

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Espasticidade Focal Disfuncional

Toxina Tipo A de *Clostridium Botulinum*

Consulta Pública SAS/MS nº 11, de 05 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A espasticidade e suas desordens motoras relacionadas são caracterizadas por uma hiperatividade disfuncional muscular que contribui para dor e incapacidade, sendo um distúrbio freqüente nas lesões congênitas ou adquiridas do sistema nervoso central (SNC), afetando milhões de pessoas em todo o mundo¹. A definição mais aceita da espasticidade é que se trata de uma desordem motora caracterizada pelo aumento do reflexo tônico de estiramento velocidade dependente, com exacerbação dos reflexos tendinosos, resultado do aumento reflexo de estiramento, como um dos componentes da síndrome do neurônio motor superior^{2,3}.

A hipertonia espástica é uma das conseqüências mais incapacitantes dos traumatismos crânio-encefálicos (TCE), acidentes vasculares cerebrais (AVC), paralisia cerebral, traumas raquimedulares, doenças degenerativas medulares e lesões por anóxia cerebral. Compromete 67% dos portadores de lesão medular⁴, 60% dos portadores de paralisia cerebral⁵, 84% dos portadores de TCE⁶. Está associada à redução do estado funcional em grande proporção de pacientes com AVC⁷.

Prejudica o uso funcional dos sistemas motores, limita a amplitude de movimento articular e provoca dor. Ela pode causar aumento da incapacidade por afetar o posicionamento confortável do indivíduo e prejudicá-lo nas tarefas de vida diária, como alimentação, locomoção, transferências, cuidados de higiene e mesmo o dormir. Quando não tratada, causa contraturas, rigidez, luxações, dor e deformidades. A hiperatividade muscular também está associada a um aumento do gasto energético metabólico. Existem alguns aspectos positivos da espasticidade. Ela pode manter o tônus e a massa muscular. O aumento da massa muscular sobre certas proeminências ósseas diminui o risco de escaras, e da incidência de osteoporose bem como auxilia no esvaziamento reflexo da bexiga e do intestino neurogênico. Por aumentar o tônus muscular, pode estabilizar articulações, melhorando a postura e auxiliando no sentar e nas transferências. A espasticidade não é uma situação clínica para ser completamente eliminada, mas, sim, modulada.

Quatro princípios devem ser levados em consideração no tratamento da espasticidade:

- não existe um tratamento de cura definitiva da lesão;
- o tratamento apresenta múltiplos enfoques visando a diminuição da incapacidade;
- o tratamento deve estar inserido em um programa de reabilitação;
- o tempo de tratamento deve ser baseado na evolução funcional.

O uso da toxina botulínica (TBA) na espasticidade iniciou há mais de uma década, porém os estudos iniciais, na sua maioria, envolviam múltiplos diagnósticos, músculos isolados, doses baixas e fixas e instrumentos não validados para medida de tônus e seguimento. Mais recentemente, vêm sendo realizados estudos⁸⁻¹⁰ com padrões de músculos injetados



mais definidos, combinações de sinergistas, doses maiores, diluição padrão, seleção mais adequada de pacientes e utilização de técnica de localização. Outro aspecto importante foi a melhora na descrição dos seguimentos com incorporação de metas específicas para pacientes e medidas fisiológicas¹¹.

Crianças com paralisia cerebral têm a hipertonia espástica como uma de suas características e um de seus problemas funcionais. Correlação entre a progressão das deformidades e o prognóstico cirúrgico e funcional já foi demonstrada¹²⁻¹⁴. A maioria dos estudos placebo-controlados em crianças com espasticidade em membros inferiores demonstrou melhora da marcha, do gasto energético e diminuição do tônus. Os efeitos colaterais geralmente são limitados à dor no local da injeção¹⁵⁻²¹. Mais recentemente, estudos mostraram os mesmos benefícios em membros superiores²²⁻²⁸.

Nos paciente com TCE e AVC existem evidências, baseadas em estudos multicêntricos controlados randomizados, dos benefícios da TBA nos membros superiores^{21,29-35} e inferiores, com aumento da velocidade da marcha, diminuição do tônus, redução da dor, melhora funcional e diminuição do clônus^{8,36-38}. Nos pacientes com esclerose múltipla e traumatismo raquimedulares, ocorreram redução da dor, aumento da amplitude articular e maior facilidade para higiene^{39,40}.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- G81.1 – Hemiplegia espástica
- G80.0 – Paralisia cerebral espástica
- G25.0 – Esclerose múltipla
- G82.1 – Paraplegia espástica
- G82. – Tetraplegia espástica
- I69.- – Seqüela de doenças cerebrovasculares
- T90.- – Seqüela de traumatismo da cabeça

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico baseado em sinais presentes nos portadores de lesão do SNC. O quadro é variável, dependendo da localização, gravidade e tempo de instalação da lesão. A espasticidade manifesta-se por aumento do tônus associado a outros sinais clínicos da disfunção do movimento nas síndromes do neurônio motor superior.

a) Sintomas positivos

Espasticidade

- Aumento do reflexo de estiramento
- Aumento dos reflexos tendinosos profundos
- Clônus (descarga repetitiva do reflexo de estiramento)

Liberação dos reflexos flexores

- Sinal de Babinski
- Sinergismos em massa

b) Sintomas negativos

- Perda da destreza dos dedos
- Fraqueza
- Inadequação do recrutamento na geração de força
- Lentidão dos movimentos
- Perda do controle seletivos dos músculos e segmentos
- Alterações da visco elasticidade do músculo espástico
- Alteração na flexibilidade
- Atrofia
- Contratura
- Fibrose

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1. Clínicos

Serão incluídos no protocolo de tratamento:

- portadores de espasticidade decorrente de uma das doenças listadas no item 2 (classificação CID 10);

- portadores de hiperatividade muscular de agonistas ou antagonistas de forma focal (músculos localizados) ou regional (grupos musculares), que produza comprometimento da função (atividades de vida diária) ou dor;
- pacientes que apresentarem falha dos métodos conservadores (exercícios, órtese de posicionamento e medicação antiespástica) na manutenção da amplitude de movimento com risco de deformidade;
- pacientes com sensibilidade tátil e dolorosa na região em que será utilizada a medicação;
- pacientes que mostrarem efeitos adversos, falha ou contra indicação da medicação oral no controle da espasticidade;
- pacientes ou familiares capazes de assegurar que o seguimento do tratamento será mantido e que a monitorização dos efeitos adversos será adequadamente realizada tanto pela família como pelo médico prescritor, e que se submeterá aos procedimentos de reabilitação complementares prescritos pelo médico (cinesioterapia, órteses ou outro)

4.2. Exames subsidiários - Fichas de Avaliação Médica

Para serem incluídos neste protocolo os pacientes devem ser adequadamente avaliados por seus médicos, especialmente quanto aos seguintes aspectos: tônus muscular e sua distribuição, frequência de espasmos, reflexos tendinosos profundos, objetivo do uso da medicação e plano de aplicação. A reaplicação dependerá de justificativa clínica vinculada aos planos anteriores demonstrando benefícios do medicamento.

Os instrumentos a serem utilizados serão:

- para avaliação do tônus muscular: Escala Modificada de Ashworth⁴¹⁻⁴³
- para avaliação da dor: Escala Visual de Analogia de Dor⁴⁴
- para avaliação dos espasmos: Escore de frequência de espasmos⁵
- para avaliação dos reflexos tendinosos: Escore de reflexos⁴⁵
- descrição do padrão de espasticidade presente e a ser tratado⁴⁶

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- lesões medulares (pós-traumática, infecciosa etc) com nível completo e espasticidade que necessite manejo abaixo do nível de lesão;
- hiperatividade muscular e severo déficit sensorial, sem que se espere recuperação (estado vegetativo - acamamento crônico);
- presença de fatores exacerbadores do tônus não controlados: infecção urinária, escara, órteses mal adaptadas ou outro tipo de infecção ou situação clínica que possa estar relacionada;
- calcificação heterotópica (miosite ossificante) produzindo anquilose na articulação em que atuam os músculos que planejam ser injetados;
- impossibilidade de dar seguimento ao acompanhamento médico e de manutenção dos cuidados de reabilitação para atingir as metas propostas;
- perda definitiva de amplitude articular por contratura fixa;
- hipersensibilidade a um dos componentes da neurotoxina;
- doenças da junção neuromuscular;
- desenvolvimento de anticorpo contra a toxina;
- gestação ou amamentação.

6. TRATAMENTO

O manejo da espasticidade deve fazer parte do planejamento para o manejo da disfunção neuromotora. O médico deverá utilizar guia de eletromiografia ou estimulação elétrica para aplicação da medicação, principalmente em obesos e crianças e também na musculatura do antebraço. Nos grandes grupos musculares dos membros inferiores, poderá ser utilizado guia de localização topográfica.



6.1. Fármaco

Existem duas apresentações comerciais de toxina botulínica, com formas de armazenamento, diluição e dose distintas. O médico deverá conhecer suas similiariedades e diferenças, pois há controvérsias na literatura sobre a equivalência das apresentações.

As unidades de uma toxina são exclusivas para aquele produto, não existem unidades-padrão internacionais, as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outras que contenham toxina botulínica. Serão utilizadas as nomenclaturas **toxina botulínica A tipo 1 – TBA1** (1U = DL50 0,04ng apresentação 100U/frasco); e **toxina botulínica A tipo 2 – TBA2** (1U = DL50 0,025ng frasco/500U) cujas características são apresentadas no quadro abaixo.

Características das apresentações comerciais da TBA

	Toxina botulínica A tipo 1	Toxina botulínica A tipo 2
Apresentação	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável
Envase	A vácuo	Congelado
Tamanho do frasco	10ml	3ml
Composição	0,5mg de albumina humana + 0,9mg de Na Cl	0,125mg de albumina humana + 2,5mg de lactose
Tamanho do complexo protéico	900k-D	150-500k-D
Quantidade de proteína/ frasco	4,8ng	12,5ng
1U = DL50	0,04ng	0,025ng
Armazenagem pré-diluição	2 - 8o C	4 – 8 ° C (geladeira)
Armazenagem pós-diluição	4 – 8 ° C (geladeira)	4 – 8 ° C (geladeira)
Tempo de validade pré-diluição	24 meses	12 meses
Tempo de validade pós-diluição	4 horas	4 horas

6.2. Esquema de administração

A TBA é injetada localmente em músculos conforme planejado pelo padrão motor descrito. O efeito dura entre 6 semanas e 6 meses, com, tempo médio entre 3 e 4 meses.

Dose:

- Adultos: dose máxima por sessão de aplicação:
 - TBA 1: de 400 a 600 U
 - TBA 2: 1000 a 1500 U
- Crianças: dose máxima por sessão de aplicação:
 - TBA 1: 12 U/kg ou 400 U
 - TBA 2: 20 U/Kg ou 1000U
- Dose máxima por músculo grande por injeção:
 - TBA1 3-6 U por kg
 - TBA2 9-18 U por kg
- Dose máxima por músculo pequeno por injeção:
 - TBA1: 1-2 U por kg
 - TBA2: 3-6 U por kg

Recomendações para manutenção da resposta terapêutica:

- evitar o desenvolvimento de anticorpos não fazendo aplicações com intervalos de menos de 3 meses;
- utilizar a menor dose eficaz na primeira aplicação, a partir da avaliação clínica da intensidade da espasticidade, do peso do paciente, do tamanho do músculo e do número de músculos a serem injetados;
- prolongar o intervalo entre as reinjeções ao máximo possível, enquanto perdurar o ganho terapêutico; a reinjeção quando necessária, deverá, respeitar um intervalo mínimo de 3 meses;
- quando não houver resposta terapêutica e suspeita da formação de anticorpos realizar o teste "ensaio de anticorpo no músculo *frontalis*"⁴⁷.

Contra-indicações para bloqueio neurolítico com TBA:

- **absolutas**- alergia conhecida ao medicamento, infecção no local de aplicação, gravidez, lactação, doença neuromuscular associada (doenças do neurônio motor, *miastenia gravis*, doença de Eaton-Lambert), uso de potencializadores como aminoglicosídeos.
- **relativas**: coagulopatia associada, falta de colaboração do paciente para o procedimento global.

Complicações:

- **relativas ao procedimento**: dor, hematoma, infecção local.
- **relativas ao efeito da toxina**: alergia (anafilaxia não descrita), atrofia focal, alterações da sudorese, sensação de perda de força, formação de anticorpos.

Técnica de aplicação:

- utilizar sempre solução salina sem conservantes e soro fisiológico a 0,9% para a diluição;
- evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a diluição e recuperação do medicamento para a seringa de injeção;
- respeitar um tempo mínimo de 3 meses entre as aplicações para diminuir o risco da formação de anticorpos.

Observações:

- as injeções repetidas são indicadas e modificadas de acordo com o resultado terapêutico obtido;
- a aplicação pode ser feita sob eletroestimulação e/ou eletromiografia de modo a confirmar a localização da agulha no músculo a ser injetado com precisão, especialmente nos de difícil acesso no antebraço e em obesos;
- a técnica de aplicação em múltiplos pontos parece promover melhores resultados. Em músculos grandes ou distais, deve-se injetar em pelo menos 2 pontos;
- pode-se injetar mais de um músculo no mesmo procedimento, desde que as doses de medicamento disponíveis sejam adequadas para cada músculo injetado;
- a critério médico, o procedimento deve ser realizado sob sedação ou anestesia geral, principalmente em crianças.



Doses de referência por músculo

Músculo	TBA1 (U)	TBA2 (U)
<i>Pectoralis magnus</i>	25-100	100-400
<i>Deltóide</i>	25-100	100-400
<i>Bíceps brachii</i>	50-100	200-400
<i>Brachioradialis</i>	25-75	100-300
<i>Brachialis</i>	25-50	100-200
<i>Flexor carpi radialis</i>	10-50	40-200
<i>Flexor carpi ulnaris</i>	10-50	40-200
<i>Flexor digitorum</i>	10-30	40-120
<i>Flexor pollicis longus</i>	8-15	32-60
<i>Abductor pollicis</i>	5-15	20-60
<i>Thenar muscles</i>	3-8	12-32
<i>Psoas</i>	100-200	400-800
<i>Quadríceps</i>	100-200	400-800
<i>Adutores do quadril</i>	200-400	400-1000
<i>Tibialis anterior</i>	25-75	100-300
<i>Tibialis posterior</i>	50-150	200-600
<i>Fibularis</i>	50-150	200-600
<i>Gastrocnemius</i>	50-200	200-800
<i>Soleus</i>	25-75	100-300
<i>Flexor digitorum longus</i>	50-100	200-400
<i>Flexor digitorum brevis</i>	25-75	100-300

6.3. Tempo e critérios de interrupção do tratamento

Tempo de tratamento indeterminado, dependendo dos resultados esperados e obtidos. Deve ser suspenso na ausência de resposta.

6.4. Benefícios esperados

- Diminuição da frequência e severidade dos espasmos;
- Prevenção de contraturas;
- Diminuição da dor;
- Melhora da cosmese;
- Maior facilidade no uso de órtese;
- Melhora da higiene;
- Redução do uso de medicação antiespástica;
- Melhora de atividade funcionais: marcha, movimentos voluntários, transferências;
- Redução do número de procedimentos de reabilitação;
- Retardar ou evitar procedimento cirúrgico.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que a aplicação seja realizada por médico especializado em neurologia ou fisioterapia ou ortopedia, com experiência em aplicação de toxina botulínica, em Centros de Referência definidos pelo Gestor Estadual.

8. MONITORIZAÇÃO

A monitorização é feita através da Ficha de Avaliação Médica. Nessa ficha, informações relevantes sobre diagnóstico, grupos musculares envolvidos, doses dos medicamentos utilizados, avaliação de tônus, espasmos, reflexos musculares, entre outras, são registradas com o objetivo de permitir melhor planejamento e acompanhamento do tratamento de cada paciente.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braun, RM; Botte MJ. Treatment of shoulder deformity in acquired spasticity. *Clin Orthop*. 1999;368:54-65.
2. Lance JW. Pyramidal and extrapyramidal disorders, in Shahani DT: *Electromyography in CNS Disorders: central EMG*, Boston Butterworth, 1984.
3. Teive, HG; Zonta, M; Kumagai, Y. Tratamento espasticidade. *Arq Neuro-psiquiatr*. 1998; 56(4):852-858.
4. Mayard JM, Karumas RS, Warning WP: Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:566.
5. Albright AL, Barron WB, Fasick MP, Polinko P, Janosky J. Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. *JAMA*. 1993;270:2475-2477.
6. Yarkony GM, Shagal V: A major complication of craniocerebral trauma. *Clin Orthop Rel Res* 1987;219:93.
7. Wade DT, Wood VA, Langton-Hewer R: recovery after stroke the first three months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;47:7.
8. Brin M, Spasticity Study Group: Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. *Muscle Nerve* 20(Suppl 6):S208, 1997.
9. Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:355-63.
10. Ward AB. A summary of spasticity management - a treatment algorithm. *Eur J Neurol* 2002;9 Suppl 1:48-52.
11. Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol* 2002 ;9 Suppl 1:42-7.
12. Houltram J, Noble I, Boyd RN, Corry I, Flett P, Graham HK. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol* 2001 ;8 Suppl 5:194-202.
13. Linder M, Schindler G, Michaelis U, Stein S, Kirschner J, Mall V, Berweck S, Korinthenberg R, Heinen F. Medium-term functional benefits in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow-up using gross motor function measure. *Eur J Neurol* 2001 ;8 Suppl 5:120-6.
14. 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 5:50-58.
15. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equines: A randomized prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998; 18:304.
16. Flett PJ, Stern LM, Waddy H, et al: Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Pediatr Child Health* 1999;35:71.
17. Koman LA, Mooney JF III, Smith BP, et al: 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;20:108.
18. 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.
19. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HI, et al: Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83:481.
20. Esquenazi A, Mayer N. 8 Botulinum toxin for the management of muscle overactivity and spasticity after stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:295-8.
21. Hesse S, Reiter F, Konrad M, et al: Botulinum type toxin A and short term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Clin Rehabil* 1998;12:381.
22. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh Eg, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:185.
23. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 2000;137:331-37.
24. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: child characteristics that predict a positive outcome. *Eur J Neurol* 2001 ; Suppl 5:145-149.
25. Autti-Ramo I I, Larsen A, Taimo A, von Wendt L. Management of the upper limb with botulinum toxin type A in children with spastic type cerebral palsy and acquired brain injury: clinical implications. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:136-144.
26. Kirschner J, Berweck S, Mall V, Korinthenberg R, Heinen F. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol* 2001;248 Suppl 1:28-30.
27. Boyd RN, Hays RM. Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:1-20.
28. Boyd RN, Morris ME, Graham HK. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001;8 Suppl 5:150-66.
29. Bakheit AMO, Thilmann Af, Ward AB, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000;31:2402.
30. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: A randomized double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:271.



31. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh D, Marciniak C, Turkel C, et al: BOTOX Post-Stroke Study Group: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin in the treatment of focal upper limb spasticity poststroke. *Neurology* 2001; 56(Suppl 3):A78.
32. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk PB, Reding MJ, Dru RM, Lee CH, Joshi TG, et al: A multicenter, double-blind, placebo-controlled dose response trial of botulinum-toxin type A (Botox®) in upper limb spasticity post-stroke. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A295.
33. Gracies JM, Weisz DJ, Yang BY, et al: Evidence for increased antagonist strength and movement speed following botulinum toxin injections in spasticity. *Neurology* 2001; 56(Suppl 3):A3.
34. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, et al: Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46:1306.
35. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000;14:5.
36. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujar DE, Debelleix X, Joseph PA, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:265.
37. Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke. A randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:510.
38. Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R, Thompson A. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:499.
39. International Association of the Study of Pain: Classification of Chronic Pain.1986;(suppl) 3, 51.
40. Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Clane DB (R.40). Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study. *Ann Neurol* 1990;28:512.
41. Bohannon, RW & Smith, MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical Therapy*. 1987;67:206-207.
42. Gregson, JM; Leathley M; Moore P; Sharma AK; Smith TL; Watkins CL. Reliability of the tone assessment scale and the modified Ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; 80: 1013-1016.
43. Pisano, F; Miscio, G; Del Conte, C; Pianca D; Candeloro E; Colombo R: Quantitative measures of spasticity in post- stroke patients. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111: 1015-1022.
44. Katz RT: management of spasticity. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;67:108.
45. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN: Continuously infused intratecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:247.
46. Mayer, NH, Esquenazi A, Childers MK. Common patterns of clinical motor dysfunction *Muscle & Nerve*.1997; 21– 35
47. Hanna PA, Jankovic J. Mouse bioassay versus western blot assay for botulinum toxin antibodies: correlation with clinical response. *Neurology*. 1998; 50:1624-29.