Niu GH, Zhang XL, Zhu DN, Cai ZJ, Li SS, Zhang W. Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin A injection on tiptoe deformation in children with cerebral palsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16(7):720-4.
- O'Donnell ME. Randomized double-blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *J Pediatr*. 2001;139(1):163.
- Oeffinger D, Bagley A, Rogers S, Gorton G, Kryscio R, Abel M, Damiano D, Barnes D, Tylkowski C. Outcome tools used for ambulatory children with cerebral palsy: responsiveness and minimum clinically important differences. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(12):918-925.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214-23

- Papavasiliou AS. Management of motor problems in cerebral palsy: a critical update for the clinician. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13(5):387-96.
- Park ES, Rha DW, Yoo JK, Kim SM, Chang WH, Song SH. Short-term effects of combined serial casting and botulinum toxin injection for spastic equinus in ambulatory children with cerebral palsy. *Yonsei Med J*. 2010;51(4):579-84.
- Pascual-Pascual SI, Sánchez de Muniain P, Roche MC, Pascual-Castroviejo I. Botulinum toxin as a treatment for infantile cerebral palsy. *Rev Neurol*. 1997; 25(145):1369-75.
- Pieper C. Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Phys Ther*. 2001;13(2):92-4.
- Polak F, Morton R, Ward C, Wallace WA, Doderlein L, Siebel A. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(8):551-5.
- Potter H. The Definition and Classification of Cerebral Palsy. 2007;1-44.
- Preiss RA, Condie DN, Rowley DI, Graham HK. The effects of botulinum toxin (BTX-A) on spasticity of the lower limb and on gait in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85(7):943-8.
- Raju TNK. Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. *Clinics Perinatol*. 2006; 33(2):233-50.
- Read HS, Hazlewood ME, Hillman SJ, Prescott RJ, Robb JE. Edinburgh visual gait score for use in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2003 May-Jun;23(3):296-301.
- Reddihough DS, King JA, Coleman GJ, Fosang A, McCoy AT, Thomason P, Graham HK. Functional outcome of botulinum toxin A injections to the lower limbs in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(12):820-7.
- Richman DA, Gaebler-Spira DJ, Dias L. The use of botulinum A toxin to improve quality of life of children with cerebral palsy in a long term health care facility. *Arch Phys Med Rehab*. 1996;77:923
- Robertshaw K, Watson L, Parkin T, Morton RE. Botulinum toxin A dosage: autonomic function as a measure of side effects. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(11):792.
- Ruiz FJ, Guest JF, Lehmann A, Davie AM, Güttler K, Schlüter O, Dreiss G. Costs and consequences of botulinum toxin type A use. Management of children with cerebral palsy in Germany. *Eur J Health Econ*. 2004; 5(3):227-35.
- Russell D, Rosenbaum P, Cadman D, Gowland C, Hardy S, Jarvis S. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31(3):341-52.

- Russell DJ, Rosenbaum PL, Avery LM, Lane, M. Medida da Função Motora Grossa (GMFM - 66 & GMFM - 88): Manual do usuário. Tradução Cyrillo ST, Galvão MCS. São Paulo: Memnon, 2011.
- Ryll U, Bastiaenen C, De Bie R, Staal B. Effects of leg muscle botulinum toxin A injections on walking in children with spasticity-related cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(3):210-6.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996; 312(7023): p. 71-72.
- Sánchez-Carpintero R, Narbona J. Botulinum toxin in spastic infantile cerebral palsy: results in 27 cases during one year. *Rev Neurol.* 1997; 25(140):531-5.
- Sanger TD. Pediatric movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2003 Aug 1;16(4):529–35.
- Sätälä H, Iisalo T, Pietikainen T, Seppanen RL, Salo M, Koivikko M, Autti-Ramo I, Haataja R. Botulinum toxin treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing two injection sites. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(5):355-65.
- Sätälä HK, Pietikainen T, Lehtonen-Raty P, Koivikko M, Autti-Ramo I. Treatment of spastic equinus gait with botulinum toxin A: Does dose matter? Analysis of a clinical cohort. *Neuropediatrics.* 2006;37(6):344-9.
- Sätälä H, Pietikainen T, Iisalo T, Lehtonen-Raty P, Salo M, Haataja R, Koivikko M, Autti-Ramo I. Botulinum toxin type A injections into the calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a randomized trial comparing single and multiple injection sites. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(5):386-94.
- Scaglione F. Conversion Ratio between Botox<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup>, and Xeomin<sup>®</sup> in Clinical Practice. *Toxins.* 2016;8(3):65.
- Scherzer AL. *Pediatric Habilitation - Early diagnosis and interventional therapy in cerebral palsy.* 3rd ed. New York: Editora Dekker; 2001.
- Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL, Speth LA, Maathuis CG, Jongerius PH, Becher JG. The combined effect of lower-limb multilevel botulinum toxin type a and comprehensive rehabilitation on mobility in children with cerebral palsy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87(12):1551-8.
- Scholtes VA, Dallmeijer AJ, Knol DL, Speth LA, Maathuis CG, Jongerius PH, Becher JG. Effect of multilevel botulinum toxin a and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 2007;36(1):30-9.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A editors. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations.* Atualizado Outubro 2013. The GRADE Working Group, 2013. [citado 21 Ago 2016]. Disponível em <<http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>>.

- Steenbeek D, Meester-Delver A, Becher JG, Lankhorst GJ. The effect of botulinum toxin type A treatment of the lower extremity on the level of functional abilities in children with cerebral palsy: evaluation with goal attainment scaling. *Clin Rehabil.* 2005;19(3):274-82.
- Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait Posture.* 1999;10(1):1-9.
- Tedroff K, Granath F, Forssberg H, Haglund-Akerlind Y. Long-term effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology.* 2009;51(2):120-7.
- Tedroff K, Lowing K, Haglund-Akerlind Y, Gutierrez-Farewik E, Forssberg H. Botulinum toxin A treatment in toddlers with cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1156-62.
- Thomas R, Johnston LM, Boyd R, Sakzewski L, Case V, Kentish M. Randomised trial of group versus individual models of physiotherapy for ambulant children with cerebral palsy following lower limb Botulinum Toxin-A. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:46-7.
- Thorley M, Donaghey S, Edwards P, Copeland L, Kentish M, McLennan K, Lindsley J, Gascoigne-Pees L, Sakzewski L, Boyd RN. Evaluation of the effects of botulinum toxin A injections when used to improve ease of care and comfort in children with cerebral palsy whom are non-ambulant: a double blind randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2012;12:120.
- Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Currà A, Molfetta L, Abbruzzese G. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int.* 2014;354906 Epub. [citado 21 Ago 2016]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229996/>>.
- Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2000;83(6):481-7.
- Van Campenhout A, Bar-On L, Desloovere K, Huenaerts C, Molenaers G. Motor endplate-targeted botulinum toxin injections of the gracilis muscle in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):476-83.
- Van Campenhout A, Verhaegen A, Pans S, Molenaers G. Botulinum toxin type A injections in the psoas muscle of children with cerebral palsy: muscle atrophy after motor end plate-targeted injections. *Res Dev Disabil.* 2013;34(3):1052-8.
- Van der Houwen LE, Scholtes VA, Becher JG, Harlaar J. Botulinum toxin A injections do not improve surface EMG patterns during gait in children with cerebral palsy--a randomized controlled study. *Gait Posture.* 2011;33(2):147-51.

- Wang YJ, Yan GY, Gao BQ. Management of spastic cerebral palsy with botulinum-A toxin: relationship between dosage and efficacy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007;9(3):247-248.
- Wang Y, Gao B. A dose-response relationship research on botulinum toxin type A local intramuscular injections of lower extremity spasticity in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2008;24(5):545-7.
- Waters E, Davis E, Mackinnon A, Boyd R, Graham HK, Kai Lo S, et al. Psychometric properties of the quality of life questionnaire for children with CP. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Jan;49(1):49-55.
- Williams SA, Elliott C, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, Reid S. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disabil Rehabil*. 2013;35(7):596-605.
- Willoughby K, Ang SG, Thomason P, Graham HK. The impact of botulinum toxin A and abduction bracing on long-term hip development in children with cerebral palsy. *Dev Medicine Child Neurol*. 2012;54(8):743-7.
- Wissel J, Heinen F, Schenkel A, Doll B, Ebersbach G, Muller J, et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of "high-dose" versus "low-dose" treatment. *Neuropediatrics*. 1999;30(3):120-4.
- Wong AM, Pei YC, Lui TN, Chen CL, Wang CM, Chung CY. Comparison between botulinum toxin type A injection and selective posterior rhizotomy in improving gait performance in children with cerebral palsy. *J Neurosurg*. 2005;102(4 Suppl):385-9.
- Wong V. Use of botulinum toxin injection in 17 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 1998; 18(2):124-31.
- World Health Organization. International classification of functioning, disability and health. Switzerland (Geneva): World Health Organization; 2001.
- Wyatt MP, Kaufman KR, Mubarak SJ, Sutherland DH. Double blind study of effects on gait of injections into the gastrocnemius muscle in cerebral palsy patients. *Gait and Posture*. 1998;7 (2):166-7.
- Xu K, Yan T, Mai J. A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy. *Clin Rehabil*. 2009;23(9):800-11.
- Xu KS, Yan TB, Mai JN. Effects of botulinum toxin guided by electric stimulation on spasticity in ankle plantar flexor of children with cerebral palsy: a randomized trial. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2006;44(12):913-7.
- YaJie W, BaoQin G. Botulinum toxin A injection for children with spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(8):640.



- Yang TF, Chan RC, Chuang TY, Liu TJ, Chiu JW. Treatment of cerebral palsy with botulinum toxin: evaluation with gross motor function measure. *J Formos Med Assoc.* 1999; 98(12):832-6.
- Zier JL, Rivard PF, Krach LE, Wendorf HR. Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(11):854-8.
- Zmanovskaia VA, Levitina EV, Popkov DA, Butorina MN, Pavlova OL. Botulinum toxin type A (dysport) in the complex rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2014;114(7):33-6.
- Zonta MB, Bruck I, Puppi M, Muzzolon S, Neto Ade C, Coutinho dos Santos LH. Effects of early spasticity treatment on children with hemiplegic cerebral palsy: a preliminary study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(7):453-61.

**NORMAS ADOTADAS**

## NORMAS ADOTADAS

Consulta ao DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. [http://decs.bvs.br/terminologia em saúde](http://decs.bvs.br/terminologia-em-saude).

Ferreira LM, Goldenberg S, Nahas FX, Barbosa MV, Ely PB. Orientação normativa para elaboração e apresentação de teses: guia prático. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora; 2008.

International Committee of Medical Journals Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Writing and editing for biomedical publication (Internet). Vancouver (CA); 2007 [acesso em 21 Ago 2016]. Disponível em: <<http://www.icmje.org/>>.

Michaelis Dicionário Brasileiro da Língua Portuguesa (Internet). São Paulo: Editora Melhoramentos; 2015 [acesso em 21 Ago 2016]. Disponível em: <[http://michaelis.uol.com.br](http://michaelis.uol.com.br/)>.

Terminologia Anatômica. Terminologia Anatômica Internacional. São Paulo: Manole; 2001.

## **ABSTRACT**

## ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral Palsy (CP) is the most common cause of physical disabilities in children in developed countries. The most common motor disturbance in CP is spasticity, and its control is one of the most challenging aspects of treating these patients. Botulinum toxin A (BTX-A) has been used in the past decades to induce a focal neuromuscular block in CP, potentially controlling the harmful effects of spasticity. **Purpose:** To evaluate the safety and effectiveness of BTX-A in the treatment of lower limb spasticity in CP, in regards to walking ability, function, joint range of motion and satisfaction. **Method:** This was a systematic review of randomized controlled trials (RCT), conducted according to the methods recommended by the Cochrane Collaboration. We searched the following electronic databases: MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, CINAHL, SSCI and CPCI-S. There were no date or language restrictions. The last search was performed in December 2014. We included studies involving children with CP, where BTX-A injections in the lower limb muscles were compared to other interventions. The primary outcomes were gait analysis and function. The secondary outcomes were joint range of motion, satisfaction, quality of life and the measure of spasticity. Two independent authors performed study selection, methodological evaluation, and data extraction. A third author was consulted in case of disagreements. Study quality was evaluated with the Cochrane risk of bias tool. The quality of the evidence for every main outcome was graded according to the GRADE method. A quantitative analysis of available data was conducted whenever possible. Dichotomous data were analyzed using relative risks. Continuous data were analyzed using the mean difference. For all statistic tests, we considered a 5% significance level. We assessed heterogeneity by a visual analysis and the  $I^2$  test  $> 50\%$ . **Results:** We found 26 RCT, randomizing a total of 1137 participants. The use of BTX-A in the lower limb muscles was compared to: (1) usual care or physiotherapy, (2) placebo or “sham”, (3) serial casting, (4) orthoses. For comparison 1 (11 studies), low and very low quality evidence showed that BTX-A was more effective to improve gait in the medium-term and function in the short-term. We also found some evidence of higher joint range of motion and satisfaction in the BTX-A group, although a higher rate of adverse events was noted. For comparison 2 (10 studies), moderate and high quality evidence showed that BTX-A was more

effective to improve gait in the short- and medium-term, but not function in any term. No differences between groups were seen on joint range of motion and adverse events, although higher levels of satisfaction were seen in the BTX-A group. For comparison 3 (4 studies), low and moderate quality evidence showed no difference between groups in gait pattern in the short- and medium-term, and function in any term. Ankle range of motion and the rate of adverse events were similar between groups. For comparison 4 (1 study), very low quality evidence showed higher improvements in function and hip range of motion. **Conclusion:** When compared to placebo or a non-placebo control, BTX-A was effective to improve gait and satisfaction. The rate of adverse events with BTX-A was similar to placebo. BTX-A was also more effective than orthoses to improve function and range of motion. However, BTX-A was not shown to be more effective than ankle serial casting for any of the assessed outcomes.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo	ACKMAN et al. (2005)
Métodos	<p><b>Método de Randomização:</b> Sequência de randomização em blocos, de forma que cada criança incluída em qualquer centro pudesse ser alocada para cada um dos três grupos. A randomização foi estratificada pelo padrão topográfico da PC.</p> <p><b>Mascaramento:</b> O médico avaliador, pais e crianças tiveram mascaramento. O médico coordenador do centro de pesquisa tinha conhecimento da alocação.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Sim.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 5 participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA isolada - 3 participantes</li> <li>- Grupo Placebo/Gessos - 1 participante</li> <li>- Grupo TBA/Gessos - 1 participante</li> </ul> <p><b>Unidade de análise:</b> Paciente</p>
Participantes	<p><b>Local:</b> 5 centros nos Estados Unidos</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 39 participantes</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 34 participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 Grupo TBA isolada;</li> <li>- 13 Grupo Placebo/Gessos;</li> <li>- 12 Grupo TBA/Gessos.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PC com hemiparesia ou diparesia espástica;</li> <li>- Idade de 3-10 anos;</li> <li>- Deambuladores independentes sem meios auxiliares;</li> <li>- Equino funcional.</li> <li>- Posição neutra do tornozelo com o joelho em extensão.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirurgia prévia no tendão de Aquiles ou na articulação subtalar;</li> <li>- Aplicação de TBA nos últimos 6 meses;</li> <li>- Contraturas do quadril e joelho &gt; 10°.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA isolada (Média/Varição): 69/40-105 meses</li> <li>- Grupo Placebo/Gessos (Média/Varição): 68/36-108 meses</li> <li>- Grupo TBA/Gessos (Média/Varição): 72/41-99 meses</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA isolada (Masculino/Feminino): 6/6</li> <li>- Grupo Placebo/Gessos (Masculino/Feminino): 6/8</li> <li>- Grupo TBA/Gessos (Masculino/Feminino): 6/7</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA isolada (diparesia/hemiparesia): 4/8</li> <li>- Grupo Placebo/Gessos (diparesia/hemiparesia): 4/10</li> <li>- Grupo TBA/Gessos (diparesia/hemiparesia): 5/8</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA isolada (I/II): 11/1</li> <li>- Grupo Placebo/Gessos (I/II): 14/0</li> <li>- Grupo TBA/Gessos (I/II): 12/1</li> </ul>
<p><b>Intervenções</b></p>	<p>Todos os pacientes receberam um total de três tratamentos, no início do estudo, após 3 e 6 meses.</p> <p><b>Grupo TBA isolada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Três infiltrações (marca não descrita) de TBA nas cabeças medial e lateral do gastrocnêmio (dose de 4UI/kg para cada músculo).</li> <li>- Órteses suropodálicas diurnas e noturnas foram recomendadas.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo/Gessos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Três infiltrações de Placebo</li> <li>- Gessos aplicados a cada visita, por 3 semanas.</li> <li>- Após a remoção do gesso, órteses suropodálicas diurnas e noturnas foram recomendadas.</li> </ul> <p><b>Grupo TBA/Gessos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Três infiltrações (marca não descrita) de TBA nas cabeças medial e lateral do gastrocnêmio (dose de 4UI/kg para cada músculo).</li> <li>- Gessos aplicados a cada visita, por 3 semanas.</li> <li>- Após a remoção do gesso, órteses suropodálicas diurnas e noturnas foram recomendadas.</li> </ul>
<p><b>Desfechos</b></p>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 meses;</li> <li>- Avaliações no início, e após 3, 6, 7,5 e 12 meses.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Velocidade e comprimento do passo;</li> <li>- Cinemática do tornozelo.</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espasticidade (EAM);</li> <li>- ADM passiva e ativa do tornozelo;</li> <li>- Força de dorsiflexão e flexão plantar do tornozelo;</li> <li>- Geração de potência no tornozelo.</li> </ul>
<p><b>Notas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os cálculos iniciais do tamanho amostral determinaram a necessidade de 25 crianças em cada grupo. Entretanto, embora 90 crianças tenham preenchido os critérios de inclusão, os autores relataram uma taxa de recusa superior a 50%.</li> <li>- Para o propósito desta revisão, foi decidido pela inclusão apenas dos grupos TBA isolada e Placebo/Gessos seriados. Esta decisão se baseou no fato de que estudos em que os dois grupos de comparação recebessem aplicações de TBA não seriam incluídos, de acordo com o protocolo desta revisão.</li> <li>- Os autores deste estudo forneceram a tabela com os dados originais após contato pessoal.</li> </ul>

<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Bias</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Não descrito de forma clara, mas como a sequência de randomização foi feita em blocos, a mesma provavelmente foi gerada por computador.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito de forma clara, mas os autores relatam que a lista de randomização foi fornecida apenas ao indivíduo coordenando o procedimento de infiltração.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Incerto	Os médicos avaliadores e os pais não estavam cientes sobre a aplicação de TBA ou placebo. No grupo TBA isolada, os autores referiram que os pais foram instruídos em não discutir o tratamento com o médico assistente. Não foi possível mascaramento para o procedimento de gesso devido a natureza da intervenção.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os indivíduos responsáveis pela análise dos dados foram mascarados aos grupos de alocação.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

Estudo	<b>BAKER et al. (2002)</b>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 6 centros no Reino Unido, 1 na Irlanda e 5 na Polônia.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 126 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 124 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 29 Grupo TBA 30UI/kg;</li> <li>- 27 Grupo TBA 20UI/kg;</li> <li>- 36 Grupo TBA 10UI/kg;</li> <li>- 31 Grupo Placebo.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PC diparesia espástica</li> <li>- Idade 2-9 anos</li> <li>- Peso 10-25kg</li> <li>- Deambuladores com ou sem meios auxiliares</li> <li>- Componente dinâmico</li> <li>- Indicação de tratamento com TBA</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamento prévio com TBA nos 9 meses anteriores</li> <li>- Tratamento prévio com fenol</li> <li>- Cirurgia muscular ou ligamentar prévia nos membros inferiores</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA 20UI/kg (Média/DP): 4,9 (1,9)</li> <li>- Grupo Placebo (Média/DP): 5,5 (2,2)</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA 20UI/kg (Masculino/Feminino): 46%/54%</li> <li>- Grupo Placebo (Masculino/Feminino): 55%/45%</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apenas diparesia espástica</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (I/II): 11/1</li> <li>- Grupo Placebo (I/II): 14/0</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupos TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA (Dysport) aplicada nos mm. gastrocnêmios em 3 doses diferentes (10, 20 e 30UI/kg)</li> <li>- Medicação oral para controle da espasticidade, fisioterapia regular, auxílio de marcha e/ou órteses foram mantidos.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de placebo nos mm. gastrocnêmios.</li> <li>- Medicação oral para controle da espasticidade, fisioterapia regular, auxílio de marcha e/ou órteses foram mantidos.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 16 semanas.</li> <li>- Avaliações no início, e após 4, 8 e 16 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mudança no componente dinâmico do encurtamento do gastrocnêmio com 4 semana (eletrogoniometria).</li> </ul>

	- Eventos adversos <b>Desfechos Secundários:</b> - ADM do tornozelo - GMFM	
<b>Notas</b>	Este foi um estudo de escalonamento de doses. Nesta revisão foram analisados a maioria dos desfechos apenas para o grupo de dose intermediária (20UI/kg). Para a análise dos eventos adversos, foram combinados os dados de todos os grupos envolvendo a aplicação de TBA.	
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Sequência gerada por computador
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Sigilo de alocação foi descrito
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Mascaramento adequado
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	A alocação dos pacientes foi revelada apenas após o final das avaliações e análise dos dados.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>BJORNSON et al. (2007)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Randomização em blocos estratificado pela idade e uso de baclofeno oral. O método de geração da sequência de alocação não foi descrito adequadamente.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Os pesquisadores, coordenadores do estudo, terapeutas e participantes foram mascarados quanto à intervenção.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> Um centro nos EUA</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Outubro de 1997 a Setembro 2001</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 33 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 33 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17 Grupo TBA;</li> <li>- 16 Grupo Placebo.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PC diparesia espástica.</li> <li>- Idade 3-12 anos</li> <li>- Deambuladores comunitários ou domiciliares</li> <li>- Sem deformidades fixas</li> <li>- Ambiente social estável</li> <li>- Fisioterapia regular</li> <li>- Indicação de bloqueio dos gastrocnêmios</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vide acima.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 5,38 (2,06) anos</li> <li>- Grupo Placebo (Média/DP): 5,55 (2,52) anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino): 70%</li> <li>- Grupo Placebo (Masculino): 37%</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apenas diparesia espástica</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (I/II/III): 47%/41%/12%</li> <li>- Grupo Placebo (I/II/III): 25%/50%/25%</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA (Botox) aplicada nas cabeças lateral e medial do gastrocnêmio (12UI/kg)</li> <li>- Uso de órteses, regime de fisioterapia e a necessidade de gessos seriados não foram controlados.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Injeção Sham de soro fisiológico nos gastrocnêmios.</li> <li>- Uso de órteses, regime de fisioterapia e a necessidade de gessos seriados não foram controlados.</li> </ul>

<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 24 semanas.</li> <li>- Avaliações no início, e após 3, 8, 12 e 24 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema automatizado de medição da espasticidade</li> <li>- GMFM-66 e GMFM-88</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eletromiografia</li> <li>- EAM</li> <li>- Reflexos profundos/Clônus</li> <li>- ADM passivo</li> <li>- Torque voluntário máximo</li> <li>- Gasto energético</li> <li>- COPM/GAS</li> </ul>	
<b>Notas</b>	Baixa taxa de inclusão (55%)	
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Geração da sequência de randomização não descrita
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	Método de alocação não descrito de forma clara
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Os pesquisadores, coordenadores do estudo, terapeutas e participantes foram mascarados quanto à intervenção.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores foram mascarados
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>BOYD et al. (2001)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Lista gerada por computador. Randomização estratificada pela distribuição motora, idade ao entrar no estudo e percentual de migração do quadril.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento dos participantes e pessoal envolvido no estudo. A avaliação do GMFM foi realizada com mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 4 participantes</p> <p><i>Grupo TBA - 1 foi interrompido devido a um EA com 6 meses.</i></p> <p><i>Grupo Controle - 3 foram submetidos a cirurgia com 6 meses.</i></p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 2 centers in Austrália</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 39 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 35 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 Grupo TBA;</li> <li>- 17 Grupo Controle.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PC espástica bilateral</li> <li>- Idade 1-4 anos.</li> <li>- Adução espástica ou posição em tesoura.</li> <li>- Percentual de migração entre 10-40%.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirurgia prévia no quadril</li> <li>- Abdução do quadril &lt; 20°</li> <li>- Percentual de migração acima de 40 %</li> <li>- Contratura em flexão do quadril &gt; 30°</li> <li>- Escoliose com Cobb &gt; 20°</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 3,17/0,83 anos</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 3,25/1,0 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masculino: 24 participantes</li> <li>- Feminino: 15 participantes</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/tetraparesia): 9/9</li> <li>- Grupo Controle (diparesia/tetraparesia): 7/14</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (II/III/IV/V): 1/4/7/7</li> <li>- Grupo Controle (II/III/IV/V): 0/7/6/7</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TBA nos adutores e isquiotibiais mediais (dose de 4UI/kg/músculo).</li> <li>- Dose máxima total 16UI/kg repetido a cada 6 meses se: EAM &gt; 1, abdução do quadril &lt; 40°; ângulo poplíteo &lt; 45°.</li> </ul>

	<p>- Órtese SWASH combinada 6-8h/dia.</p> <p>- Não houve limitações na quantidade de fisioterapia, uso de cadeira de rodas, parapódios, auxiliares de marcha e órteses suropodálicas.</p> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <p>- Não houve limitações na quantidade de fisioterapia, uso de cadeira de rodas, parapódios, auxiliares de marcha e órteses suropodálicas.</p>	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <p>- Seguimento de 12 meses.</p> <p>- Avaliações no início e após 12 meses.</p> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <p>- GMFM (score total e meta)</p> <p><b>Desfechos Secundários (Não relatados):</b></p> <p>- Medidas radiográficas (percentual de migração e índice acetabular)</p> <p>- Progressão para cirurgia</p> <p>- Amplitude de movimento</p> <p>- EAM</p>	
<b>Notas</b>		
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Sequência gerada por computador.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Alocação central.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento de participantes e pessoal envolvidos com o tratamento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	A avaliação do GMFM foi filmada e analisada por dois observadores mascarados ao tratamento.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos de interesse para esta revisão.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	Protocolo do estudo não disponível. Alguns dos desfechos secundários não foram relatados mas foram apresentados no estudo de GRAHAM et al. (2008).



<b>Estudo</b>	<b>CHATURVEDI et al. (2013)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A randomização foi estratificada pelo GMFCS e idade. O método de geração da sequência não foi descrito.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Austrália</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 36 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 36 participantes.</p> <p>18 Grupo TBA 18 Grupo Controle</p> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Criança com lesão cerebral hipóxico isquêmica</li> <li>- Idade &gt; 2 anos</li> <li>- Déficit motor</li> <li>- QI &gt; 34</li> <li>- GMFM 50-60</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retardo mental profundo ou moderado com ou sem convulsões</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/Varição): 4,3/3-8 anos</li> <li>- Grupo Controle (Média/Varição): 4,4/2-8 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 11/7</li> <li>- Grupo Controle (Masculino/Feminino): 12/6</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incerto</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incerto</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA (Dysport) nos músculos dos membros inferiores (variável entre os pacientes) 100-500U, não excedendo 30UI/kg</li> <li>- Protocolo padronizado de fisioterapia.</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protocolo padronizado de fisioterapia.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 6 meses.</li> <li>- Avaliações no início e após 6 meses.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- “Diffusion tensor imaging”</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p>

	- GMFM	
<b>Notas</b>	Apenas os desfechos secundários foram avaliados nesta revisão, uma vez que os desfechos primários deste estudo não faziam parte de nosso protocolo.	
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Alto	Sem mascaramento
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>COPELAND et al. (2014)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A randomização foi estratificada pela área de objetivos primários (membro superior ou inferior), conforme descrito no protocolo previamente publicado. O método de geração da sequência não foi descrito de forma clara mas a alocação foi sigilosa.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Participantes, pais e avaliadores tiveram mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Sim.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Austrália</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 41 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 41 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 Grupo TBA</li> <li>- 18 Grupo Placebo</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças entre 2-16 anos</li> <li>- Objetivos primariamente envolvendo a facilidade de cuidado ou melhora do conforto.</li> <li>- Espasticidade nos membros superiores e/ou inferiores causando desconforto e dificuldade de cuidado.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso corporal inferior a 10kg ou contraindicações clínicas para TBA.</li> <li>- TBA ou cirurgia ortopédica dentro de 6 meses antes do início do estudo.</li> <li>- Mudança na medicação anti espasticidade dentro de 2 meses antes do início do estudo.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 7,08/3,58 anos</li> <li>- Grupo Placebo (Média/DP): 7,41/3,75 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 16/7</li> <li>- Grupo Placebo (Masculino/Feminino): 11/7</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito, mas aparentemente todos tetraparesia.</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (IV/V): 3/20</li> <li>- Grupo Placebo (IV/V): 0/18</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA (Botox) nos músculos dos membros inferiores e/ou superiores (0,5-4UI/kg/grupo muscular) não excedendo 12UI/kg (ou total 400U).</li> <li>- Protocolo padronizado de fisioterapia.</li> </ul>

	<p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedimento “sham” realizado com uma agulha romba (não penetrando a pele). Sítios de infiltração cobertos com iodo e curativos para assegurar o mascaramento.</li> <li>- Protocolo padronizado de fisioterapia.</li> </ul>	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 16 semanas.</li> <li>- Avaliações no início e após 4 e 16 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Canadian Occupational and Performance Measure (COPM)</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CPCHILD</li> <li>- Care and Comfort Hypertonicity Questionnaire (CCHQ)</li> <li>- Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire for Children (CPQOL-child)</li> <li>- Pediatric Pain Profile (PPP)</li> </ul>	
<b>Notas</b>		
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Geração da sequência de randomização não foi descrita de forma clara, mas os autores descreveram em protocolo previamente publicado que a “randomização seria realizada utilizando sigilo de alocação” e que a randomização em bloco seria realizada. Pelas características descritas, provável randomização por computador.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Os autores descreveram alocação sigilosa.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Participantes e pais tiveram mascaramento com relação à alocação dos grupos.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores tiveram mascaramento com relação à alocação dos grupos.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Baixo	Sem relato seletivo. Protocolo do estudo foi publicado previamente e estava disponível.

<b>Estudo</b>	<b>CORRY et al. (1998)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Um de cada 20 cartões com as instruções TBA ou Gessos seriados foi selecionado para cada paciente. A randomização foi restrita para garantir 10 pacientes em cada grupo.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento de participantes e pessoal. O médico que avaliou os filmes de marcha pós-intervenção não sabia o grupo de cada paciente.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Cada membro.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Irlanda.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 20 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 20 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 Grupo TBA;</li> <li>- 10 Grupo Controle.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC e componente de equino dinâmico</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Média/Variação): 4,6/2-9 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masculino: 13 participantes</li> <li>- Feminino: 7 participantes</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Hemiparesia/Diparesia/Tetraparesia): 8/11/1</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA no tríceps sural utilizando Botox em 8 pacientes (6-8UI/kg) e Dysport em 2 pacientes (15UI/kg).</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gessos seriados.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 semanas.</li> <li>- Avaliações no início e após 2 e 12 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADM e espasticidade</li> <li>- “Physician rating scale para a marcha” (PRS)</li> <li>- Análise tridimensional da marcha (cinemática)</li> </ul>
<b>Notas</b>	"Três pacientes no Grupo TBA e cinco pacientes no Grupo Gessos

	não puderam ser submetidas à análise de marcha devido à questões relacionadas a idade/altura/cooperação."	
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Um de cada 20 cartões com as instruções TBA ou Gessos seriados foi selecionado para cada paciente.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Sigilo de alocação adequado. As instruções foram escritas em envelopes selados idênticos.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento dos participantes e pessoal envolvido com o tratamento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	O médico que avaliou os filmes de marcha pós-intervenção não sabia o grupo de cada paciente.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Incerto	A análise de marcha não estava disponível para 3 pacientes no Grupo TBA e 5 pacientes no Grupo Gessos, conforme descrito acima em "Notas".
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>EL-ETRIBI et al. (2004)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Não descrito</p> <p><b>Mascaramento:</b> Não descrito. Participantes e pessoal provavelmente não tiveram mascaramento devido ao tipo de intervenções.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Não descrito de forma clara, mas aparentemente foi utilizado cada membro inferior para medidas locais e o paciente para medidas globais.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro no Egito</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Março 2001 a Março 2003</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 40 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 40 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 Grupo TBA;</li> <li>- 20 Grupo Controle.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com 2-6 anos no início do estudo.</li> <li>- Equino móvel do tornozelo.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retardo mental profundo ou grave.</li> <li>- Contraturas fixas.</li> <li>- Atrofia dos músculos das extremidades inferiores.</li> <li>- Utilização prévia de álcool e fenol nos músculos avaliados.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 3,43/1,5 anos</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 3,68/1,15 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos diparesia espástica</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA (Botox) nos mm. gastrocnêmios, adutores do quadril e/ou isquiotibiais (dose 3-6UI/kg) não excedendo 200UIpor infiltração.</li> <li>- Fisioterapia 3x/semana por 3 meses.</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fisioterapia 3x/semana por 3 meses.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 semanas.</li> <li>- Avaliações no início e após 4, 8 e 12 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala de Ashworth Modificada (EAM)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Physician Rating Scale” (PRS) modificada</li> <li>- ADM do tornozelo</li> <li>- Eletromiografia</li> </ul>	
<b>Notas</b>	Dados para 4 e 8 semanas estavam disponíveis apenas na forma de gráficos. Os dados numéricos foram fornecidos apenas para as medidas iniciais e após 12 semanas.	
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Participantes e pessoal provavelmente não tiveram mascaramento devido ao tipo de intervenções.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Alto	Não descrito, mas provavelmente não devido ao tipo das intervenções e das avaliações.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.



<b>Estudo</b>	<b>FLETT et al. (1999)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A geração da sequência de randomização não foi descrita de forma clara. A alocação foi executada pela farmácia do hospital.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Os participantes e pessoal provendo o tratamento não tiveram mascaramento. O restante dos pesquisadores não estavam cientes a qual intervenção cada paciente havia sido submetido.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Dois pacientes do Grupo TBA abandonaram o estudo ("um por motivos sociais, e o outro por requisição dos pais pois os mesmos solicitaram o tratamento combinado com gessos seriados e TBA).</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> A análise foi realizada por cada membro inferior para as medidas locais e por paciente para as medidas globais.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro in Austrália</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 20 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 18 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 Grupo TBA;</li> <li>- 10 Grupo Gessos.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças deambuladoras com PC e espasticidade dos membros inferiores, encurtamentos dinâmicos, equino varo ou equino valgo dos pés, e ausência de resposta a outras formas de tratamento.</li> <li>- Possibilidade de atingir a dorsiflexão passiva do tornozelo.</li> <li>- Idade entre 2-8 anos.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirurgias prévias e infiltração prévia de fenol.</li> <li>- Contraturas fixas ou movimentos atetóides graves.</li> <li>- Discrepância no comprimento &gt; 5cm.</li> <li>- Fraqueza muscular significativa ou atrofia nos músculos da panturrilha.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 3,89/1,44 anos</li> <li>- Grupo Gessos (Média/DP): 3,56/1,32 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 5/3</li> <li>- Grupo Gessos (Masculino/Feminino): 6/4</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/tetraparesia/hemiparesia/triparesia): 6/1/1/0</li> <li>- Grupo Gessos (diparesia/tetraparesia/hemiparesia/triparesia): 4/1/4/1</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito. Provavelmente todos GMFCS I, II and III de acordo com os critérios de inclusão.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<b>Grupo TBA:</b>

	<p>- Dose única de TBA (Botox) nos mm. gastrocnêmios (dose 4-8UI/kg) não excedendo 20UI por sítio injetado.</p> <p>- Tala noturna por 8 semanas</p> <p><b>Grupo Gessos:</b></p> <p>- Gessos fixos por 4 semanas (2 + 2 semanas).</p> <p>- Tala noturna 8 semanas.</p>	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <p>- Seguimento de 6 meses.</p> <p>- Avaliações no início e após 2, 4 e 6 meses.</p> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <p>- “Physician Rating Scale” (PRS)</p> <p>- “Global Scoring Scale for Gait” (GSS)</p> <p>- Escala de Ashworth Modificada (EAM)</p> <p>- ADM do tornozelo</p> <p>- Medida da Função Motora Grossa (GMFM)</p>	
<b>Notas</b>		
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito de forma clara.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Alocação central.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Mascaramento dos avaliadores.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>HAZNECI et al. (2006)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> O procedimento de randomização não foi descrito.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Não descrito, mas provavelmente não.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não descrito.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não descrito.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Não descrito de forma clara, mas aparentemente foi analisado cada membro para as medidas locais e o paciente para as medidas globais.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Turquia.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 43 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 43 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22 Grupo TBA;</li> <li>- 21 JPS Group.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC tipo diparesia espástica.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 8,19/2,49 anos</li> <li>- Grupo JPS (Média/DP): 7,61/1,25 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos os pacientes apresentavam diparesia espástica.</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrações de TBA (Marca não descrita) (300UI) nos adutores e isquiotibiais mediais.</li> <li>- Exercícios de neuro desenvolvimento de Bobath 3 dias/semana.</li> </ul> <p><b>JPS Group:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso de órtese tipo “Johnstone pressure splint” 30 minutos/dia, 3 dias por semana.</li> <li>- Exercícios de neuro desenvolvimento de Bobath 3 dias/semana.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 3 meses.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medida da Função Motora Grossa (GMFM)</li> <li>- Escala de Ashworth Modificada (EAM)</li> <li>- Abdução passiva do quadril</li> <li>- Distância entre os joelhos</li> </ul>

<b>Notas</b>		
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Não descrito, mas provavelmente não, devido ao tipo das intervenções.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Alto	Não descrito, mas provavelmente não, devido ao tipo das intervenções e avaliações realizadas.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>IBRAHIM et al. (2007)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A randomização foi realizada retirando-se um cartão de dentro um “chapéu”, no qual constava o grupo em que o paciente seria alocado.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Provavelmente sem mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Sem perdas de seguimento.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Jordânia.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Pacientes recrutados de Março 2002 a Junho 2004.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 60 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 60 participantes.</p> <p>15 Grupo Gastrocnêmio.</p> <p>15 Grupo Gastrocnêmio + Adutores.</p> <p>15 Grupo Adutores.</p> <p>15 Grupo Controle.</p> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Criança com PC tipo hemiparesia espástica.</li> <li>- Idade 3 a 7 anos.</li> <li>- Pacientes deambuladores sem meios auxiliares.</li> <li>- Espasticidade (EAM) de 2-4 para os mm. do tornozelo e 2-3 para os do quadril.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Movimentos distônicos.</li> <li>- Contraturas fixas.</li> <li>- Cirurgia prévia no membro inferior.</li> <li>- Aplicação prévia de TBA.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Gastrocnêmio (Média/DP): 4,33/1,42 anos</li> <li>- Grupo Gastrocnêmio + Adutores (Média/DP): 4,25/0,92 anos</li> <li>- Grupo Adutores (Média/DP): 4,5/1,25 anos</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 4,42/0,75 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos os pacientes eram hemiparéticos.</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito, mas de acordo com os critérios de inclusão todos os pacientes provavelmente eram GMFCS I ou II.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupos TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação de TBA unilateral (Botox - 6-12 UI/kg) com uma dose total máxima de 200UI.</li> <li>- 3 infiltrações sucessivas com intervalo de 3-4 meses, iniciando após a entrada no estudo.</li> <li>- <i>Grupo Gastrocnêmio</i> (cabeças lateral e medial do m.</li> </ul>

	<p>gastrocnêmio).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Grupo Adutores</i> (m. Adutores magno, longo e curto).</li> <li>- <i>Grupo Gastrocnêmios + Adutores</i> (ambos os grupos musculares)</li> <li>- Protocolo padronizado 3x/semana e 1h/dia.</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protocolo padronizado 3x/semana e 1h/dia.</li> </ul>	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O tempo total de seguimento não é claro. Os pacientes foram vistos 6 meses após o último dos 3 ciclos de TBA, separados por um intervalo de 3-4 meses.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Índice de espasticidade composto: escala de Ashworth modificada obtida para os mm. adutores do quadril e tríceps sural (escala original de 0-4 com um grau +1 foi ajustada para fornecer um escore de 0-5). Os índices foram adicionados resultado em um índice de 0-10.</li> <li>- Parâmetros de marcha.</li> </ul>	
<b>Notas</b>	<p>Para as análises utilizando os desfechos descritos como parâmetros de marcha, foram analisados os dados do grupo Gastrocnêmios + Adutores, uma vez que assumimos que este seria o grupo que potencialmente poderia se beneficiar mais das aplicações de TBA para as medidas globais. Para as medidas locais de espasticidade, foram utilizados os dados dos grupos Gastrocnêmio ou Adutores de forma isolada. Esta decisão foi tomada uma vez que o estudo utilizou um índice composto de espasticidade, combinando a EAM dos mm. adutores do quadril e do tríceps sural. Foi assumido que, utilizando os dados dos grupos com injeção de TBA isoladamente em cada grupo muscular, as mudanças no índice composto de espasticidade refletiriam uma redução da EAM no próprio músculo avaliado.</p>	
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	A randomização foi realizada retirando-se um cartão de dentro um “chapéu”, no qual constava o grupo em que o paciente seria alocado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Alto	Sem sigilo de alocação.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Não descrito, mas provavelmente não, devido ao tipo das intervenções.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Risco Alto	Não descrito, mas provavelmente não, devido ao tipo das intervenções e avaliações realizadas.

(viés de detecção)		
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>KANOVSKY et al. (2004)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> “Os pacientes foram alocados de forma randômica utilizando um sistema computadorizado.”</p> <p><b>Mascaramento:</b> Os pacientes e pessoal envolvido com o estudo tiveram mascaramento adequado.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Sem perdas no follow-up.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Membros inferiores para medidas locais e o paciente para medidas globais.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 3 centros na República Tcheca e 2 na Eslováquia.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 52 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 52 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 26 Grupo TBA;</li> <li>- 26 Grupo Placebo.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças deambuladoras com PC tipo diparesia espástica.</li> <li>- Idade de 2-7 anos.</li> <li>- Potencial para se beneficiar da aplicação de TBA aos gastrocnêmios.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraturas fixas.</li> <li>- Necessidade de aplicação multinível de TBA.</li> <li>- Cirurgia prévia nos MMII ou percepção de indicação cirúrgica nos 6 meses subsequentes.</li> <li>- Aplicação prévia de TBA nos 9 meses anteriores.</li> <li>- Tratamento prévio com fenol para a espasticidade nos MMII.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 5,1/1,3 anos</li> <li>- Grupo Placebo (Média/DP): 4,2/1,5 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 16/10</li> <li>- Grupo Placebo (Masculino/Feminino): 13/13</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos os pacientes eram diparéticos.</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito, mas de acordo com os critérios de inclusão, os pacientes provavelmente se classificariam como GMFCS I, II ou III.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA nos Gastrocnêmios (Dysport - 30 UI/kg)</li> <li>- Os pacientes continuaram recebendo fisioterapia regular e utilizando meios auxiliares e órteses conforme apropriado.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação única de placebo aos músculos gastrocnêmios.</li> <li>- Os pacientes continuaram recebendo fisioterapia regular e</li> </ul>



	utilizando meios auxiliares e órteses conforme apropriado.	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 16 semanas</li> <li>- Avaliações no início e após 4, 8 e 16 semanas pós-tratamento.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliação visual da marcha (vídeo)</li> <li>- Medida da Função Motora Grossa (GMFM)</li> <li>- Avaliação funcional subjetiva</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul>	
<b>Notas</b>		
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	A randomização foi realizada utilizando-se um sistema computadorizado.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Alocação central.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Mascaramento adequado de participantes e pessoal.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Mascaramento adequado dos avaliadores.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>KAY et al. (2004)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Os participantes foram randomizados utilizando um gerador de números randômicos.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Todos os pesquisadores tiveram mascaramento adequado, excetuando-se o coordenador do estudo e o médico responsável pela aplicação de TBA.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Cada membro foi avaliado separadamente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro nos Estados Unidos.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 23 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 23 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 Grupo TBA + Gessos</li> <li>- 12 Grupo Gessos</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de PC tipo diparesia, hemiparesia ou tetraparesia espástica.</li> <li>- Idade &gt; 4 anos.</li> <li>- Contratura em flexão plantar (ADM do tornozelo &lt; 0° com o joelho em extensão).</li> <li>- Capacidade de deambular com ou sem meios auxiliares.</li> <li>- Sem histórico de cirurgia ortopédica ou rizotomia dorsal seletiva nos 12 meses anteriores.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PC mista.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA + Gessos (Média/DP): 6,9/2,8 anos</li> <li>- Grupo Gessos (Média/DP): 7,3/3,3 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA + Gessos (Masculino/Feminino): 6/5</li> <li>- Grupo Gessos (Masculino/Feminino): 6/6</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA + Gessos (Hemi/Di/Tetraparesia): 5/6/0</li> <li>- Grupo Gessos (Hemi/Di/Tetraparesia): 4/7/1</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito de forma clara.</li> <li>- Grupo TBA + Gessos: 2 utilizando meios auxiliares (provável GMFCS III) e 9 deambuladores independentes (prováveis GMFCS I ou II).</li> <li>- Grupo Gessos: Grupo Gessos: 3 utilizando meios auxiliares (provável GMFCS III) e 9 deambuladores independentes (prováveis GMFCS I ou II).</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>BTX-A + Grupo Gessos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA nos mm. gastrocnêmios (Botox - 8 UI/kg, dose máxima 400UIpor sujeito).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adicionalmente, a TBA foi aplicada no m. solear (1 participante) e mm. isquiotibiais mediais (2 participantes).</li> <li>- Gessos seriados para a contratatura em equino foram iniciados 1-3 semanas após a infiltração, sendo aplicados a cada 2 semanas até que uma dorsiflexão passiva do tornozelo acima de 5° fosse atingida com o joelho em extensão.</li> <li>- Após os gessos, os pacientes passaram a utilizar órteses noturnas.</li> <li>- A fisioterapia usual foi mantida.</li> </ul> <p><b>Grupo Gessos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gessos seriados da mesma forma como descrito acima, seguido de órteses noturnas.</li> <li>- A fisioterapia usual foi mantida.</li> </ul>	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 meses</li> <li>- Avaliações no início e após 3, 6, 9 e 12 meses pós-tratamento.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dorsiflexão passiva do tornozelo.</li> <li>- Espasticidade (Escala de Ashworth Modificada).</li> <li>- Medida da Função Motora Grosseira.</li> <li>- Análise Computadorizada da Marcha.</li> </ul>	
<b>Notas</b>	<p>Este estudo foi incluído na comparação TBA versus Gessos para facilitar as análises, uma vez que o mesmo avalia em última instância o efeito da adição de TBA em um grupo, em comparação com gessos seriados de forma isolada.</p>	
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Os participantes foram randomizados utilizando um gerador de números randômicos.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	O sigilo de alocação não foi descrito de forma adequada.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento dos participantes.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Alto	Os autores relataram que todos os pesquisadores tiveram mascaramento adequado, excetuando-se o coordenador do estudo e o médico responsável pela aplicação de TBA. Entretanto, observou-se que o coordenador do estudo foi responsável por diversas das avaliações.

Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>KOMAN et al. (1994)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> : Não descrito.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Estudo duplo cego.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Sem perda do seguimento.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Cada membro inferior foi analisado separadamente para as medidas locais e o paciente para as medidas globais.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro nos Estados Unidos.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 12 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 12 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 Grupo TBA</li> <li>- 6 Grupo Gessos</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesão não progressiva resultando em espasticidade (PC).</li> <li>- Deformidade em equino varo ou equino valgo não responsiva ao tratamento convencional.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Problemas de saúde significativos.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Variação): 4-11 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Hemi/Diparesia): 4/8</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito, mas como todos os pacientes eram deambuladores, provavelmente se tratavam de GMFCS I, II and III.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltração inicial de TBA nos m. Gastrocnêmios (Botox - 1 UI/kg por lado). Nas deformidades em equino varo, o tibial posterior também recebeu aplicação da toxina.</li> <li>- Segunda infiltração de TBA (Botox - 2 UI/kg por lado) nos mesmos sítios de aplicação 2 semanas após a inicial.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltração de placebo (soro fisiológico) de forma semelhante ao grupo TBA.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A avaliação final foi realizada 4-6 semanas após a primeira aplicação.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- “Physician Rating Scale” (PRS)</li> <li>- Dinamometria isocinética</li> <li>- Avaliação subjetiva do fisioterapeuta</li> </ul>

	- Avaliação subjetiva dos pais/cuidadores	
<b>Notas</b>	Como as duas aplicações de TBA foram realizadas com apenas 2 semanas de diferença e com uma baixa dose, este estudo foi considerado como sendo de dose única.	
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Estudo duplo-cego
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores tiveram mascaramento adequado.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>KOMAN et al. (2000)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Não descrito.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Estudo duplo-cego.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não descrito, mas aparentemente sim.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Grupo TBA (3 participantes) e Grupo Placebo (3 participantes). Razões não descritas.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> Múltiplos centros nos EUA, Canadá, Itália e Espanha.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 114 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 108 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 53 Grupo TBA.</li> <li>- 55 Grupo Placebo.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes deambuladores com PC</li> <li>- Idade 2-16 anos</li> <li>- Espasticidade dos membros inferiores com posição em equino do tornozelo na fase de apoio da marcha.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraturas fixas.</li> <li>- Movimentos atetóides graves.</li> <li>- Discrepância no comprimento dos membros acima de 5 cm.</li> <li>- Atrofia dos músculos da panturrilha.</li> <li>- Indicação de cirurgia ortopédica.</li> <li>- Cirurgia prévia nos pés.</li> <li>- Aplicação prévia de fenol ou álcool.</li> <li>- Tratamento atual ou prévio com TBA.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Variação): 4-11 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Masculino/Feminino): 68/46</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Hemi/Diparesia): 15/41</li> <li>- Grupo Placebo (Hemi/Diparesia): 17/41</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito, mas como todos os pacientes eram deambuladores, provavelmente se tratavam de GMFCS I, II and III.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primeira aplicação de TBA nos mm. gastrocnêmios (Botox - 4 UI/kg). A dose máxima foi de 200U.</li> <li>- Todos os pacientes receberam uma infiltração na mesma dose 4 semanas após a intervenção inicial.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação de Placebo (albumina humana e cloreto de sódio) de</li> </ul>

	forma semelhante ao realizado no grupo TBA.	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 semanas</li> <li>- Avaliações no início e após 2, 4, 8 e 12 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- “Physician Rating Scale” (PRS)</li> <li>- Amplitude de movimento passiva e ativa do tornozelo.</li> <li>- Medidas eletrofisiológicas.</li> <li>- Eventos adversos.</li> <li>- Formação de anticorpos.</li> </ul>	
<b>Notas</b>	<p>Um total de 145 pacientes foram inicialmente recrutados e foram incluídos na avaliação da segurança. Os dados de um centro (n = 15) foram excluídos da análise de efetividade pois a legislação do país em questão proibia o uso de medicação placebo em crianças. Consequentemente, os dados deste centro não apresentaram mascaramento.</p> <p>Como as duas aplicações de TBA foram realizadas com apenas 4 semanas de diferença e com uma baixa dose, este estudo foi considerado como sendo de dose única.</p>	
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Estudo multicêntrico, provavelmente alocação central pela descrição.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Estudo duplo-cego.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores tiveram mascaramento adequado.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.



<b>Estudo</b>	<b>LOVE et al. (2001)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Método da sequência de randomização não descrito, pareado por idade, GMFM e EAM.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não descrito, mas aparentemente sim.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Austrália.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito. Recrutamento por 25 meses.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 24 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 24 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 Grupo TBA;</li> <li>- 12 Grupo Controle.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PC com hemiparesia espástica.</li> <li>- Deformidade dinâmica e hiperatividade muscular no m. tríceps sural, interferindo com a função.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrações prévias de TBA nos 6 meses que antecederam o estudo.</li> <li>- Cirurgia ortopédica prévia.</li> <li>- Gessos seriados nos 6 meses anteriores.</li> <li>- Subluxação significativa do quadril (PM &gt; 39%).</li> <li>- Contratura fixa sem componente dinâmico.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Média/Varição): 6 anos e 4 meses/3-13 anos.</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos hemiparesia espástica.</li> </ul> <p><b>GMFCS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos GMFCS I.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA nos mm. tríceps sural e tibial posterior quando indicado (Botox – variando de 2,8-7,3 UI/kg). A dose total foi determinada baseado no tamanho do músculo, na gravidade da deformidade e no peso da criança.</li> <li>- Cuidado usual (incluindo o regime prévio de fisioterapia).</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuidado usual (incluindo o regime prévio de fisioterapia).</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 6 meses</li> <li>- Avaliações no início e após 1, 3 e 6 meses.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADM passivo do tornozelo (R2)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala de Tardieu Modificada (R1).</li> <li>- Escala de Ashworth Modificada.</li> <li>- Medida da Função Motora Grossa.</li> <li>- Satisfação parental (escala visual analógica).</li> </ul>	
<b>Notas</b>		
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Alto	Sem sigilo de alocação.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento devido à natureza das intervenções.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Alto	Não descrito mas aparentemente não.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>MALL et al. (2006)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A randomização foi feita utilizando uma lista pré-determinada.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Os participantes e avaliadores tiveram mascaramento adequado.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Sim.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 4 participantes saíram do estudo.  <i>Grupo TBA:</i> falta de dados (n = 1), violação do protocolo (n = 1), paciente teve (n = 1)  <i>Grupo Placebo:</i> falta de dados (n = 1)</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Não Descrito.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 9 centros da Alemanha e 1 centro da Áustria.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 61 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 57 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 27 Grupo TBA;</li> <li>- 30 Grupo Placebo.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC e espasticidade dos mm. adutores bilateral.</li> <li>- Idade de 18 meses a 10 anos.</li> <li>- Percentual de migração &lt; 50%</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Luxação do quadril.</li> <li>- Tratamento com TBA nos 9 meses anteriores ao estudo.</li> <li>- Cirurgia prévia nos músculos injetados.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP/Varição): 6,08/3,0/1,92-10,83 anos</li> <li>- Grupo Placebo (Média/DP/Varição): 5,75/2,17/2,33-10,0 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Both Groups (Masculino/Feminino): 37/24</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/tetraparesia): 22/10</li> <li>- Grupo Placebo (diparesia/tetraparesia): 17/11</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (I/II/III/IV/V): 1/3/12/12/4</li> <li>- Grupo Placebo (I/II/III/IV/V): 2/2/5/17/2</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA (Dysport - 30UI/kg) nos mm. adutores (2/3 da dose total) and nos mm. isquiotibiais mediais (1/3 total dose).</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação de albumina humana e lactose nos mm. adutores e isquiotibiais.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 3 meses</li> </ul>

	<p>Avaliações no início e após 4 e 12 semanas.</p> <p><b>Desfecho Primário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Distância entre os joelhos.</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdução do quadril (amplitude de movimento)</li> <li>- Escala de Ashworth modificada (EAM)</li> <li>- GMFM, escores meta e total.</li> <li>- “Goal Attainment Scale” (GAS)</li> </ul>	
<b>Notas</b>		
<b>AValiaÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	A randomização foi feita utilizando-se uma lista pré-determinada.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	A lista principal era mantida sob sigilo com o fornecedor da TBA.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Os participantes e pessoal tiveram mascaramento adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores tiveram mascaramento adequado.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>MOORE et al. (2008)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A randomização foi realizada utilizando uma sequência gerada por computador. A randomização foi estratificada em blocos de quatro de acordo com o envolvimento uni- ou bilateral.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Os participantes e avaliadores tiveram mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Sim.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 6 pacientes foram perdidos no seguimento e 19 pacientes saíram do estudo pois não perceberam benefício após o tratamento.</p> <p><i>Grupo TBA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Saíram do estudo (n=9)</li> <li>- Perda de seguimento (n=2)</li> </ul> <p><i>Grupo Placebo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Saíram do estudo (n=10)</li> <li>- Perda de seguimento (n=4)</li> </ul> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro no Reino Unido</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Pacientes recrutados de Outubro 1997 a Julho 1999.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 64 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 58 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 Grupo TBA;</li> <li>- 28 Grupo Placebo</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC diagnosticada por um neurologista pediátrico.</li> <li>- Espasticidade de um ou ambos os MMII.</li> <li>- Movimentação involuntária em excesso.</li> <li>- Idade entre 2-6 anos (2-8 anos se os mm. isquiotibiais fossem ser tratados).</li> <li>- Possibilidade de participar no estudo.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Outras doenças, deficiências ou situações que poderiam prejudicar o tratamento ou avaliações.</li> <li>- Contraturas fixas.</li> <li>- Tratamento prévio com TBA.</li> <li>- Contraindicações ao uso da TBA.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 5,30/1,67 anos</li> <li>- Grupo Placebo (Média/DP): 4,82/1,45 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 17/13</li> <li>- Grupo Placebo (Masculino/Feminino): 19/9</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/hemiparesia/tetraparesia): 20/5/5</li> <li>- Grupo Placebo (diparesia/hemiparesia/tetraparesia): 19/4/5</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Múltiplos ciclos de TBA (Dysport) aplicado nos músculos alvo.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose máxima de 15 UI/kg no primeiro ciclo.</li> <li>- A dose máxima foi aumentada em 5UI/kg a cada ciclo de 3 meses, até uma dose máxima de 30UI/kg.</li> <li>- As aplicações continuaram a cada 3 meses, se clinicamente indicado, por 2 anos.</li> <li>- Os músculos alvo foram selecionados de acordo com uma avaliação clínica individualizada.</li> <li>- O cuidado usual foi mantido com fisioterapia, órteses ou cirurgia ortopédica.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltração de soro fisiológico nas mesmas condições como acima.</li> </ul>	
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 2 anos.</li> <li>- Os pacientes foram avaliados no início, após 2, 6 e 12 semanas. Este padrão continuou por até 8 vezes durante 2 anos.</li> <li>- Os desfechos principais foram avaliados após 1 e 2 anos.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GMFM (mudança nos escores meta e total após 2 anos)</li> <li>- Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI – após 2 anos)</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GMFM (após 1 ano)</li> <li>- PEDI (após 2 anos)</li> <li>- Mudança de peso em 2 anos</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul> <p>- <b>Nota:</b> a amplitude de movimento não foi considerada entre os desfechos de interesse pelos autores, mas foi descrito no estudo e portanto utilizando nesta revisão.</p>	
<b>Notas</b>		
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	A randomização foi realizada utilizando-se uma sequência gerada por computador.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Alocação central.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Os participantes e pessoal tiveram mascaramento adequado.
Mascaramento dos	Risco Baixo	Os avaliadores tiveram mascaramento adequado.

avaliadores dos desfechos (viés de detecção)		
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>NAVARRETE et al. (2010)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A randomização foi estratificada pelo GMFCS, idade e gênero. A forma de geração da sequência não foi descrita.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Apenas os avaliadores tiveram mascaramento adequado.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro no Chile.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Março a Novembro de 2007</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 36 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 36 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 Grupo TBA;</li> <li>- 18 Grupo Controle.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC tipo diparesia ou hemiparesia espástica.</li> <li>- 3-10 anos</li> <li>- Espasticidade dos membros inferiores (EAM 2-3) interferindo com a função.</li> <li>- Inteligência normal ou déficit cognitivo leve.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não aceitação pelos pais/cuidadores.</li> <li>- Distúrbio extrapiramidal.</li> <li>- Força muscular &lt; 3.</li> <li>- Resistência prévia ou reação alérgica à TBA.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 6,92/2,58</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 6,62/2,42</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/hemiparesia): 17/1</li> <li>- Grupo Controle (diparesia/hemiparesia): 11/7</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (I/II/III/IV/V): 0/5/4/6/3</li> <li>- Grupo Placebo (I/II/III/IV/V): 1/7/5/4/1</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose única de TBA (Botox – dose máxima 15 UI/kg). Os músculos tratados foram selecionados utilizando-se a escala de Tardieu (considerando uma diferença entre R1 e R2 &gt; 20°).</li> <li>- Fisioterapia e Terapia Ocupacional 3x/semana (40 min/sessão, total de 12 sessões).</li> <li>- Órteses foram mantidas conforme necessário.</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fisioterapia e Terapia Ocupacional 3x/semana (40 min/sessão, total de 12 sessões).</li> <li>- Órteses foram mantidas conforme necessário.</li> </ul>



<b>Desfechos</b>	<b>Tempo de Seguimento:</b> - Seguimento de 6 meses - Avaliações no início e após 1, 3 e 6 meses. <b>Desfechos Primários</b> - Wee Functional Independence Measure” (WeeFIM) - Medida da Função Motora Grossa (GMFM)	
<b>Notas</b>		
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	A randomização foi estratificada pelo GMFCS, idade e gênero. A forma de geração da sequência não foi descrita.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	A alocação foi realizada utilizando envelopes opacos selados preparados por um avaliador externo.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento devido à natureza das intervenções.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores dos desfechos tiveram mascaramento adequado.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>REDDIHOUGH et al. (2002)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A geração da sequência de randomização não foi descrita. Os pacientes foram pareados por idade e nível do GMFCS.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 12 pacientes foram retirados ("7 requereram cirurgia durante o período do estudo e 5 por não seguir o protocolo de avaliação").</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Austrália.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 61 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 49 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22 Grupo 1</li> <li>- 27 Grupo 2</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC</li> <li>- Diparesia espástica ou tetraparesia leve a moderada.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirurgia ortopédica nos membros inferiores nos 12 meses anteriores ao início do estudo.</li> <li>- Tratamento com TBA ou gessos inibitórios nos 6 meses anteriores ao início do estudo.</li> <li>- Intervenções para tratamento de espasticidade generalizada, como o uso de baclofeno intratecal.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Média/Varição): 4 anos e 1 mês/22-80 meses</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Masculino/Feminino): 24/25</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos diparesia ou tetraparesia.</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo 1 (I/II/III/IV): 3/6/9/4</li> <li>- Grupo 2 (I/II/III/IV): 4/5/11/7</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Group 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo do tipo "cross-over"</li> <li>- Aplicação única multinível de TBA (marca não descrita, 8-20 UI/kg) dentro de 3 semanas após a avaliação inicial.</li> <li>- Programa regular de fisioterapia.</li> <li>- Após 6 meses as crianças no grupo 1 continuaram com fisioterapia isolada.</li> </ul> <p><b>Group 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fisioterapia isolada nos primeiros 6 meses.</li> <li>- No final do período de 6 meses, os pacientes receberam a aplicação de TBA como descrito acima.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 meses.</li> </ul>

	<p>- Fase TBA: Todos os pacientes foram avaliados no início, após 3 meses e 6 meses.</p> <p>- Fase Controle: 30 pacientes foram vistos no início e após 6 meses, e outros 19 pacientes foram vistos no início e após 3 e 6 meses.</p> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <p>- GMFM</p> <p>- “Vulpe Assessment Battery” (VAB).</p> <p>- Escala de Ashworth Modificada (EAM).</p> <p>- ADM.</p> <p>- Questionário de satisfação parental.</p>	
<b>Notas</b>		
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Geração da sequência não descrita, mas foi descrito pareamento dos pacientes.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Alto	Não descrito. Provavelmente não devido ao tipo de estudo e intervenções.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento devido ao tipo de estudo e intervenções.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Alto	Sem mascaramento dos avaliadores.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>SCHOLTES et al. (2006)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Sequência de randomização gerada por computador em blocos de 4, estratificados por centro.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 1 paciente do grupo controle deixou o estudo a pedido dos pais.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 4 centros na Holanda.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Pacientes recrutados de Outubro de 2001 a Março de 2003.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 47 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 46 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 Grupo TBA</li> <li>- 23 Grupo Controle</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC (diparesia espástica e hemiparesia).</li> <li>- 4-12 anos</li> <li>- Espasticidade dos membros inferiores em 2 ou mais grupos musculares interferindo com a mobilidade.</li> <li>- GMFCS níveis I a IV</li> <li>- Marcha com flexão persistente do joelho no apoio.</li> <li>- Capacidade de seguir instruções.</li> <li>- Conhecimento do idioma holandês.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamento com TBA nas 16 semanas precedentes</li> <li>- Cirurgia ortopédica nas 24 semanas precedentes.</li> <li>- Contraindicações para TBA ou anestesia geral.</li> <li>- Deformidades ortopédicas e contraturas graves.</li> <li>- Ataxia ou discinesia.</li> <li>- Outros problemas afetando a marcha.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 8,1/2,3</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 7,1/2,3</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 16/7</li> <li>- Grupo Controle (Masculino/Feminino): 16/7</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/hemiparesia): 20/3</li> <li>- Grupo Controle (diparesia/hemiparesia): 22/1</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (I/II/III/IV/V): 9/3/10/1/0</li> <li>- Grupo Controle (I/II/III/IV/V): 9/4/7/3/0</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação multinível única de TBA (Botox - 4-6UI/kg/grupo muscular). Dose máxima de 25 UI/kg para crianças &lt; 5 anos e 30UI/kg para crianças &gt;=</li> </ul>

	<p>6 anos. A seleção dos músculos foi baseada na análise de marcha e avaliação clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programa intensivo de reabilitação. Cada criança foi tratada 3-5x/semana por 12 semanas (sessões de 45-60min).</li> <li>- Gessos seriados foram utilizados se a dorsiflexão do tornozelo &lt; 0°.</li> <li>- Palmilhas rígidas ou órteses suropodálicas foram utilizadas se necessário.</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programa usual de fisioterapia (baixa intensidade, 1-2 sessões de 30-60 minutos por semana). Alguns dos pacientes utilizavam órteses.</li> <li>- Após 18-30 semanas os pacientes do grupo controle também foram tratados com TBA.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 meses</li> <li>- <i>Grupo TBA:</i> Avaliações no início e após 6, 12, 24 e 48 semanas.</li> <li>- <i>Grupo Controle:</i> Avaliações a cada 6 semanas na fase controle. Após este período o protocolo de avaliações do grupo TBA foi seguido.</li> </ul> <p><b>Desfecho Primário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliação do GMFM (Medida da Função Motora Grossa).</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo energético (apenas em 24 pacientes).</li> <li>- Escore de problemas auto-relatado pelos pais/cuidadores.</li> </ul>
<b>Notas</b>	<p>Como todos os pacientes neste estudo receberam a aplicação de TBA no final do protocolo, os autores também realizaram uma análise do tipo antes-depois para toda a coorte. Para esta revisão, foram avaliadas apenas as comparações entre o grupo TBA e controle. Este estudo relatou desfechos diferentes para os mesmos pacientes incluídos no estudo de SCHOLTES et al. (2007).</p>

#### AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS

<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Sequência gerada por computador.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Alto	Não descrito. Provavelmente sem sigilo de alocação devido ao tipo das intervenções
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Alto	Sem mascaramento.

Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	O custo energético estava disponível apenas para parte dos pacientes. Entretanto, este desfecho não fazia parte dos desfechos de interesse desta revisão.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>SCHOLTES et al. (2007)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Sequência de randomização gerada por computador em blocos de 4, estratificados por centro. (descrito no estudo de SCHOLTES et al. (2006))</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 1 paciente do grupo controle deixou o estudo a pedido dos pais.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 4 centros na Holanda.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Pacientes recrutados de Outubro de 2001 a Março de 2003.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 47 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 46 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 Grupo TBA</li> <li>- 23 Grupo Controle</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC (diparesia espástica e hemiparesia).</li> <li>- 4-12 anos</li> <li>- Espasticidade dos membros inferiores em 2 ou mais grupos musculares interferindo com a mobilidade.</li> <li>- GMFCS níveis I a IV</li> <li>- Marcha com flexão persistente do joelho no apoio.</li> <li>- Capacidade de seguir instruções.</li> <li>- Conhecimento do idioma holandês.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamento com TBA nas 16 semanas precedentes</li> <li>- Cirurgia ortopédica nas 24 semanas precedentes.</li> <li>- Contraindicações para TBA ou anestesia geral.</li> <li>- Deformidades ortopédicas e contraturas graves.</li> <li>- Ataxia ou discinesia.</li> <li>- Outros problemas afetando a marcha.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 8,1/2,3</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 7,1/2,3</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 16/7</li> <li>- Grupo Controle (Masculino/Feminino): 16/7</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/hemiparesia): 20/3</li> <li>- Grupo Controle (diparesia/hemiparesia): 22/1</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (I/II/III/IV/V): 9/3/10/1/0</li> <li>- Grupo Controle (I/II/III/IV/V): 9/4/7/3/0</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação multinível única de TBA (Botox - 4-6UI/kg/grupo muscular).</li> </ul>

	<p>Dose máxima de 25 UI/kg para crianças &lt; 5 anos e 30UI/kg para crianças &gt;= 6 anos. A seleção dos músculos foi baseada na análise de marcha e avaliação clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programa intensivo de reabilitação. Cada criança foi tratada 3-5x/semana por 12 semanas (sessões de 45-60min).</li> <li>- Gessos seriados foram utilizados se a dorsiflexão do tornozelo &lt; 0°.</li> <li>- Palmilhas rígidas ou órteses suropodálicas foram utilizadas se necessário.</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Programa usual de fisioterapia (baixa intensidade, 1-2 sessões de 30-60 minutos por semana). Alguns dos pacientes utilizavam órteses.</li> <li>- Após 18-30 semanas os pacientes do grupo controle também foram tratados com TBA.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 6 meses</li> <li>- <i>Grupo TBA</i>: Avaliações no início e após 6, 12 e 24 semanas. A análise de marcha foi realizada apenas no início, e após 6 e 24 semanas.</li> <li>- <i>Grupo Controle</i>: Duas avaliações com um intervalo médio de 24.61 semanas (DP 5,7; Variação 18-30).</li> </ul> <p><b>Desfecho Primário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala “Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing” (GAIT)</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADM</li> <li>- Espasticidade (escala de Tardieu).</li> </ul>
<b>Notas</b>	<p>Este estudo relatou desfechos diferentes para os mesmos pacientes do estudo de SCHOLTES et al. (2007).</p>

#### AValiação de Risco de Viés

Viés	Risco	Descrição
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Sequência gerada por computador.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Alto	Não descrito. Provavelmente sem sigilo de alocação devido ao tipo de intervenções.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Incerto	As avaliações da marcha foram realizadas por um avaliador independente que desconhecia a alocação dos pacientes.



Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>SUTHERLAND et al. (1999)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Não descrito, mas alocação central foi realizada.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Estudo duplo-cego.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 1 paciente do grupo Placebo não pode completar o segundo estudo de marcha dentro do período previsto devido a doença não relacionada.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro nos EUA. Este estudo foi parte de um ensaio clínico multicêntrico que avaliou diferentes desfechos.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito.</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 20 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 19 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 Grupo TBA;</li> <li>- 9 Grupo Placebo.</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de PC.</li> <li>- Equino dinâmico.</li> <li>- 2-16 anos de idade.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraturas fixas.</li> <li>- Cirurgia ortopédica prévia.</li> <li>- Aplicação de TBA prévia.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Média/Varição): 6,1/2,4-12,5 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (Masculino/Feminino): 16/4</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos (tetraparesia/diparesia/hemiparesia): 1/9/10</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito. Possivelmente todos GMFCS I, II ou III.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duas aplicações de TBA (Botox - 4UI/kg) nas cabeças medial e lateral do gastrocnêmio, com 4 semanas de intervalo.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação semelhante de Placebo.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 8 semanas</li> <li>- Avaliações no início e após 8 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Análise tridimensional da marcha.</li> <li>- Dorsiflexão dinâmica do tornozelo.</li> <li>- Parâmetros lineares.</li> <li>- Eletromiografia dinâmica.</li> <li>- Dorsiflexão passiva do tornozelo.</li> </ul>

	- Força de flexão plantar (não disponível para todos os participantes).	
<b>Notas</b>	Como as duas aplicações de TBA foram realizadas com 4 semanas de intervalo e com baixa dose, este estudo foi considerado como sendo de dose única.	
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Alocação central.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Os participantes e pessoal envolvido com o estudo tiveram mascaramento adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores tiveram mascaramento adequado.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	A força de flexão plantar não estava disponível para todos os pacientes, mas não era um desfecho de interesse para esta revisão.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>TEDROFF et al. (2010)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A geração da sequência foi realizada por um profissional de estatística externo ao estudo. Vinte envelopes selados foram produzidos em blocos de quatro.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> 1 paciente no Grupo TBA mudou de país antes da primeira aplicação.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na Suécia.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Não descrito</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 16 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 15 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 Grupo TBA</li> <li>- 9 Grupo Controle</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC uni ou bilateral.</li> <li>- Critérios específicos não descritos.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 16,7/5,1 meses</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 15,6/3,0 meses</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 3/3</li> <li>- Grupo Controle (Masculino/Feminino): 4/5</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/hemiparesia): 4/2</li> <li>- Grupo Controle (diparesia/hemiparesia): 5/4</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (I/II/III/IV/V): 4/2/0/0/0</li> <li>- Grupo Controle (I/II/III/IV/V): 4/4/1/0/0</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dois ciclos de aplicação de TBA (Botox - 6UI/kg/membro afetado) nos músculos gastrocnêmios com 6 meses de intervalo.</li> <li>- Todos os cuidadores foram instruídos a realizar um programa de alongamentos diários do m. tríceps sural (15 min ao dia).</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protocolo de alongamento como descrito acima.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 1 ano (considerado a fase “tratamento” do estudo). Após este período, os pacientes foram seguidos e ambos os grupos receberam TBA conforme necessário. A avaliação final foi realizada em um tempo médio de 3,5 anos (DP 3,5 meses).</li> <li>- Nesta revisão, foi avaliada apenas a fase controlada do estudo (avaliações no</li> </ul>

	<p>início e após 1 ano).</p> <p><b>Desfecho Primário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escala de Ashworth Modificada.</li> <li>- ADM.</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medida da Função Motora Grossa (GMFM).</li> <li>- “Pediatric Evaluation Disability Inventory” (PEDI)</li> <li>- “Gillete Gait Index” (GGI) – Mensurado apenas na avaliação final (após a fase controlada do estudo), e portanto não considerado para esta revisão.</li> </ul>	
<b>Notas</b>		
<b>AValiação de Risco de Viés</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Geração da sequência não descrita de forma clara, mas provavelmente adequada. Foi descrito um processo de randomização que incluiu 20 envelopes selados, em blocos de quatro, produzidos por um estatístico externo.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Sigilo de alocação adequado.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento devido à natureza das intervenções.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Incerto	Sem mascaramento da maioria dos desfechos. A avaliação final da marcha foi realizada sem conhecimento da alocação dos grupos.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos para a fase “tratamento” do estudo.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>UBHI et al. (2000)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> A sequência de randomização foi gerada pelo departamento de estatística da instituição. Alocação central.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Mascaramento dos participantes e pessoal.</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Paciente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro no Reino Unido.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Pacientes recrutados de setembro 1996 a março 1998</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 40 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 40 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22 Grupo TBA</li> <li>- 18 Grupo Placebo</li> </ul> <p><b>Crítérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC (diparesia e hemiparesia espástica).</li> <li>- 2-16 anos</li> <li>- Espasticidade dos MMII em 2 ou mais grupos musculares interferindo com a mobilidade.</li> <li>- Capacidade de deambular com ou sem meios auxiliares.</li> <li>- Equino dinâmico do tornozelo.</li> </ul> <p><b>Crítérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamento prévio com TBA.</li> <li>- Cirurgia prévia no membro inferior.</li> <li>- Contraturas fixas.</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Mediana/Varição): 5,5/2,8-13,9 anos</li> <li>- Grupo Placebo (Mediana/Varição): 6,2/3,4-16,4 anos</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 10/12</li> <li>- Grupo Placebo (Masculino/Feminino): 13/5</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (diparesia/hemiparesia): 13/9</li> <li>- Grupo Placebo (diparesia/hemiparesia): 15/3</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito. De acordo com os critérios de inclusão, provavelmente os participantes incluídos se classificariam como GMFCS I, II ou III.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciclo único de aplicações de TBA (Dysport - 25UI/kg para os diparéticos e 15UI/kg para os hemiparéticos) no m. tríceps sural. Adicionalmente, três pacientes receberam aplicações de TBA nos mm. isquiotibiais devido a espasticidade significativa.</li> </ul> <p><b>Grupo Placebo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação de Placebo como descrito acima, contendo todos os excipientes excetuando-se a toxina.</li> </ul>

<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 12 semanas.</li> <li>- Avaliações no início e após 2, 6 e 12 semanas.</li> </ul> <p><b>Desfecho Primário:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliação videográfica da marcha (VGA)</li> </ul> <p><b>Desfechos Secundários:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medida da Função Motora Grossa (GMFM)</li> <li>- Dorsiflexão passiva do tornozelo</li> <li>- “Physiological Cost Index” (PCI)</li> </ul>	
<b>Notas</b>		
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	A sequência de randomização foi gerada pelo departamento de estatística da instituição.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Baixo	Alocação central.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Baixo	Os participantes e pesquisadores tiveram mascaramento adequado.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Baixo	Os avaliadores tiveram mascaramento adequado.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Escores VGA não disponíveis em proporção semelhante entre os grupos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

<b>Estudo</b>	<b>XU et al. (2006)</b>
<b>Métodos</b>	<p><b>Método de Randomização:</b> Sequência de randomização gerada por computador, estratificada pela EAM, GMFM e velocidade de marcha.</p> <p><b>Mascaramento:</b> Sem mascaramento</p> <p><b>Análise por intenção de tratar:</b> Não.</p> <p><b>Perda do seguimento:</b> Não.</p> <p><b>Unidade de Análise:</b> Cada membro inferior foi analisado separadamente.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Local:</b> 1 centro na China.</p> <p><b>Período do Estudo:</b> Junho 2004 a Agosto 2005</p> <p><b>Número Randomizado:</b> 43 participantes.</p> <p><b>Número Avaliado:</b> 43 participantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 Grupo TBA (32 membros)</li> <li>- 20 Grupo Controle (29 membros)</li> </ul> <p><b>Critérios de Inclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças com PC.</li> <li>- 2-10 anos.</li> <li>- Espasticidade dos flexores plantares (EAM <math>\geq</math> 2).</li> <li>- Capacidade de deambular independentemente &gt; 3 metros.</li> <li>- Capacidade de compreender instruções simples.</li> </ul> <p><b>Critérios de Exclusão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idade &lt; 2 ou &gt; 10 anos.</li> <li>- Sequela de trauma encefálico ou encefalite.</li> <li>- EAM dos flexores plantares &lt; 2</li> </ul> <p><b>Idade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Média/DP): 55,3/11,5 meses</li> <li>- Grupo Controle (Média/DP): 51,7/8,6 meses</li> </ul> <p><b>Gênero:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo TBA (Masculino/Feminino): 16/7</li> <li>- Grupo Controle (Masculino/Feminino): 13/7</li> </ul> <p><b>Distribuição Motora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito</li> </ul> <p><b>GMFCS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não descrito. Pelos critérios de inclusão, todos se classificariam como GMFCS I, II e III.</li> </ul>
<b>Intervenções</b>	<p><b>Grupo TBA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplicação única de TBA (HengLi - 12/UI/kg) nos mm. flexores plantares do tornozelo.</li> <li>- Fisioterapia iniciada 72h após a aplicação da toxina, de forma intensiva e diária, 3h por sessão.</li> <li>- 10 dias após a entrada no estudo, os pacientes continuaram com um programa de terapia domiciliar.</li> </ul> <p><b>Grupo Controle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apenas o protocolo de fisioterapia descrito acima.</li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<p><b>Tempo de Seguimento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seguimento de 3 meses</li> </ul>



	<p>- Avaliações no início e após 1, 2 e 3 meses.</p> <p><b>Desfechos Primários</b></p> <p>- Dorsiflexão passiva do tornozelo com o joelho em extensão.</p> <p>- Escala de Ashworth modificada (EAM).</p> <p>- “Composite spasticity scale” (CSS).</p> <p>- Medida da função motora grossa (GMFM), dimensões D e E.</p> <p>- Velocidade de marcha.</p>	
<b>Notas</b>		
<b>AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS</b>		
<b>Viés</b>	<b>Risco</b>	<b>Descrição</b>
Geração de sequência de randomização (viés de seleção)	Risco Baixo	Geração da sequência de randomização.
Sigilo de alocação (viés de seleção)	Risco Incerto	Não descrito de forma clara.
Mascaramento dos participantes e pessoal (viés de performance)	Risco Alto	Sem mascaramento.
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Risco Incerto	Os autores descreveram avaliação dos desfechos com mascaramento, mas não forneceram descrição adequada dos métodos utilizados para garantir o mesmo. O contato direto com o paciente torna difícil obter mascaramento com os desfechos especificados neste estudo.
Dados incompletos (viés de atrito)	Risco Baixo	Sem dados incompletos.
Relato seletivo (viés de publicação)	Risco Incerto	O protocolo do estudo não estava disponível, mas os desfechos mais relevantes parecem ter sido relatados.

## APÊNDICE 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

ESTUDO	MOTIVO PARA EXCLUSÃO
ACKMAN et al. (1998)	Publicado como resumo de congresso. Estudo prospectivo não randomizado.
AMIRSALARI et al. (2011)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA versus TBA + Gessos seriados.
AYLLON et al. (2003)	Publicado como resumo de congresso. Estudo prospectivo não randomizado.
BARBER et al. (2013)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou aplicação de TBA em um ponto versus múltiplos pontos no Tríceps Sural.
BARWOOD et al. (2000)	Sem desfechos de interesse.
BARWOOD et al. (2002)	Publicação duplicada do estudo de BARWOOD et al. (2000).
BOSTOCK et al. (2009)	Publicado como resumo de congresso. TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente.
BOTTOS et al. (2003)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA versus TBA + Gessos seriados.
CORRY e GRAHAM (1997)	Publicado como resumo de congresso. Aparentemente o mesmo estudo de CORRY et al. (1998)
CORRY et al. (2000)	Publicado como resumo de congresso. Aparentemente representando uma aula ministrada.
DALVAND et al. (2012)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA versus TBA + Gessos seriados.
DESLOOVERE et al. (2001)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou o uso de gessos seriados antes e após a infiltração de TBA.
DETREMBLEUR et al. (2002)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA com e sem estimulação elétrica.
DIMITRIJEVIC et al. (2007)	Estudo <i>quasi</i> -randomizado comparando a aplicação de TBA versus Placebo. O procedimento de randomização foi descrito pelo autor em comunicação pessoal: "Os pais selecionaram números; crianças com números pares foram incluídas no grupo experimental e crianças com números ímpares foram incluídas no grupo controle".

DINCER et al. (2008)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA + Fisioterapia versus TBA + Órteses.
GOLDBERG (2000)	Comentário publicado sobre o estudo de KOMAN et al. (2000)
GRAHAM (2000)	O artigo é um editorial
GRAHAM et al. (2008)	Sem desfechos de interesse para esta revisão. O estudo comparou a aplicação de TBA + Órtese de abdução ao cuidado usual em crianças com PC. Os desfechos avaliados foram o percentual de migração radiográfica do quadril e a taxa de progressão para tratamento cirúrgico. O estudo de BOYD et al. (2001), incluído nesta revisão, publicou desfechos funcionais para parte dos pacientes deste ECCR multicêntrico.
HANSEN et al. (2011)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo avaliou a aplicação de TBA com e sem a presença de um palhaço durante o procedimento.
HAWAMDEH et al. (2007)	Estudo não randomizado comparando a aplicação de TBA versus um grupo controle.
HU et al. (2009)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou uma dose alta com uma dose baixa de TBA.
JAVADZADEH et al. (2006)	Publicado como resumo de congresso. TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou três doses diferentes de TBA.
JIANJUN et al. (2013)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo avaliou a aplicação de TBA com e sem reabilitação.
JOZWIAK et al. (2007)	Sem desfechos de interesse para esta revisão. O estudo comparou a aplicação de TBA ao cuidado usual em crianças com PC. Os desfechos avaliados foram relativos ao percentual de migração radiográfica do quadril .
KANG et al. (2007)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA com e sem estimulação elétrica.
KANOVSKY et al. (2009)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA a cada 4 meses à aplicação anual.
KIM et al. (2011)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou duas preparações comerciais de TBA.
KOMAN (2006)	Comentário publicado sobre o estudo de MALL et al. (2006)
KWON et al. (2010)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA versus TBA + Gessos seriados.

LEE et al. (2009)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou duas técnicas de diluição da TBA.
LEE et al. (2011)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA versus TBA + Gessos seriados.
LOVE et al. (2009)	Publicado como resumo de congresso. TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou duas idades de início para a aplicação de TBA.
MOHAMED et al. (2001)	Estudo retrospectivo.
MOORE et al. (2004)	Publicado como resumo de congresso. Aparentemente o mesmo estudo de MOORE et al. (2008)
NAUMANN e MOORE (2003)	O artigo é uma carta ao editor.
NEWMAN et al. (2007)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA associado a gessos seriados de início imediato ou tardio.
NIU et al. (2014)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou uma dose alta com uma dose baixa de TBA.
O'DONNELL (2001)	Comentário publicado sobre o estudo de UBHI et al. (2000)
PARK et al. (2010)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou a aplicação de TBA versus TBA + Gessos seriados.
PIEPER (2001)	Artigo sumarizando o estudo de KOMAN et al., (2000)
POLAK et al. (2002)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou uma dose alta com uma dose baixa de TBA.
PREISS et al. (2003)	O artigo é uma revisão narrativa.
RICHMAN et al. (1996)	Publicado como resumo de congresso. Não se trata de um ECCR.
ROBERTSHAW et al. (2005)	O artigo é uma carta ao editor comunicando os resultados de um estudo prospectivo não randomizado.
SÄTILÄ et al. (2005)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou dois sítios de infiltração de TBA.
SÄTILÄ et al. (2006)	Estudo não randomizado comparando duas dosagens de TBA.
SÄTILÄ et al. (2008)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou aplicação de TBA em um ponto versus múltiplos pontos.

STEENBEEK et al. (2005)	Sem desfechos de interesse para esta revisão. O estudo teve um desenho de múltiplos "baselines", com aplicação de TBA nos membros inferiores de todos os pacientes, mas com um intervalo de 6 semanas, durante o qual um grupo foi controle do outro. Este estudo avaliou apenas o "Goal Attainment Scaling" como desfecho, que não fazia parte do protocolo da presente revisão.
THOMAS et al. (2012)	Publicado como resumo de congresso. TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente.
THORLEY et al. (2012)	Protocolo do estudo de COPELAND et al. (2014) publicado previamente.
VAN CAMPENHOUT et al. (2013)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou duas técnicas de infiltração de TBA.
VAN DER HOUWEN et al. (2011)	Sem desfechos de interesse para esta revisão. O estudo comparou a aplicação de TBA ao cuidado usual em crianças com PC. O desfecho avaliado foi apenas a eletromiografia de superfície. Aparentemente os pacientes foram os mesmos do estudo de SCHOLTES et al. (2006).
WANG e GAO (2007)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou múltiplas doses de TBA.
WANG et al. (2008)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou múltiplas doses de TBA.
WILLIAMS et al. (2013)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou o fortalecimento muscular antes ou depois da aplicação de TBA.
WISSEL et al. (1999)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou uma dose alta com uma dose baixa de TBA.
WONG et al. (2005)	Estudo não randomizado comparando a aplicação de TBA versus a rizotomia dorsal seletiva.
WYATT et al. (1998)	Publicado como resumo de congresso. Aparentemente o mesmo estudo de SUTHERLAND et al. (2009)
XU et al. (2009)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou duas técnicas de aplicação de TBA.
YAJIE e BAOQIN (2008)	O artigo é uma carta ao editor comunicando os resultados de um estudo prospectivo não randomizado.
ZIER et al. (2008)	TBA aplicada em todos os participantes, sem grupo controle recebendo uma intervenção diferente. O estudo comparou duas técnicas de sedação para a aplicação de TBA.
ZONTA et al. (2013)	Estudo prospectivo não randomizado.

**ANEXOS**

## ANEXOS

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO PAULO - UNIFESP/  
HOSPITAL SÃO PAULO



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O USO DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE DOS MEMBROS INFERIORES EM PORTADORES DE PARALISIA CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

**Pesquisador:** Francesco Camara Blumetti

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 21316813.4.0000.5505

**Instituição Proponente:** Departamento de Ortopedia e Traumatologia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 394.377

**Data da Relatoria:** 13/09/2013

## Apresentação do Projeto:

A paralisia cerebral (PC) é considerada a causa mais comum de deficiência física na infância nos países desenvolvidos, afetando cerca de dois em cada 1000 nascidos vivos (Blair 2010). A espasticidade é o tipo de distúrbio motor mais comum na PC, e é definida como um aumento do tônus com o estiramento rápido das fibras musculares (Sanger 2003). Os métodos de tratamento da espasticidade podem ser dividido em sistêmico, neurocirúrgico e local. Os métodos locais são representados pelos bloqueios neurolíticos com fenol ou toxina botulínica, e tem como vantagens não apresentarem efeitos sistêmicos significativos, além de serem pouco invasivos e permitirem atuar apenas nos grupamentos musculares de interesse (Koman et al. 1996). A toxina botulínica é produzida pelo Clostridium botulinum, uma bactéria anaeróbia gram-positiva causadora do botulismo humano. A toxina atua na placa mioneural, diminuindo a liberação de acetilcolina e induzindo a um bloqueio neuromuscular (Brin 1997; Kostrzewa e Segura-Aguilar 2007). Nas últimas duas décadas, vimos um grande número de estudos sendo publicados sobre o uso da toxina botulínica do tipo A (TBA) no tratamento da espasticidade na PC (Koman et al. 1993; 1994; 1996). Entretanto, a grande heterogeneidade de grupamentos musculares visados e tipos de desfechos avaliados tornam as evidências disponíveis de difícil interpretação para o médico assistente. Dentro do conceito da medicina baseada em evidências, o melhor desenho de estudo

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

**Bairro:** VILA CLEMENTINO

**CEP:** 04.023-061

**UF:** SP **Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)5539-7162

**Fax:** (11)5571-1062

**E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO PAULO - UNIFESP/  
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 394.377

para sumarizar de forma organizada o resultado destes ensaios clínicos seria a revisão sistemática (Sackett et al. 1996). Uma revisão sistemática prévia avaliou o papel da TBA no controle da espasticidade dos membros inferiores

na PC. Entretanto, o estudo foi publicado em 2000, antes de grande parte da massa de evidência sobre o tema ter sido gerada (Ade-Hall e Moore 2000). Tanto a morbidade causada por esta condição clínica quanto o potencial impacto econômico ao sistema de saúde, justificam a necessidade de se determinar a efetividade e segurança desta abordagem terapêutica para este grupo de pacientes.

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo deste trabalho é avaliar a segurança e a efetividade do uso da TBA no tratamento da espasticidade dos membros inferiores na PC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

sem riscos envolvidos

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados ou quasirandomizados.

O presente estudo será desenvolvido junto à Disciplina de Ortopedia Pediátrica e ao Grupo de Medicina Baseada em Evidências do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo e UNIFESP, com o apoio do Cochrane Movement Disorders Group, em Lisboa - Portugal.

Nesta revisão serão incluídos apenas ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) ou quasi-randomizados que preencherem os critérios de inclusão, independente do idioma e do ano de publicação. Um ECCR utiliza o princípio da probabilidade para alocar os participantes para cada um dos grupos do estudo. Um ensaio clínico quasi-randomizado usa um método de aleatorização inadequado para designar os participantes para as diferentes intervenções.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados de forma adequada

**Recomendações:**

não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem inadequações.

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO PAULO - UNIFESP/  
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 394.377

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

projeto adequado cumprindo as recomendações do CEP UNIFESP.

SAO PAULO, 13 de Setembro de 2013

---

**Assinador por:**  
**MIRIAN APARECIDA GHIRALDINI FRANCO**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

## ANEXO 2 – ESCALA VISUAL DE MARCHA DE EDINBURGO

TABLE 1. *Edinburgh visual gait score chart*

Stance					
Foot	Flexion 2	1	Normal 0	1	Extension 2
1. Initial contact			Heel contact	Flatfoot contact	Toe contact
2. Heel lift	No forefoot contact	Delayed	Normal	Early	No heel contact
3. Max ankle dorsiflexion	Excessive dorsiflxn (>40° df)	Increased dorsiflxn (26°–40° df)	Normal dorsiflxn (5°–25° df)	Reduced dorsiflxn (10° pl–4° df)	Marked plantarflxn (>10° pl)
4. Hindfoot varus/valgus	Severe valgus	Mod valgus	Neutral/slight valgus	Mild varus	Severe varus
5. Foot rotation	Marked extn >KPA (by >40°)	Mod ext >KPA (by 21°–40°)	SI more extn than KPA (by 0°–20°)	Mod int >KPA (by 1°–25°)	Marked int >KPA (by >25°)
Knee					
8. Knee progression angle	External, part knee cap visible	External, all knee cap visible	Neutral, knee cap midline	Internal, all knee cap visible	Internal, part knee cap visible
9. Peak extn stance	Severe flexn (>25°)	Mod flexn (16°–25°)	Normal (0°–15° flexn)	Mod hyperextn (1°–10°)	Severe hyperextn (>10°)
Hip					
12. Peak extn stance	Severe flexn (>15°)	Mod flexn (1°–15° flxn)	Normal (0°–20° extn)	Mod hyperextn (21°–35° extn)	Marked hyperextn (>35°)
Pelvis					
14. Obliquity at mid stance	Marked down (>10°)	Mod down (1°–10°)	Normal obliquity (0°–5° up)	Mod up (6°–15°)	Marked up (>15°)
15. Rotation at mid stance	Marked retraction (>15°)	Mod retraction (6°–15°)	Normal (5° retr–10° pro)	Mod protraction (11°–20°)	Severe protraction (>20°)
Trunk					
16. Peak sagittal position	Marked forward	Mod forward lean	Normal upright	Mod backward lean	N/A
17. Max lateral shift	Marked	Mod	Normal	Reduced	N/A
Swing					
Foot	Flexion 2	1	Normal 0	1	Extension 2
6. Clearance in swing					
7. Max ankle dorsiflexion	Excessive dorsiflxn (>30° df)	High steps Increased dorsiflxn (16°–30° df)	Full Normal dorsiflxn (15° df–5° pl)	Reduced Mod plantarflxn (6°–20° pl)	None Marked plantarflxn (>20° pl)
Knee					
10. Terminal swing	Severe flexn (>30°)	Mod flexn (16°–30°)	Normal (5°–15° flxn)	Mod overextn (4° flx–10° xtn)	Severe hyperextn (>10° xtn)
11. Peak flexn swing	Severely increased (>85° flxn)	Mod increased (71°–85° flxn)	Normal (50°–70° flxn)	Mod reduced (35°–49° flxn)	Severely reduced (<35° flxn)
Hip					
13. Peak flexion swing	Marked increase (>60° flxn)	Increased flexn (46°–60° flxn)	Normal flexn (25°–45° flxn)	Reduced flexn (10°–24° flxn)	Severely reduced (<10° flxn)

## ANEXO 3 – MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA GROSSA

### MEDIDA DA FUNÇÃO MOTORA GROSSA (GMFM)

#### FOLHA DE PONTUAÇÃO (GMFM-88 e GMFM-66)\*

Nome da criança: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Data da avaliação:

Data de nascimento:

Idade cronológica  anos  meses

Nome do avaliador: \_\_\_\_\_

Nível no GMFCS<sup>1</sup>

I     II     III     IV     V

Condições de teste (p. ex., local, vestuário, tempo, outras pessoas presentes):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

A GMFM é um instrumento de observação padronizado, elaborado e validado para medir mudança na função motora grossa que ocorre ao longo do tempo nas crianças com paralisia cerebral. O sistema de pontuação deve ser entendido como diretriz genérica. Entretanto, a maioria dos itens tem descrição específica para cada pontuação. É obrigatório que as diretrizes contidas no manual sejam usadas para pontuar cada item.

<b>SISTEMA DE PONTUAÇÃO*</b>	0 = não inicia
	1 = inicia
	2 = completa parcialmente
	3 = não completa
	NT = não testado (usado na pontuação pelo GMAE)

**É importante diferenciar a verdadeira pontuação “0” (criança não inicia) dos itens que não são testados (NT), se você estiver interessado em usar o programa Estimador de Habilidade Motora Grossa GMFM-66**

O programa Estimador de Habilidade Motora Grossa 2 (GMAE-2) GMFM-66 está disponível para *download* no endereço [www.canchild.ca](http://www.canchild.ca) para aqueles que adquiriram o Manual da GMFM. A GMFM-66 é válida apenas para aplicação a crianças com paralisia cerebral.

#### Contato para Grupos de Pesquisa:

CanChild Centre For Childhood Disability Research, Institute for Applied Health Sciences, McMaster University  
1400 Main St. W., Room 408  
Hamilton, ON Canada L8S 1C7.  
E-mail: [canchild@mcmaster.ca](mailto:canchild@mcmaster.ca) - Website: [www.canchild.ca](http://www.canchild.ca).

<sup>1</sup>O nível GMFCS é uma medida da gravidade da função motora. Definições para o GMFCS (expandido e revisado) são encontradas em Palisano et al. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008; 50:744-50, e no programa Estimador de Habilidade Motora Grossa 2 (GMAE-2). Acesso: <http://motorgrowth.canchild.ca/en/GMFCS/resources/GMFCS-ER.pdf>.

(\*) Tradução para a Língua Portuguesa realizada por Luara Tomé Cyrillo e Maria Cristina dos Santos Galvão, fisioterapeutas da AACD – Associação de Assistência à Criança Deficiente, São Paulo, SP, Brasil.

Assinale (✓) a pontuação apropriada: se algum item não é testado (NT), circule o número do item na coluna à direita.

ITEM	A: DEITAR E ROLAR	PONTUAÇÃO						NT		
1	SUP: CABEÇA NA LINHA MÉDIA: vira a cabeça com membros simétricos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	1.
*2	SUP: traz as mãos para a linha média, dedos uns com os outros .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	2.
3	SUP: levanta a cabeça 45° .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	3.
4	SUP: flexiona quadril e joelho direito em amplitude completa .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4.
5	SUP: flexiona quadril e joelho esquerdo em amplitude completa .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	5.
*6	SUP: alcança com o braço direito, mão cruza a linha média em direção ao brinquedo .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	6.
*7	SUP: alcança com o braço esquerdo, mão cruza a linha média em direção ao brinquedo .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	7.
8	SUP: rola para a posição prona sobre o lado direito .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	8.
9	SUP: rola para a posição prona sobre o lado esquerdo .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	9.
*10	PR: levanta a cabeça na vertical .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	10.
11	PR SOBRE OS ANTEBRAÇOS: levanta cabeça na vertical, cotovelos estendidos, peito elevado .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	11.
12	PR SOBRE OS ANTEBRAÇOS: peso sobre o antebraço direito, estende completamente o braço contralateral para a frente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	12.
13	PR SOBRE OS ANTEBRAÇOS: peso sobre o antebraço esquerdo, estende completamente o braço contralateral para a frente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	13.
14	PR: rola para a posição supina sobre o lado direito .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	14.
15	PR: rola para a posição supina sobre o lado esquerdo .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	15.
6	PR: pivoteia 90° para a direita usando os membros .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	16.
17	PR: pivoteia 90° para a esquerda usando os membros .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	17.
<b>TOTAL DA DIMENSÃO A</b>										
<input style="width: 100px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>										

ITEM	B: SENTAR	PONTUAÇÃO						NT		
*18	SUP: MÃOS SEGURADAS PELO AVALIADOR: puxa-se para sentar com controle de cabeça .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	18.
19	SUP: rola para o lado direito, consegue sentar .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	19.
20	SUP: rola para o lado esquerdo, consegue sentar .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	20.
*21	SENTADA SOBRE O TAPETE, APOIADA NO TÓRAX PELO TERAPEUTA: levanta a cabeça na vertical, mantém por 3 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	21.
*22	SENTADA SOBRE O TAPETE, APOIADA NO TÓRAX PELO TERAPEUTA: levanta a cabeça na linha média, mantém por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	22.
*23	SENTADA SOBRE O TAPETE, BRAÇO(S) APOIADO(S): mantém por 5 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	23.
*24	SENTADA SOBRE O TAPETE: mantém braços livres por 3 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	24.
*25	SENTADA SOBRE O TAPETE COM UM BRINQUEDO PEQUENO NA FRENTE: inclina-se para a frente, toca o brinquedo, endireita-se sem apoio do braço .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	25.
*26	SENTADA SOBRE O TAPETE: toca o brinquedo colocado 45° atrás do lado direito da criança, retorna para a posição inicial .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	26.
*27	SENTADA SOBRE O TAPETE: toca o brinquedo colocado 45° atrás do lado esquerdo da criança, retorna para a posição inicial .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	27.
28	SENTADA SOBRE O LADO DIREITO: mantém, braços livres, por 5 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	28.
29	SENTADA SOBRE O LADO ESQUERDO: mantém, braços livres, por 5 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	29.
*30	SENTADA SOBRE O TAPETE: abaixa-se para a posição prona com controle .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	30.
*31	SENTADA SOBRE O TAPETE COM OS PÉS PARA A FRENTE: atinge 4 apoios sobre o lado direito ..	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	31.
*32	SENTADA SOBRE O TAPETE COM OS PÉS PARA A FRENTE: atinge 4 apoios sobre o lado esquerdo ..	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	32.
33	SENTADA SOBRE O TAPETE: pivoteia 90° sem auxílio dos braços .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	33.
*34	SENTADA NO BANCO: mantém, braços e pés livres, por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	34.
*35	EM PÉ: atinge a posição sentada em um banco pequeno .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	35.
*36	NO CHÃO: atinge a posição sentada em um banco pequeno .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	36.
*37	NO CHÃO: atinge a posição sentada em um banco grande .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	37.
<b>TOTAL DA DIMENSÃO B</b>										
<input style="width: 100px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>										

ITEM	C: ENGATINHAR E AJOELHAR	PONTUAÇÃO						NT		
38	PR: arrasta-se 1,8 metros para a frente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	38.
*39	4 APOIOS: mantém o peso sobre as mãos e joelhos, por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	39.
*40	4 APOIOS: atinge a posição sentada com os braços livres .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	40.
*41	PR: atinge 4 apoios, peso sobre as mãos e joelhos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	41.
*42	4 APOIOS: avança o braço direito para a frente, mão acima do nível do ombro .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	42.
*43	4 APOIOS: avança o braço esquerdo para a frente, mão acima do nível do ombro .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	43.
*44	4 APOIOS: engatinha ou impulsiona-se 1,8 metros para a frente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	44.
*45	4 APOIOS: engatinha 1,8 metros para a frente com movimento alternado dos membros .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	45.
*46	4 APOIOS: sobe 4 degraus engatinhando sobre as mãos e os joelhos/pés .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	46.
47	4 APOIOS: desce 4 degraus engatinhando para trás sobre as mãos e os joelhos/pés .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	47.
*48	SENTADA SOBRE O TAPETE: atinge a posição ajoelhada usando os braços, mantém, braços livres, por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	48.
49	AJOELHADA: atinge a posição semiajoelhada sobre o joelho direito usando braços, mantém, braços livres, por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	49.
50	AJOELHADA: atinge a posição semiajoelhada sobre o joelho esquerdo usando braços, mantém, braços livres, por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	50.
*51	AJOELHADA: anda na posição ajoelhada 10 passos para a frente, braços livres .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	51.
<b>TOTAL DA DIMENSÃO C</b>										
<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>										

ITEM	D: EM PÉ	PONTUAÇÃO						NT		
*52	NO CHÃO: puxa-se para a posição em pé apoiada em um banco grande .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	52.
*53	EM PÉ: mantém, braços livres, por 3 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	53.
*54	EM PÉ: segurando-se em um banco grande com uma mão, levanta o pé direito, por 3 segundos ..	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	54.
*55	EM PÉ: segurando-se em um banco grande com uma mão, levanta o pé esquerdo, por 3 segundos ..	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	55.
*56	EM PÉ: mantém, braços livres, por 20 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	56.
*57	EM PÉ: levanta o pé esquerdo, braços livres, por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	57.
*58	EM PÉ: levanta o pé direito, braços livres, por 10 segundos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	58.
*59	SENTADA EM BANCO PEQUENO: atinge a posição em pé sem usar os braços .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	59.
*60	AJOELHADA: atinge a posição em pé passando pela posição semiajoelhada sobre o joelho direito, sem usar os braços .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	60.
*61	AJOELHADA: atinge a posição em pé passando pela posição semiajoelhada sobre o joelho esquerdo, sem usar os braços .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	61.
*62	EM PÉ: abaixa-se com controle para sentar no chão, braços livres .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	62.
*63	EM PÉ: agacha-se, braços livres .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	63.
*64	EM PÉ: pega um objeto no chão, braços livres, retorna para a posição em pé .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	64.
<b>TOTAL DA DIMENSÃO D</b>										
<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>										

ITEM	E: ANDAR, CORRER, PULAR	PONTUAÇÃO						NT		
*65	EM PÉ, SEGURANDO-SE COM AS DUAS MÃOS EM UM BANCO GRANDE: anda de lado 5 passos para o lado direito .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	65.
*66	EM PÉ, SEGURANDO-SE COM AS DUAS MÃOS EM UM BANCO GRANDE: anda de lado 5 passos para o lado esquerdo .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	66.
*67	EM PÉ, DUAS MÃOS SEGURADAS: anda 10 passos para a frente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	67.
*68	EM PÉ, UMA MÃO SEGURADA: anda 10 passos para a frente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	68.
*69	EM PÉ: anda 10 passos para a frente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	69.
*70	EM PÉ: anda 10 passos para a frente, para, vira 180° e retorna .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	70.
*71	EM PÉ: anda 10 passos para trás .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	71.
*72	EM PÉ: anda 10 passos para a frente, carregando um objeto grande com as duas mãos .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	72.

*73	EM PÉ: anda 10 passos consecutivos para a frente entre linhas paralelas afastadas 20 centímetros uma da outra .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	73.
*74	EM PÉ: anda 10 passos consecutivos para a frente sobre uma linha com 2 centímetros de largura .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	75.
*75	EM PÉ: transpõe um bastão posicionado na altura dos joelhos, iniciando com o pé direito .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	75.
*76	EM PÉ: transpõe um bastão posicionado na altura dos joelhos, iniciando com o pé esquerdo .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	76.
*77	EM PÉ: corre 4,5 metros, para e retorna .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	77.
*78	EM PÉ: chuta a bola com o pé direito .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	78.
*79	EM PÉ: chuta a bola com o pé esquerdo .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	79.
*80	EM PÉ: pula 30 centímetros de altura, com ambos os pés simultaneamente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	80.
*81	EM PÉ: pula 30 centímetros para a frente, com ambos os pés simultaneamente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	81.
*82	EM PÉ: pula 10 vezes sobre o pé direito dentro de um círculo com 60 centímetros de diâmetro ..	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	82.
*83	EM PÉ: pula 10 vezes sobre o pé esquerdo dentro de um círculo com 60 centímetros de diâmetro ...	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	83.
*84	EM PÉ, SEGURANDO EM UM CORRIMÃO: sobe 4 degraus, segurando em um corrimão, alternando os pés .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	84.
*85	EM PÉ, SEGURANDO EM UM CORRIMÃO: desce 4 degraus, segurando em um corrimão, alternando os pés .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	85.
*86	EM PÉ: sobe 4 degraus, alternando os pés .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	86.
*87	EM PÉ: desce 4 degraus, alternando os pés .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	87.
*88	EM PÉ EM UM DEGRAU COM 15 CENTÍMETROS DE ALTURA: pula do degrau, com ambos os pés simultaneamente .....	0	<input type="checkbox"/>	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	88.

**TOTAL DA DIMENSÃO E**

--

Esta avaliação foi indicativa do desempenho habitual da criança: SIM  NÃO

COMENTÁRIOS:

---



---



---



---



---



---



---

## RESUMO DA PONTUAÇÃO DA GMFM

DIMENSÃO	CÁLCULO DAS PONTUAÇÕES PERCENTUAIS DAS DIMENSÕES	ÁREA-META Assinalar com ✓
A. Deitar e Rolar	$\frac{\text{Total da Dimensão A}}{51} = \frac{\quad}{51} \times 100 = \quad \%$	A. <input type="checkbox"/>
B. Sentar	$\frac{\text{Total da Dimensão B}}{60} = \frac{\quad}{60} \times 100 = \quad \%$	B. <input type="checkbox"/>
C. Engatinhar e Ajoelhar	$\frac{\text{Total da Dimensão C}}{42} = \frac{\quad}{42} \times 100 = \quad \%$	C. <input type="checkbox"/>
D. Em Pé	$\frac{\text{Total da Dimensão D}}{39} = \frac{\quad}{39} \times 100 = \quad \%$	D. <input type="checkbox"/>
E. Andar, Correr e Pular	$\frac{\text{Total da Dimensão E}}{72} = \frac{\quad}{72} \times 100 = \quad \%$	E. <input type="checkbox"/>

$$\text{PONTUAÇÃO TOTAL} = \frac{\%A + \%B + \%C + \%D + \%E}{\text{Número total de Dimensões}}$$

$$= \frac{\quad + \quad + \quad + \quad}{5} = \frac{\quad}{5} = \quad \%$$

$$\text{PONTUAÇÃO-META TOTAL} = \frac{\text{Soma das pontuações percentuais em cada dimensão identificada como área-meta}}{\text{Número de áreas-meta}}$$

$$= \frac{\quad + \quad}{\quad} = \quad \%$$

Pontuação do Estimador de Habilidade Motora Grossa da GMFM-66 <sup>1</sup>		
Pontuação da GMFM-66	= _____	_____ a _____ Intervalo de Confiança de 95%
Pontuação anterior da GMFM-66	= _____	_____ a _____ Intervalo de Confiança de 95%
Mudança na pontuação da GMFM-66	= _____	

<sup>1</sup> Conforme o programa Estimador de Habilidade Motora Grossa (GMAE)

TESTE COM DISPOSITIVOS DE MOBILIDADE / ÓRTESE

Assinale abaixo com (√) qual dispositivo de mobilidade / órtese foi utilizado e em que dimensão foi aplicado primeiramente. (Pode haver mais do que um).

Dispositivo de mobilidade		Dimensão	Órtese		Dimensão
Andador com rodas / de empurrar .....	<input type="checkbox"/>	_____	Estabilizador de quadril .....	<input type="checkbox"/>	_____
Andador .....	<input type="checkbox"/>	_____	Estabilizador de joelho .....	<input type="checkbox"/>	_____
Muleta axilar .....	<input type="checkbox"/>	_____	Estabilizador de tornozelo-pé .....	<input type="checkbox"/>	_____
Muletas .....	<input type="checkbox"/>	_____	Estabilizador de pé .....	<input type="checkbox"/>	_____
Bengala de quatro apoios .....	<input type="checkbox"/>	_____	Sapatos .....	<input type="checkbox"/>	_____
Bengala .....	<input type="checkbox"/>	_____	Nenhuma .....	<input type="checkbox"/>	_____
Nenhum .....	<input type="checkbox"/>	_____	Outra .....	<input type="checkbox"/>	_____
Outro _____		_____	(especifique)		_____

RESUMO DA PONTUAÇÃO COM USO DE DISPOSITIVO DE MOBILIDADE / ÓRTESE  
 DIMENSÃO CÁLCULO DAS PONTUAÇÕES PERCENTUAIS DAS DIMENSÕES ÁREA-META  
Assinalar com √

A. Deitar e Rolar	Total da Dimensão A	=	_____	x 100 =	_____ %	A. <input type="checkbox"/>
	51		51			
B. Sentar	Total da Dimensão B	=	_____	x 100 =	_____ %	B. <input type="checkbox"/>
	60		60			
C. Engatinhar e Ajoelhar	Total da Dimensão C	=	_____	x 100 =	_____ %	C. <input type="checkbox"/>
	42		42			
D. Em Pé	Total da Dimensão D	=	_____	x 100 =	_____ %	D. <input type="checkbox"/>
	39		39			
E. Andar, Correr e Pular	Total da Dimensão E	=	_____	x 100 =	_____ %	E. <input type="checkbox"/>
	72		72			

PONTUAÇÃO TOTAL =  $\frac{\%A + \%B + \%C + \%D + \%E}{\text{Número total de Dimensões}}$   
 =  $\frac{\quad + \quad + \quad + \quad + \quad}{5} = \frac{\quad}{5} = \quad \%$

PONTUAÇÃO-META TOTAL =  $\frac{\text{Soma das pontuações percentuais em cada dimensão identificada como área-meta}}{\text{Número de áreas-meta}}$   
 =  $\frac{\quad + \quad + \quad}{\quad} = \quad \%$

Pontuação do Estimador de Habilidade Motora Grossa da GMFM-66 <sup>1</sup>	
Pontuação da GMFM-66	= _____ a _____ Intervalo de Confiança de 95%
Pontuação anterior da GMFM-66	= _____ a _____ Intervalo de Confiança de 95%
Mudança nas pontuações da GMFM-66	= _____

<sup>1</sup> Conforme o programa Estimador de Habilidade Motora (GMAE)





## Parte I: Habilidades funcionais

## Área de Autocuidado

(Marque cada item correspondente:  
escores dos itens: 0 = incapaz; 1 = capaz)

A: TEXTURA DOS ALIMENTOS		capaz	incapaz
		0	1
1- Come alimento batido/amassado/coado			
2- Come alimento moído/granulado			
3- Come alimento picado/em pedaços			
4- Come comidas de texturas variadas			

B: UTILIZAÇÃO DE UTENSÍLIOS		capaz	incapaz
		0	1
5- Alimenta-se com os dedos			
6- Pega comida com colher e leva até a boca			
7- Usa bem a colher			
8- Usa bem o garfo			
9- Usa faca para passar manteiga no pão. corta alimentos macios			

C: UTILIZAÇÃO DE RECIPIENTES DE BEBER		capaz	incapaz
		0	1
10- Segura mamadeira ou copo com bico ou canudo			
11- Levanta copo para beber. mas pode derramar			
12- Levanta, c/ firmeza, copo sem tampa, usando as 2 mãos			
13- Levanta, c/ firmeza, copo sem tampa, usando 1 das mãos			
14- Serve-se de líquidos de uma jarra ou embalagem			

D: HIGIENE ORAL		capaz	incapaz
		0	1
15- Abre a boca para a limpeza dos dentes			
16- Segura escova de dente			
17- Escova os dentes. porém sem escovação completa			
18- Escova os dentes completamente			
19- Coloca creme dental na escova			

E: CUIDADOS COM OS CABELOS		capaz	incapaz
		0	1
20- Mantém a cabeça estável enquanto o cabelo é penteado			
21- Leva pente ou escova até o cabelo			
22- Escova ou penteia o cabelo			
23- É capaz de desembaraçar e partir o cabelo			

F: CUIDADOS COM O NARIZ		capaz	incapaz
		0	1
24- Permite que o nariz seja limpo			
25- Assoa o nariz com lenço			
26- Limpa nariz usando lenço ou papel quando solicitado			
27- Limpa nariz usando lenço ou papel sem ser solicitado			
28- Limpa e assoa o nariz sem ser solicitado			

G: LAVAR AS MÃOS		capaz	incapaz
		0	1
29- Mantém as mãos elevadas para que as mesmas sejam lavadas			
30- Esfrega as mãos uma na outra para limpá-las			
31- Abre e fecha torneira e utiliza sabão			
32- Lava as mãos completamente			
33- Seca as mãos completamente			

H: LAVAR O CORPO E A FACE		capaz	incapaz
		0	1
34- Tenta lavar partes do corpo			
35- Lava o corpo completamente. não incluindo a face			
36- Utiliza sabonete (e esponja, se for costume)			
37- Seca o corpo completamente			
38- Lava e seca a face completamente			

I: AGASALHO / VESTIMENTAS ABERTAS NA FRENTE		capaz	incapaz
		0	1
39- Auxilia empurrando os braços p/ vestir a manga da camisa			
40- Retira camisetas. vestido ou agasalho sem fecho			
41- Coloca camiseta. vestido ou agasalho sem fecho			
42- Coloca e retira camisas abertas na frente, porém s/ fechar			
43- Coloca e retira camisas abertas na frente, fechando-as			

## J: FECHOS

	capaz	incapaz
	0	1
44- Tenta participar no fechamento de vestimentas		
45- Abre e fecha fecho de correr, sem separá-lo ou fechar o botão		
46- Abre e fecha colchete de pressão		
47- Abotoa e desabotoa		
48- Abre e fecha o fecho de correr (zíper), separando e fechando colchete/botão		

## K: CALÇAS

	capaz	incapaz
	0	1
49- Auxilia colocando as pernas dentro da calça para vestir		
50- Retira calças com elástico na cintura		
51- Veste calças com elástico na cintura		
52- Retira calças, incluindo abrir fechos		
53- Veste calças, incluindo fechar fechos		

## L: SAPATOS / MEIAS

	capaz	incapaz
	0	1
54- Retira meias e abre os sapatos		
55- Calça sapatos/sandálias		
56- Calça meias		
57- Coloca o sapato no pé correto; maneja fechos de velcro		
58- Amarra sapatos (prepara cadarço)		

M: TAREFAS DE TOALETE  
(roupas, uso do banheiro e limpeza)

	capaz	incapaz
	0	1
59- Auxilia no manejo de roupas		
60- Tenta limpar-se depois de utilizar o banheiro		
61- Utiliza vaso sanitário, papel higiênico e dá descarga		
62- Lida com roupas antes e depois de utilizar o banheiro		
63- Limpa-se completamente depois de evacuar		

N: CONTROLE URINÁRIO  
(escore = 1 se a criança já é capaz)

	capaz	incapaz
	0	1
64- Indica quando molhou fralda ou calça		
65- Ocasionalmente indica necessidade de urinar (durante o dia)		
66- Indica, consistentemente, necessidade de urinar e com tempo de utilizar o banheiro (durante o dia)		
67- Vai ao banheiro sozinho para urinar (durante o dia)		
68- Mantém-se constantemente seco durante o dia e à noite		

O: CONTROLE INTESTINAL  
(escore = 1 se a criança já é capaz)

	capaz	incapaz
	0	1
69- Indica necessidade de ser trocado		
70- Ocasionalmente manifesta vontade de ir ao banheiro (durante o dia)		
71- Indica, constantemente, necessidade de evacuar e com tempo de utilizar o banheiro (durante o dia)		
72- Faz distinção entre urinar e evacuar		
73- Vai ao banheiro sozinho para evacuar, não tem acidentes intestinais		

## Somatório da Área de Autocuidado:

Por favor, certifique-se de ter respondido a todos os itens

Comentários:

**Área de Mobilidade** (Marque o correspondente para cada item: escores dos itens: 0 = incapaz; 1 = capaz)

**A: TRANSFERÊNCIAS NO BANHEIRO** incapaz capaz

1- Fica sentado se estiver apoiado em equipamento ou no adulto  0  1

2- Fica sentado sem apoio na privada ou troninho

3- Senta e levanta de privada baixa ou troninho

4- Senta e levanta de privada própria para adulto

5- Senta e levanta da privada sem usar seus próprios braços

**B: TRANSFERÊNCIAS DE CADEIRAS/ CADEIRAS DE RODAS** 0 1

6- Fica sentado se estiver apoiado em equipamento ou adulto

7- Fica sentado em cadeira ou banco sem apoio

8- Senta e levanta de cadeira, mobiliária baixa/infantis

9- Senta e levanta de cadeira/cadeira de rodas de tamanho adulto

10- Senta e levanta de cadeira sem usar seus próprios braços

**C-1: TRANSFERÊNCIAS NO CARRO** 0 1

11a- Movimenta-se no carro, mexe-se e sobe/desce da cadeirinha de carro

12a- Entra e sai do carro com pouco auxílio ou instrução

13a- Entra e sai do carro sem assistência ou instrução

14a- Maneja cinto de segurança ou cinto da cadeirinha de carro

15a- Entra e sai do carro e abre e fecha a porta do mesmo

**C-2: TRANSFERÊNCIAS NO ÔNIBUS** 0 1

11b- Sobe e desce do banco do ônibus

12b- Move-se com ônibus em movimento

13b- Desce a escada do ônibus

14b- Passa na roleta

15b- Sobe a escada do ônibus

**D: MOBILIDADE NA CAMA / TRANSFERÊNCIAS** 0 1

16- Passa de deitado para sentado na cama ou berço

17- Passa para sentado na beirada da cama, deita a partir de sentado na beirada da cama

18- Sobe e desce de sua própria cama

19- Sobe e desce de sua própria cama, sem usar seus braços

**E: TRANSFERÊNCIAS NO CHUVEIRO** 0 1

20- Entra no chuveiro

21- Sai do chuveiro

22- Agacha para pegar sabonete ou shampoo no chão

23- Abre e fecha box/cortinado

24- Abre e fecha torneira

**F: MÉTODOS DE LOCOMOÇÃO EM AMBIENTE INTERNO (escore 1 se já realiza)** 0 1

25- Rola, pivoteia, arrasta ou engatinha no chão

26- Anda, porém segurando-se na mobília, parede, adulto ou utiliza aparelhos para apoio

27- Anda sem auxílio

**G: LOCOMOÇÃO EM AMBIENTE INTERNO: DISTÂNCIA/VELOCIDADE (escore 1 se já realiza)** 0 1

28- Move-se pelo ambiente, mas com dificuldade (cai, velocidade lenta para a idade)

29- Move-se pelo ambiente sem dificuldade

30- Move-se entre ambientes, mas com dificuldade (cai, velocidade lenta para a idade)

31- Move-se entre ambientes sem dificuldade

32- Move-se em ambientes internos por 15 m, abre e fecha portas internas e externas

**H: LOCOMOÇÃO EM AMBIENTE INTERNO: ARRASTA / CARREGA OBJETOS** incapaz capaz

33- Muda de lugar intencionalmente

34- Move-se, concomitantemente, com objetos pelo chão

35- Carrega objetos pequenos que cabem em uma das mãos

36- Carrega objetos grandes que requerem a utilização das duas mãos

37- Carrega objetos frágeis ou que contenham líquidos

**I: LOCOMOÇÃO EM AMBIENTE EXTERNO: MÉTODOS** 0 1

38- Anda, mas segura em objetos, adultos ou aparelhos de apoio

39- Anda sem apoio

**J: LOCOMOÇÃO EM AMBIENTE EXTERNO: DISTÂNCIA / VELOCIDADE (escore 1 se já for capaz)** 0 1

40- Move-se por 3 - 15 m (comprimento de 1-5 carros)

41- Move-se por 15 - 30 m (comprimento de 5-10 carros)

42- Move-se por 30 - 45 m

43- Move-se por 45 m ou mais, mas com dificuldade (tropeça, velocidade lenta para a idade)

44- Move-se por 45 m ou mais sem dificuldade

**K: LOCOMOÇÃO EM AMBIENTE EXTERNO SUPERFÍCIES** 0 1

45- Superfícies niveladas (passeios e ruas planas)

46- Superfícies pouco acidentadas (asfalto rachado)

47- Superfícies irregulares e acidentadas (gramados e ruas de cascalho)

48- Sobe e desce rampas ou inclinações

49- Sobe e desce meio-fio

**L: SUBIR ESCADAS (escore 1 se a criança conquistou previamente a habilidade)** 0 1

50- Arrasta-se, engatinha para cima por partes ou lances parciais de escada (1-11 degraus)

51- Arrasta, engatinha para cima por um lance de escada completo (12-15 degraus)

52- Sobe partes de um lance de escada (ereto)

53- Sobe um lance completo, mas com dificuldade (lento para a idade)

54- Sobe um conjunto de lances de escada sem dificuldade

**M: DESCER ESCADAS (escore 1 se a criança conquistou previamente a habilidade)** 0 1

55- Arrasta-se, engatinha para baixo por partes ou lances parciais de escada (1-11 degraus)

56- Arrasta-se, rasteja para baixo por um lance de escada

57- Desce, ereto, um lance de escada completo (12-15 degraus)

58- Desce um lance completo, mas com dificuldade (lento para a idade)

59- Desce um conjunto de lances de escada sem dificuldade

**Somatório da Área de Mobilidade:**

Por favor, certifique-se de ter respondido a todos os itens

Comentários:

## Área de Função Social

(Marque o correspondente para cada item, scores dos itens: 0 = incapaz; 1 = capaz)

A: COMPREENSÃO DO SIGNIFICADO DA PALAVRA		incapaz	capaz
		0	1
1- Orienta-se pelo som			
2- Reage ao "não", reconheça próprio nome ou de alguma pessoa familiar			
3- Reconhece 10 palavras			
4- Entende quando você fala sobre relacionamentos entre pessoas e/ou coisas que são visíveis			
5- Entende quando você fala sobre tempo e sequência de eventos			
B: COMPREENSÃO DE SENTENÇAS COMPLEXAS		0	1
6- Compreende sentenças curtas sobre objetos e pessoas familiares			
7- Compreende comandos simples com palavras que descrevem pessoas ou coisas			
8- Compreende direções que descrevem onde alguma coisa está			
9- Compreende comando de dois passos, utilizando se/então, antes/depois, primeiro/segundo etc.			
10- Compreende duas sentenças que falam de um mesmo sujeito, mas de uma forma diferente			
C: USO FUNCIONAL DA COMUNICAÇÃO		0	1
11- Nomeia objetos			
12- Usa palavras específicas ou gestos para direcionar ou requisitar ações de outras pessoas			
13- Procura informação fazendo perguntas			
14- Descreve ações ou objetos			
15- Fala sobre sentimentos ou pensamentos próprios			
D: COMPLEXIDADE DA COMUNICAÇÃO EXPRESSIVA		0	1
16- Usa gestos que têm propósito adequado			
17- Usa uma única palavra com significado adequado			
18- Combina duas palavras com significado adequado			
19- Usa sentenças de 4-5 palavras			
20- Conecta duas ou mais idéias para contar uma história simples			
E: RESOLUÇÃO DE PROBLEMA		0	1
21- Tenta indicar o problema ou dizer o que é necessário para ajudar a resolvê-lo			
22- Se transtornado por causa de um problema, a criança precisa ser ajudada imediatamente, ou o seu comportamento é prejudicado			
23- Se transtornado por causa de um problema, a criança consegue pedir ajuda e esperar se houver uma demora de pouco tempo			
24- Em situações comuns, a criança descreve o problema e seus sentimentos com algum detalhe (geralmente não faz birra)			
25- Diante de algum problema comum, a criança pode procurar um adulto para trabalhar uma solução em conjunto			
F: JOGO SOCIAL INTERATIVO (ADULTOS)		0	1
26- Mostra interesse em relação a outros			
27- Inicia uma brincadeira familiar			
28- Aguarda sua vez em um jogo simples, quando é dada dica de que é sua vez			
29- Tenta imitar uma ação prévia de um adulto durante uma brincadeira			
30- Durante a brincadeira, a criança pode sugerir passos novos ou diferentes, ou responder a uma sugestão de um adulto com uma outra idéia			
G: INTERAÇÃO COM OS COMPANHEIROS (CRIANÇAS DE IDADE SEMELHANTE)		0	1
31- Percebe a presença de outras crianças e pode vocalizar ou gesticular para os companheiros			
32- Interage com outras crianças em situações breves e simples			
33- Tenta exercitar brincadeiras simples em uma atividade com outra criança			
34- Planeja e executa atividade cooperativa com outras crianças, brincadeira é complexa e mantida			
35- Brinca de jogos de regras			

## H: BRINCADEIRA COM OBJETOS

		incapaz	capaz
		0	1
36- Manipula brinquedos, objetos ou o corpo com intenção			
37- Usa objetos reais ou substituídos em sequência simples de faz-de-conta			
38- Agrupa materiais para formar alguma coisa			
39- Inventa longas rotinas de faz-de-conta, envolvendo coisas que a criança já entende ou conhece			
40- Inventa seqüências elaboradas de faz-de-conta a partir da imaginação			

## I: AUTO-INFORMAÇÃO

		0	1
41- Diz o primeiro nome			
42- Diz o primeiro e último nome			
43- Dá o nome e informações descritivas sobre os membros da família			
44- Dá o endereço completo de casa, se no hospital, dá o nome do hospital e o número do quarto			
45- Dirige-se a um adulto para pedir auxílio sobre como voltar para casa ou voltar ao quarto do hospital			

## J: ORIENTAÇÃO TEMPORAL

		0	1
46- Tem uma noção geral do horário das refeições e das rotinas durante o dia			
47- Tem alguma noção da seqüência dos eventos familiares na semana			
48- Tem conceitos simples de tempo			
49- Associa um horário específico com atividades/eventos			
50- Olha o relógio regularmente ou pergunta as horas para cumprir o curso das obrigações			

## K: TAREFAS DOMÉSTICAS

		0	1
51- Começa a ajudar a cuidar dos seus pertences se for dada uma orientação e ordens constantes			
52- Começa a ajudar nas tarefas domésticas simples se for dada uma orientação e ordens constantes			
53- Ocasionalmente inicia rotinas simples para cuidar dos seus próprios pertences; pode requisitar ajuda física ou ser lembrado de completá-las			
54- Ocasionalmente inicia tarefas domésticas simples, pode requisitar ajuda física ou ser lembrado de completá-las			
55- Inicia e termina pelo menos uma tarefa doméstica que envolve vários passos e decisões; pode requisitar ajuda física			

## L: AUTOPROTEÇÃO

		0	1
56- Mostra cuidado apropriado quando está perto de escadas			
57- Mostra cuidado apropriado perto de objetos quentes ou cortantes			
58- Ao atravessar a rua na presença de um adulto, a criança não precisa ser advertida sobre as normas de segurança			
59- Sabe que não deve aceitar passeio, comida ou dinheiro de estranhos			
60- Atravessa rua movimentada, com segurança, na ausência de um adulto			

## M: FUNÇÃO COMUNITÁRIA

		0	1
61- A criança brinca em casa com segurança, sem precisar ser vigiada constantemente			
62- Vai ao ambiente externo da casa com segurança e é vigiada apenas periodicamente			
63- Segue regras/expectativas da escola e de estabelecimentos comunitários			
64- Explora e atua em estabelecimentos comunitários sem supervisão			
65- Faz transações em uma loja da vizinhança sem assistência			

Somatório da Área de Função Social: 

Por favor, certifique-se de ter respondido a todos os itens

Comentários:

PEDI - 4

Partes II e III: Assistência do Cuidador e Modificação do Ambiente Circule o escore apropriado para avaliar cada item das escalas de Assistência do Cuidador e Modificação do Ambiente	Assistência do Cuidador						Modificações				
	Independente	Supervisão	Mínima	Moderada	Máxima	Total	Nenhuma	Chance	Reabilitação	Extensiva	
Área de Autocuidado	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
A. Alimentação: Come e bebe nas refeições regulares; não inclui cortar carne, abrir recipientes ou servir comida das travessas.	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
B. Higiene Pessoal: Escova dentes, escova ou penteia o cabelo e limpa o nariz	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
C. Banho: Lava e seca o rosto e as mãos, toma banho; não inclui entrar e sair do chuveiro ou banheira, preparar a água e lavar as costas ou cabelos.	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
D. Vestir - parte superior do corpo: Roupas de uso diário, inclui ajudar a colocar e retirar splint ou prótese; não inclui tirar roupas do armário ou gavetas, lidar com fechos nas costas.	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
E. Vestir - parte inferior do corpo: Roupas de uso diário, incluindo colocar e tirar órtese ou prótese; não inclui tirar as roupas do armário ou gavetas	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
F. Banheiro: Lidar com roupas, manejo do vaso ou uso de instalações externas, e limpar-se; não inclui transferência para o sanitário, controle dos horários ou limpar-se após acidentes	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
G. Controle Urinário: Controle urinário dia e noite, limpar-se após acidente e controle dos horários	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
H. Controle Intestinal: Controle do intestino dia e noite, limpar-se após acidente e controle dos horários	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
	Soma da área de Autocuidado						<input type="text"/>				Frequências
<b>Área de Mobilidade</b>											
A. Transferências no banheiro/cadeiras: Cadeira de rodas infantil, cadeira de tamanho adulto, sanitário de tamanho adulto	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
B. Transferências no carro/ônibus: Mobilidade dentro do carro ou no ônibus, uso do cinto de segurança, transferências/abrir e fechar as portas do carro ou entrar e sair do ônibus	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
C. Mobilidade na cama/transferências: Subir e descer da cama sozinho e mudar de posição na própria cama.	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
D. Transferências no chuveiro: Entrar e sair do chuveiro, abrir chuveiro, pegar sabonete e shampoo. Não inclui preparar para o banho	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
E. Locomoção em ambiente interno: 15 metros; não inclui abrir portas ou carregar objetos.	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
F. Locomoção em ambiente externo: 45 metros em superfícies niveladas; focalizar na habilidade física para mover-se em ambiente externo (não considerar comportamento ou questões de segurança como atravessar ruas).	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
G. Escadas: Subir e descer um lance de escadas (12-15 degraus)	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
	Soma da área de Mobilidade						<input type="text"/>				Frequências
<b>Área de Função Social</b>											
A. Compreensão funcional: Entendimento das solicitações e instruções	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
B. Expressão funcional: Habilidade para fornecer informações sobre suas próprias atividades e tornar conhecidas as suas necessidades; inclui clareza na articulação.	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
C. Resolução de problemas em parceria: Inclui comunicação do problema e o empenho com o adulto de referência ou um outro adulto em encontrar uma solução; inclui apenas problemas cotidianos que ocorrem durante as atividades diárias (por exemplo, perda de um brinquedo e conflitos na escolha das roupas)	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
D. Brincar com companheiro: Habilidade para planejar e executar atividades com um companheiro conhecido	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
E. Segurança: Cuidados quanto à segurança em situações da rotina diária, incluindo escadas, lâminas ou objetos quentes e deslocamentos.	5	4	3	2	1	0	N	C	R	E	
	Soma da área de Função Social						<input type="text"/>				Frequências

**ANEXO 5 – SUMÁRIO DAS DIFERENÇAS MÍNIMAS CLINICAMENTE IMPORTANTES (DMCI) DISPONÍVEIS NA LITERATURA REFERENTE AOS INSTRUMENTOS AVALIADOS NESTE ESTUDO**

<b>INSTRUMENTO</b>	<b>DMCI</b>	<b>REFERÊNCIA</b>
“Canadian Occupational Performance Measure” (COPM)	-	Não estabelecido
“Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities” (CPCHILD),	-	Não estabelecido
Cerebral Palsy Quality of Life questionnaire” (CP-QoL)	-	Não estabelecido
“Edinburgh Visual Gait Score” (GAIT)	11-15	GUPTA, RAJA (2012)
Escala de Ashworth Modificada (EAM)	-	Não estabelecido
Escala de Tardieu Modificada (ETM)	-	Não estabelecido
Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI)	11%	IYER et al., (2003)
Medida da Função Motora Grossa (GMFM)	0,8-1,3	OEFFINGER et al., (2008)
“Physician Rating Scale” (PRS)	-	Não estabelecido
“Wee Functional Independence Measure” (WeeFIM) - Mobility	2,3-3,9	OEFFINGER et al., (2008)

## **GLOSSÁRIO**

## GLOSSÁRIO

**Análise de sensibilidade:** Análise utilizada para determinar qual a sensibilidade dos resultados de um estudo ou de uma revisão sistemática, quando se muda a forma como foi realizado. Por exemplo, pode-se escolher limitar a análise por qualidade do estudo, incluindo somente estudos em que o sigilo de alocação foi realizado corretamente e verificar o quanto isso afetaria os resultados. A análise de sensibilidade é utilizada para avaliar qual o grau de confiança que se tem sobre os resultados nas decisões incertas ou suposições sobre os dados e resultados utilizados.

**Classificação da distribuição motora (ou topográfica):** os pacientes com PC podem ser classificados de acordo com o segmento do corpo acometido, mais frequentemente em diparesia (membros inferiores mais acometidos), hemiparesia (um hemicorpo acometido), tetraparesia (acometimento dos quatro membros).

**Controle:** Em ensaios clínicos comparando duas ou mais intervenções, um controle é uma pessoa no grupo de comparação que recebe um placebo, nenhuma intervenção, o tratamento padrão ou outra forma de tratamento.

**Colaboração Cochrane:** Uma organização internacional que tem como objetivo auxiliar pessoas a tomar decisões em saúde baseadas nas melhores informações disponíveis, preparando, mantendo e assegurando a disponibilidade de revisões sistemáticas sobre os benefícios e riscos de intervenções em saúde.

**Desfechos:** Indicadores das condições clínicas e funcionais do doente, após a aplicação de uma intervenção.

**Diferença das médias:** É o produto da subtração da média de um dado contínuo entre dois grupos, quando há interesse de compará-los.

**Diferença das médias padronizada:** É um método de se comparar quantidades baseado nas medidas de dispersão (desvio-padrão). Uso normatizado quando diante de dados numéricos de diferentes magnitudes (ex: escalas diferentes para um mesmo desfecho).



**Diferença mínima clinicamente importante (DMCI):** definida como a menor alteração que um instrumento é capaz de detectar, a qual possibilita interpretar se essa mudança observada traduz em melhora ou piora dos sintomas ao indivíduo.

**Efetividade:** A medida de quanto uma intervenção específica, quando usada em condições rotineiras, tem o efeito que se espera.

**Ensaio clínico *quasi*-randomizado:** Um estudo que usa um método aleatório inadequado para designar os participantes para diferentes intervenções (ex: randomização por alternância, data do aniversário ou por dia da semana). Existe um risco maior de viés de seleção em ensaios *quasi*-randomizados quando a alocação não é adequadamente mascarada, em comparação com ensaios clínicos controlados e randomizados com sigilo de alocação adequado.

**Ensaio clínico randomizado:** Um estudo que emprega um método que utiliza o princípio de probabilidade para alocar os participantes para cada um dos grupos num ensaio clínico (ex: pelo uso de uma tabela de números randômicos ou de uma sequência randômica gerada por computador). A alocação randomizada implica em que todos os indivíduos incluídos tenham a mesma probabilidade de receber cada uma das possíveis intervenções. Significa também que a probabilidade de o indivíduo receber uma intervenção em particular é independente da probabilidade que qualquer outro indivíduo tem de receber a mesma intervenção.

**Gráfico do funil:** Uma representação gráfica do tamanho da amostra plotada contra o tamanho do efeito, que pode ser usada para investigar viés de publicação.

**Heterogeneidade:** Variabilidade ou diferenças entre estudos na estimativa de efeitos. A heterogeneidade estatística é a diferença nos resultados dos desfechos, a heterogeneidade metodológica é a diferença nos desenhos de estudo, e a heterogeneidade clínica é a diferença entre os estudos em características-chave dos participantes, intervenções ou desfechos.

**Intenção de tratar:** Uma análise por intenção de tratar é aquela em que todos os participantes em um ensaio são analisados de acordo com a intervenção para a qual foram alocados, tenham eles recebido a intervenção ou não.

**Intervalo de confiança:** O intervalo dentro do qual se espera encontrar o valor "verdadeiro" (ex. tamanho do efeito de uma intervenção), com determinado grau de certeza.

**Johnstone Pressure Splint – JPS:** Órtese de plástico inflável desenvolvida para manter as extremidades em uma determinada posição, de forma que exerça uma força antagônica à atitude espástica do paciente.

**Mascaramento:** Manter em segredo a alocação para os participantes do estudo ou investigadores. O mascaramento é usado para evitar a possibilidade de que o conhecimento sobre a alocação afete a resposta do doente ao tratamento, o comportamento dos provedores de cuidados ou a verificação dos desfechos.

**Metanálise:** Aplicação de técnicas estatísticas em uma revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos.

**Modelo estatístico de efeito fixo:** Um modelo estatístico que estabelece que as unidades analisadas (e.g. pessoas em um ensaio, ou estudo em metanálise) são as unidades de interesse e, portanto, constituem a população total de unidades. Considera que apenas a variação intra estudo influencia a incerteza dos resultados (o que se reflete no intervalo de confiança) de uma metanálise que usa um modelo de efeito fixo. Variações entre as estimativas de efeito de cada estudo (heterogeneidade) não afetam o intervalo de confiança em um modelo de efeito fixo.

**Modelo estatístico de efeito randômico:** Este modelo envolve a concepção de que os efeitos estimados em diferentes estudos não são idênticos, mas seguem uma distribuição. Portanto, neste modelo considera-se as diferenças como sendo aleatórias.

**“Review Manager” (RevMan):** Programa de computador desenvolvido para a Colaboração Cochrane para auxiliar revisores no preparo de Revisões Cochrane.

**Revisão sistemática:** Uma revisão de uma pergunta claramente formulada que usa métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, coletar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão. Métodos estatísticos (metanálise) podem ou não ser usados para analisar e sumarizar os resultados dos estudos incluídos.

**Risco relativo (RR):** A divisão do risco no grupo de intervenção pelo risco do grupo controle. O risco (proporção, probabilidade ou taxa) é a divisão do número de pessoas com um evento em um grupo pelo total de pessoas no grupo. Um risco relativo de um (1) indica que não há diferença entre os grupos de comparação. Para desfechos indesejáveis, um RR menor que um (1) indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco daquele desfecho.

**Seguimento (*follow-up*):** A aferição de desfechos de uma intervenção em um ou mais momentos depois do fim da intervenção.

**Sigilo de alocação:** Processo usado para prevenir o conhecimento antecipado da alocação de grupos em um ensaio clínico randomizado. O processo de alocação deve ser independente de qualquer influência do indivíduo que faz a alocação, o que é conseguido designando-se como responsável pelo processo de randomização, alguém que não participe do recrutamento de participantes.

**Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS):** Sistema de classificação baseado no nível da função motora do paciente com PC, dividido em cinco categorias: nível I – anda sem limitações; nível II – anda com limitações; nível III – requer o uso de meios auxiliares para a marcha; nível IV – deambulador apenas terapêutico, bom controle de tronco, pode ser capaz de utilizar cadeira motorizada; nível V – controle de tronco pobre, mobilidade apenas em cadeira de rodas (PALISANO et al., 1997).

**Valor de p:** A probabilidade (variando de zero a um) de que os resultados observados em um estudo (ou resultados mais extremos) possam ter ocorrido por acaso.

**Viés:** Um erro ou desvio sistemático nos resultados ou inferências. Em estudos de cuidados em saúde, vieses podem surgir de diferenças sistemáticas nos grupos de comparação (viés de seleção), do cuidado aos participantes (que deve ser igual para todos os grupos) ou da exposição a outros fatores além da intervenção de interesse (viés de condução), de perdas ou exclusões de pessoas incluídas no estudo (viés de seguimento), ou de como os desfechos são verificados (viés de detecção ou diagnóstico).