

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA PARAPARESIA ESPÁSTICA : REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFICACY AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF SPASTIC PARAPARESIS: SYSTEMATIC REVIEW

Ítalo G. M. Vilasbôas¹, Lucas M. S. Pinto¹, Kryсна P. Lessa¹, Larissa Monteiro¹, Nildo Ribeiro¹, Ailton Melo¹

RESUMO

A paraparesia espástica é caracterizada pela perda de função total ou parcial dos membros inferiores associado ao aumento do tônus muscular velocidade-dependente. A toxina botulínica é utilizada no tratamento de diversos padrões de espasticidade, sejam em flexão, extensão ou adução. **Objetivo:** determinar a eficácia e segurança do bloqueio químico com toxina botulínica em pacientes com paraparesia espástica. **Método:** foi realizada uma revisão sistemática com busca nas bases de dados do PUBMED, MEDLINE, LILACS e SCIELO. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de pacientes com paraparesia espástica e publicados em inglês a partir da década de 1980. Os desfechos considerados foram: a pontuação na Escala de Ashworth Modificada, a amplitude de movimento passiva e ativa e os efeitos adversos da toxina botulínica. **Resultados:** foram incluídos cinco artigos. Todos mostraram melhora da espasticidade nos pacientes estudados. Quatro artigos mostraram aumento da amplitude de movimento passivo e três relataram aumento da amplitude de movimento ativo. Três artigos trouxeram relatos de efeitos adversos após o uso da toxina botulínica, mas a maioria deles não eram graves e cessaram espontaneamente. **Conclusão:** os estudos analisados mostraram que a toxina botulínica é eficaz e segura em pacientes com paraparesia espástica.

Palavras chave: 1. Paraparesia espástica 2. Espasticidade 3. Eficácia 4. Segurança

ABSTRACT

Spastic paraparesis is the loss of total or partial lower limb function associated with increased speed-dependent muscle tone. Botulinum toxin is used in the treatment of several spasticity presentations that include flexion, extension and adduction. **Objective:** To determine both safety and efficacy of botulinum toxin as a blocking agent in the treatment of spastic paraparesis. **Method:** A systematic review was carried out with a search on PUBMED, MEDLINE, LILACS and SCIELO databases. The inclusion criteria were: clinical trials that used botulinum toxin for the treatment of patients with spastic paraparesis and published in English from the 1980s. The following outcomes were assessed by the studies: the Ashworth Modified scale score, the range of passive and active motion and botulinum toxin adverse effects. **Results:** Five articles were included. All of them showed spasticity improvements in the patients. Four studies showed increases in passive range of motion and three articles showed increase in active range of motion. Three papers reported adverse effects after botulinum toxin use but they were mostly mild and ceased spontaneously. **Conclusion:** Most analyzed studies indicated that botulinum toxin is safe and efficient in the treatment of spastic paraparesis.

Key-words: 1. Spastic paraparesis 2. Spasticity 3. Efficacy 4. Safety

¹Divisão de Neurologia e Epidemiologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador- BA, Brasil.

INTRODUÇÃO

A paraparesia espástica é caracterizada pela perda de função total ou parcial dos membros inferiores (MMII), associado ao aumento do tônus muscular velocidade-dependente, com exacerbação dos reflexos profundos e aumento da velocidade de resposta do músculo ao estiramento^{1,2}. A espasticidade é observada após lesões no sistema nervoso central provocando contração muscular involuntária que prejudica a mobilidade e locomoção^{3,4}.

A paraparesia espástica pode ser causada por diversos fatores, como esclerose múltipla, trauma crânio-encefálico e raqui-medular, paralisia cerebral, HTLV-1 e outras etiologias^{1,5}. Nos membros inferiores, comumente há predomínio da espasticidade no grupo muscular extensor, tendo como característica aumento da resistência à movimentação passiva. A paraparesia espástica pode causar comprometimento progressivo da marcha e levar os indivíduos a permanecerem confinados na cadeira de rodas. Isso porque a funcionalidade dos músculos fica prejudicada devido a diminuição da força, da amplitude de movimento e rigidez articular⁶. Além disso, pode haver o desenvolvimento de contraturas, gerando alterações posturais permanentes resultantes de mau alinhamento articular⁷. Cerca de 60 a 70% dos pacientes espásticos apresentam um sintoma associado à rigidez e movimentos involuntários⁸.

O tratamento mais utilizado para a espasticidade é a fisioterapia convencional e o uso de fármacos¹. A fisioterapia contribui para o controle do tônus, ganho de arco de movimento, prevenção de contraturas e melhora dos padrões de marcha^{1,9,10}. O objetivo é inibir a atividade reflexa patológica e para isso é necessário conhecer as formas de instalação, que variam de acordo com o tipo e local da lesão¹. A inibição, que é feita proporcionalmente ao grau de hipertonia, facilita o movimento normal e conseqüentemente inibe a espasticidade, melhora a amplitude de movimento e o equilíbrio^{11,12}. O tratamento por uso de medicamentos tem o objetivo de diminuir a excitabilidade dos reflexos espinhais. São usadas drogas como: baclofeno, diazepam, clonidina, tizanidina, morfina, entre outros¹. Tanto fármacos quanto fisioterapia são indicados em pacientes com paraparesia espástica⁷. Há também cirurgias que podem tratar a espasticidade em membros inferiores, como a transferência e o alongamento de tendões, resultando em melhora funcional da marcha¹³.

A toxina botulínica é conhecida pelo bom resultado em diversos padrões de espasticidade, sejam em flexão, extensão ou adução, podendo ser considerada o tratamento

de escolha associada a medidas de reabilitação¹. Entre suas vantagens estão o número reduzido de efeitos colaterais e melhor resultado no tratamento da espasticidade. Entretanto, tais efeitos têm duração limitada que varia de seis semanas a seis meses, dependendo do grau, do tipo e duração da espasticidade, assim como da presença ou não de contraturas¹⁴. A toxina botulínica tipo A é a mais utilizada na prática clínica, sendo uma proteína polipeptídica que atua na junção neuromuscular, bloqueando, a nível pré-sináptico, a liberação da acetilcolina¹⁵. O objetivo deste estudo é determinar a eficácia e segurança do bloqueio químico com toxina botulínica em pacientes com paraparesia espástica.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de pacientes com paraparesia espástica. A busca foi feita nas bases de dados do PUBMED, MEDLINE, LILACS e SCIELO. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de pacientes com paraparesia espástica; ensaios clínicos publicados em inglês a partir da década de 1980, ano que a toxina botulínica começou a ser utilizada para o tratamento de espasticidade. Os critérios de exclusão foram: ensaios clínicos de pacientes com paralisia cerebral e com mielopatias que apresentavam outros distúrbios motores além da paraparesia espástica.

Os desfechos considerados foram: a pontuação na Escala de Ashworth Modificada (EAM); a amplitude de movimento passiva e ativa; e os efeitos adversos da toxina botulínica.

Tabela 1. Estratégia de busca

#1	Txspastic paraparesis
#2	Txtropical spastic paraparesis
#3	Txspasticity
#4	Tx safety
#5	Txefficacy
#6	Txtreatment
#7	#1 OR #2 OR #3 AND range of motion OR increased strength
#8	#1 OR #2 OR #3 AND botulinum toxin
#9	#1 OR #2 OR #3 AND #4 OR #5 OR #6
#10	#9 AND botulinum toxin

RESULTADOS

Após a busca, foram encontrados 86 artigos. Destes, 63 não abordavam os desfechos considerados e qua-

torze eram repetidos. Foram selecionados pela leitura do título e resumo onze artigos. Após a leitura, cinco foram excluídos por conter dentro da população pacientes hemiplégicos e não fazer uma distinção dos resultados deste grupo com os paraparéticos. Fez-se também uma busca nas referências dos artigos selecionados, quando foi encontrado um artigo que atendia aos critérios do estudo (Figura 1). Ao fim das buscas, foram selecionados cinco artigos (Tabela 2).

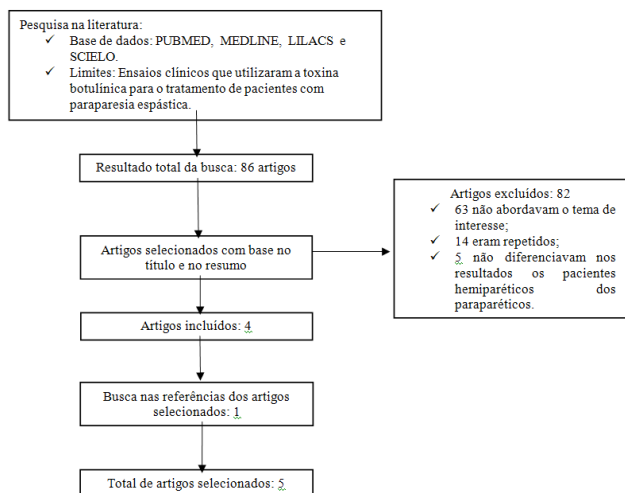


Figura1. Fluxograma da seleção dos artigos

Tabela 2. Artigos selecionados

Autor	Título	Revista	Ano
Catz et al.	Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions.	Europa Medicophysica	2007
Rousseaux et al.	Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis.	European Journal of Neurology	2006
Verplancke et al.	A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury.	Clinical Rehabilitation	2005
Hyman et al.	Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study.	Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry	2000
Snow et al.	Treatment of Spasticity with Botulinum Toxin: A Double-Blind Study	Annals of Neurology	1990

Dentre os estudos selecionados, todos são ensaios clínicos sendo três randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (Verplancke et al.¹⁶, Hyman et al.¹⁷ e Snow et al.¹⁸). O tônus muscular foi avaliado pela EAM e a am-

plitude de movimento passiva e ativa através do goniômetro.

Hyman et al.¹⁷ realizaram um estudo em pacientes com esclerose múltipla que apresentavam espasticidade no músculo adutor da coxa de ambos os membros inferiores. Foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou 74 pacientes, com média de idade de 49 anos, sendo 46 mulheres e 18 homens. Foram realizadas 02 injeções nos adutores do quadril, sendo a segunda quatro semanas após a primeira. O artigo demonstrou diminuição da espasticidade nos pacientes que utilizaram toxina botulínica (média de 2,41 na EAM) comparado ao placebo (média de 2 na EAM). Também foi observada melhora da abdução passiva (média de 18°) e ativa (média de 4,33°) do abdutor do quadril. Já no placebo a melhora foi mais discreta tanto na abdução passiva (média de 11,3°) quanto na ativa (média de 2°). Os autores verificaram que 55% dos pacientes tratados com toxina botulínica e 63% do grupo placebo relataram efeitos adversos. Entre os mais relatados estavam: piora da espasticidade, fraqueza muscular e fadiga. A tabela 3 apresenta os resultados dos artigos pós-tratamento com toxina botulínica.

Tabela 3. Resultados dos artigos pós-tratamento com toxina botulínica.

Desfechos	Catzet al.	Hyman et al.	Rousseaux et al.	Verplancke et al.	Snow et al.
Escala de Ashworth modificada	-1,2	-2,41	-0,62	-1	-2,6
Amplitude de movimento passiva	5,13°	18°	2°	13,56°	Não informado
Amplitude de movimento ativa	4,31°	4,33°	1,5°	Não informado	Não informado

Snow et al.¹⁸ também fizeram um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo. Foram incluídos no estudo dez pacientes diagnosticados com esclerose múltipla e que apresentavam espasticidade no músculo adutor do quadril, com média de idade de 40,2 anos, sendo nove mulheres e um homem. O grupo foi avaliado antes da primeira injeção, duas e seis semanas após a aplicação. Após três meses, realizou-se uma administração cruzada, sendo os grupos reavaliados novamente duas e seis semanas depois desta segunda aplicação. Observou-se redução do tônus muscular (média de 2.6 na EAM) no grupo que usou toxina botulínica contra uma redução média de 1.4 na EAM no grupo placebo. Os autores não avalia-

ram amplitude de movimento passiva e ativa. Não foram relatados efeitos adversos durante o estudo.

Verplancke *et al.*¹⁶ fizeram um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego comparando dois tipos de tratamento para espasticidade em membros inferiores com o controle. Foram 35 pacientes, com média de idade de 38,2 anos, sendo 25 homens e dez mulheres. Verplancke *et al.*¹⁶ notaram que houve redução da tonicidade demonstrada pela diminuição de 0,7 na EAM no primeiro grupo (tala seriada +salina), 1,0 na EAM no segundo grupo (tala seriada + toxina botulínica), enquanto o controle apresentou uma diminuição média de 0,3 na EAM. Verplancke *et al.*¹⁶ observaram que a amplitude de movimento passiva na dorsiflexão do pé também aumentou significativamente no grupo de pacientes que usou a toxina botulínica (média de 13,56°) comparado ao controle (média de 4,69°). Dos pacientes que usaram a toxina botulínica, 41.7% apresentaram hematomas no local, sendo que 91% dos casos foram resolvidos espontaneamente.

Catz *et al.*¹⁹ realizaram um estudo em pacientes com lesões medulares que apresentavam paraparesia espástica. Dentre os participantes, quatro são mulheres e dois são homens, com média de idade de quarenta e cinco anos. A avaliação do paciente foi feita em três momentos: antes do primeiro bloqueio, depois das injeções e duas semanas após estas. Após a primeira injeção, o tônus muscular diminuiu, em proporções bem distintas em todos os pacientes. Após a segunda injeção, o tônus diminuiu acentuadamente em 5 dos 6 pacientes avaliados. Em média, houve uma redução de 1,2 na EAM. Após as repetidas injeções, a amplitude passiva e ativa obteve uma melhora em cinco dos seis pacientes avaliados. Em média, houve um aumento de 5,13° na amplitude de movimento passiva e de 4,31° na amplitude de movimento ativa. Os autores não relataram efeitos adversos.

Rousseaux *et al.*²⁰ fizeram um ensaio clínico avaliando o uso da toxina botulínica em quinze pacientes com paraparesia espástica hereditária. Foram dez homens e cinco mulheres, com média de 48 anos de idade. Rousseaux *et al.*²⁰ fizeram injeções repetidas de toxina botulínica, sendo a segunda com intervalo de duas a três semanas depois da primeira e a terceira com intervalo de dois a três meses em relação a primeira. Antes das injeções, os níveis de espasticidade eram maiores nos flexores plantares do tornozelo. Após o tratamento, houve redução significativa da espasticidade dos flexores plantares do tornozelo e dos adutores do quadril. O decréscimo foi mais modesto após

a segunda e terceira injeções. Houve diminuição média em 2 a 3 meses de 0,62 na EAM. Rousseaux *et al.*²⁰ observaram também um aumento da amplitude de movimento passiva (média de 2°) e ativa (média de 1,5°) após as injeções de toxina botulínica, especialmente na dorsiflexão do tornozelo esquerdo. Dois pacientes relataram dor moderada no local da aplicação da toxina, que cessou em dois dias. A tabela 4 apresenta os efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica.

Tabela 4. Efeitos adversos pós-tratamento com toxina botulínica.

Artigos	Efeitos adversos
Catz et al.	Não relataram
Hyman et al.	Piora da espasticidade e fraqueza muscular
Rousseaux et al.	Dor no local da aplicação
Verplancke et al.	Hematomas no local da aplicação
Snow et al.	Não relataram

DISCUSSÃO

Todos os artigos mostraram que o bloqueio químico com toxina botulínica é seguro e provoca diminuição do tônus muscular de pacientes com paraparesia espástica. Snow *et al.*¹⁸ e Hyman *et al.*¹⁷ observaram grande melhora do tônus muscular, atingindo a maior variação dentre os estudos (2,6 e 2,41 na EAM respectivamente). Hyman *et al.*¹⁷ também demonstraram a melhor resposta ao tratamento ao avaliar a amplitude de movimento passiva (média de 18°) e ativa (média de 4,33°) após as aplicações das injeções. A população destes trabalhos era composta de pessoas diagnosticadas com esclerose múltipla (EM), o que já explica o predomínio do sexo feminino na população avaliada. Isso reforça a ideia da eficácia do uso da toxina botulínica nesses pacientes, uma vez que os estudos são controlados por placebo, além do ensaio de Hyman *et al.*¹⁷ ter sido aquele que avaliou o maior número de pacientes. Um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo feito por Grazko *et al.*²¹ também encontrou bons resultados em indivíduos com EM. O objetivo deste estudo era avaliar a resposta de pacientes com espasticidade e rigidez de etiologias variadas ao tratamento com injeções de toxina botulínica. Os cinco pacientes com EM que participaram do ensaio clínico apresentaram diminuição da espasticidade (média de 2 na EAM) pós injeções de toxina botulínica. Os resultados desses autores confirmam a eficácia da toxina botulínica no tratamento da espastici-

dade secundária a esclerose múltipla.

Dentre os artigos selecionados, o de Rousseax *et al.*²⁰ foi o que mostrou menor eficácia da toxina botulínica, tendo os pacientes apresentado, após a aplicação das injeções, uma variação média de apenas 0,62 na EAM, de 2° na amplitude de movimento passiva e de 1,5° na amplitude de movimento ativa. Isso talvez seja explicado pelo fato de a população do estudo ser de pacientes com paraparesia espástica hereditária, o que leva a crer que a toxina botulínica talvez não seja tão eficaz em pacientes com doenças de caráter hereditário.

O estudo de Verplancke *et al.*¹⁶ também se destacou, apresentando o segundo melhor resultado na amplitude de movimento passiva (média de 13,56°), o que é um dado bastante relevante, pois, além de ser um ensaio randomizado e duplo-cego, foi o que avaliou o segundo maior número de pacientes, sendo 35 no total. O trabalho de Catz *et al.*¹⁹ foi o que apresentou a segunda maior média de variação da amplitude de movimento ativa (4,31°). Entretanto, este resultado pode não ser muito relevante, haja vista que este estudo avaliou apenas 6 pacientes, tendo a menor população entre todos os selecionados.

Apesar da heterogeneidade dos artigos, principalmente no que diz respeito à etiologia da paraparesia espástica na população e ao número de participantes de cada trabalho, os resultados desta revisão mostram-se similares a estudos que utilizaram a toxina botulínica para o tratamento de outros tipos de espasticidade. Gracies *et al.*²² publicaram em 2015 um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo que mostrou uma variação média de 1,4 na EAM após injeções de toxina botulínica em pacientes hemiparéticos. Bottos *et al.*²³ compararam os pacientes submetidos a fisioterapia com um grupo que fazia fisioterapia associada a toxina botulínica e mostraram em seu ensaio clínico variação média de 1,9 na EAM após as repetidas injeções em pacientes com paraparesia secundária a paralisia cerebral. Guarany *et al.*²⁴ também realizaram ensaio clínico randomizado e duplo-cego avaliando o uso da toxina botulínica tanto em pacientes hemiparéticos quanto com paralisia cerebral e o resultado foi semelhante: variação média de 1,52 na EAM. Em síntese, esses trabalhos mostram que o uso da toxina botulínica é capaz de contribuir na maioria das vezes para uma melhora funcional em pacientes com diversos tipos de espasticidade, tanto na de origem medular quanto encefálica.

A presente revisão observou que três artigos trouxeram relatos de efeitos adversos após o uso da toxina bo-

tulínica. Apesar disso, tais efeitos, em sua grande maioria, não eram graves e cessaram espontaneamente. Outros autores também apontam para poucos efeitos adversos, tendo a dor local e o eritema como principais achados. Guarany *et al.*²⁴ concluíram que tais efeitos não estão relacionados com a dose e com a idade dos pacientes. Gracies *et al.*²² descreveram que 46% dos pacientes relataram efeitos adversos, mas destes 91% não foram graves, sendo os mais comuns dor, eritema e fraqueza muscular.

Poucos artigos desta revisão fizeram uma avaliação funcional da marcha e da realização da higiene própria de forma mais detalhada, dificultando a discussão sobre impacto que a toxina botulínica causou na vida desses pacientes. Snow *et al.*¹⁸ e Hyman *et al.*¹⁷ mostraram melhora na capacidade do paciente realizar sua higiene no grupo que utilizou toxina botulínica quando comparado ao grupo placebo após seis semanas de aplicação. Rousseax *et al.*²⁰ relataram melhora dos pacientes após avaliar a capacidade de deambular e velocidade de marcha nos pacientes que usaram toxina botulínica.

A dificuldade à marcha causada pela paraparesia espástica é um sintoma frequente entre os pacientes²⁵. Além disso, alguns pacientes, como os portadores do vírus HTLV-1 podem apresentar disfunção erétil e bexiga neurogênica, sendo que 13.9% dos infectados pelo HTLV-1 e que apresentam sintomas urinários tem uma qualidade de vida ruim ou muito ruim^{25,26}. Muitos desses pacientes não deambulam ou apresentam bastante dificuldade à marcha, o que dificulta sua mobilidade até mesmo para as atividades domésticas²⁵. Estes sintomas e as limitações que eles causam refletem diretamente no cotidiano e nas atividades profissionais e sociais, podendo levar o indivíduo ao isolamento e depressão^{25,26}.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados do presente estudo, o bloqueio químico com toxina botulínica é eficaz em pacientes com paraparesia espástica. Houve predominante melhora da espasticidade e da amplitude de movimento passiva e ativa nos pacientes dos estudos selecionados. Os estudos analisados mostraram que a toxina botulínica é segura nestes pacientes, havendo poucos efeitos adversos relacionados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Teive AG, Zonta M, Kumaga Y. Treatment of spasticity: an update. *ArqNeuropsiquiatr* 1998;56(4):852-8.
- Rogano LA, Greve JM, Teixeira MJ. Use of intrathecal morphine infusion for spasticity. *ArqNeuropsiquiatr* 2004;62(2B):403-5.
- Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005;43:577-86.
- McClelland S III, Teng Q, Benson LS, Boulis NM. Motor neuron inhibition — based gene therapy for spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(5):412-21.
- Bolaños-Jiménez R, Arizmendi-Vargas J, Calderón-Alvaréz JL, et al. Espasticidad, conceptos fisiológicos y fisiopatológicos aplicados a la clínica. *RevMexNeuroci* 2011;12(3):141-8.
- Lieber RL, Steinman S, Barash IA, Chambers H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2004;29:615-27.
- Castro-Costa CM, Queiroz-Campos A, Menna-Barreto M, Penalva-de-Oliveira AC. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV-aspectos neurológicos. *ArqNeuropsiquiatr* 2005;63(2-B):548-51.
- Dunne JW, Heye N, Dunee SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1995;58(2): 232-5.
- Felice TD, Santana LR. Physical therapeutics Resources (Crioherapy and Thermotherapy) in spasticity: review of literature. *Rev Neurocienc* 2009;17(1):57-62.
- Walton K. Management of patients with spasticity – A practical approach. *PracNeurol* 2003;3:342-53.
- Cash JE. Neurologia para fisioterapeutas. 1ª edição. Buenos Aires: Panamericana; 1986.
- Ribas JGR, Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *RevSocBrasMedTrop* 2002; 35(4):377-84.
- Teixeira MJ, Fonoff ET. Surgical treatment of spasticity. *Rev Med (São Paulo)*. 2004.;83(1-2):17-27.
- Portella LV, Santiago FLD, Maia PA, Mancini MC. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão de literatura. *RevFisioterUniv São Paulo* 2004; 11 (1): 47-55.
- Resende CMG, Nascimento VF, Leite JMRS. Effectiveness of BTA and physiotherapy in treating a children with hemeplegic-spastic cerebral palsy. *Revistaneurociências* 2005;13 (1): 17-20.
- Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, Jones PW, Ward AB. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *ClinRehabil* 2005;19(2):117-25;
- Hyman N, Barnes M, Bhakta B et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2000; 68:707- 12;
- Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH, et al. Treatment of Spasticity with Botulinum Toxin: A Double-Blind Study. *Ann Neurol*. 1990;28(4):512-5;
- Catz A, Barkol H, Steinberg F, et al. Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions. *EuraMedicophys* 2007;43(3):319-25;
- Rousseaux M, Launay MJ, Kozłowski O, Daveluy W. Botulinum toxin injection in patients with hereditary spastic paraparesis. *Eur J Neurol*. 2007;14(2):206-12;
- Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995;45:712-717.
- Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinum-toxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):992-1001.
- 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.
- Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, et al. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type a in patients with spasticity. *PLoSOne* 2013;8(2):e56479.
- Castro NM, Rodrigues W Jr, Freitas DM, et al. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. *Urology* 2007; 69: 813-8.
- Andrade R, Tanajura D, Santana D, Santos D, Carvalho EM. Association between urinary symptoms and quality of life in HTLV-1 22 infected subjects without myelopathy; *Int. braz j urol* 2013;39(6):861-6.