

PROPOSTA CONTEMPORÂNEA DO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM PACIENTES NEUROLÓGICOS ADULTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CONTEMPORARY PROPOSAL FOR TREATMENT OF SPASTICITY IN ADULT NEUROLOGICAL PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Évelin Vicente¹, Ana Regina Bosio², Márcia Bairros de Castro³

RESUMO

A espasticidade é um distúrbio motor que se dá pelo aumento do tônus muscular, dependente da velocidade, associado à exacerbação do reflexo miotático, devido à lesão do neurônio motor superior e/ou inferior. Objetivo: descrever as propostas contemporâneas para o tratamento da espasticidade em adultos, por meio de uma revisão sistemática. Metodologia: é uma pesquisa de revisão bibliográfica do tipo sistemática, tendo como fonte de busca as bases de dados PubMed, PEDro, Lilacs, Scielo e revistas eletrônicas. Para a seleção dos artigos científicos foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: estudos do ano de 2015 a 2019; lesão do trato corticoespinal, abordando o tratamento de hipertonia espástica em adultos; tendo como descritores em Ciências da Saúde: “*Muscle Spasticity, Motor Neuron Disease, Botulinum Toxins, Phenol, Baclofen, Neurological Physiotherapy*”. Resultado: De acordo com os critérios determinados para esta revisão sistemática, dos 59 artigos selecionados, vinte e um artigos (21) se enquadraram totalmente, no que se refere, a tratamento da espasticidade em adulto. Conclusão: Na parte clínica, os tratamentos mais utilizados são o uso de medicamento oral antiespasmódicos, bloqueios neurolíticos e o tratamento cirúrgico com a bomba de infusão de Baclofen. Em todos os casos, é essencial estar associado à realização da Fisioterapia.

Palavras-chaves: Terapia por Exercício, Espasticidade Muscular, Adulto.

ABSTRACT

Spasticity is a motor disorder that occurs due to the speed-dependent increase in muscle tone associated with the exacerbation of the myotactic reflex, due to injury of the upper and / or lower motor neuron. Objective: To describe contemporary proposals for the treatment of spasticity in adults through a systematic review. Methodology: This is a systematic literature review search, having as search source the databases PubMed, PEDro, Lilacs, Scielo and electronic journals. For the selection of scientific articles, the following inclusion criteria were established: studies from 2015 to 2019; corticospinal tract injury, addressing the treatment of spastic hypertonia in adults; having as descriptors in Health Sciences: "Muscle Spasticity, Motor Neuron Disease, Botulinum Toxins, Phenol, Baclofen, Neurological Physiotherapy". Result: According to the criteria determined for this systematic review, of the 59 selected articles, 21 articles (21) were fully classified, as regards the treatment of spasticity in adults. Conclusion: In the clinical part, the most used treatments are the use of oral antispasmodic medication, neurolytic blocks and surgical treatment with the Baclofen infusion pump. In all cases, it is essential to be associated with physical therapy.

Keywords: Exercise Therapy, Muscle Spasticity, Adult.

¹ Fisioterapeuta, Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma-SC, Doutora em Neurociências.

² Fisioterapeuta graduada pela Universidade de Passo Fundo-UPF, Passo Fundo-RS.

³ Fisioterapeuta graduada pela Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

INTRODUÇÃO

O tônus muscular é caracterizado pelo grau de resistência ao alongamento passivo, apresentando componentes distintos, tais como a inércia da extremidade, as propriedades mecânico-elásticas dos tecidos muscular e conjuntivo e o reflexo miotático¹.

A espasticidade surge de uma ativação involuntária do músculo esquelético podendo levar a uma incapacidade funcional, dores, bem como contratura muscular e deformidades. Dessa forma, podemos afirmar que ela é um distúrbio motor que se dá pelo aumento do tônus muscular, dependente da velocidade, associado à exacerbação do reflexo miotático, devido a lesão do neurônio motor superior e/ou inferior ^{2,3,4,5,6,7,8}.

As principais causas da espasticidade em adultos são: Acidente Vascular Cerebral, Traumatismo Cranioencefálico, Lesão Medular, Esclerose Lateral Amiotrófica e Esclerose Múltipla. Associando a uma redução da capacidade funcional e deformidades articulares, gerando uma limitação da amplitude do movimento articular, desencadeando um aumento do gasto energético metabólico nas atividades de vida diária, como locomoção e transferências, ou seja, um comprometimento na mobilidade do indivíduo⁹.

A fraqueza muscular, hiperreflexia profunda e presença de reflexos cutâneo-musculares patológicos, como sinal de Babinski, são sinais de espasticidade, sendo que aproximadamente 60% a 70% dos indivíduos têm associação com rigidez, convulsão e movimentos involuntários. A permanência dos músculos espásticos por períodos prolongados desenvolvem contraturas, tornando o músculo permanentemente encurtado podendo resultar em uma fibrose¹⁰.

Considerando a multiplicidade de fatores que levam a espasticidade, ao longo dos anos foram inovando formas de tratamento. Dentre eles, podemos encontrar a Toxina Botulínica Tipo A, Baclofen, Baclofen Intratecal e Fenol.

A toxina botulínica é uma técnica farmacológica que traz efeitos benéficos para a pessoa que tem espasticidade, como o ganho de amplitude de movimento e melhora da função dos membros afetado, age bloqueando a liberação do neurotransmissor Ach ainda na membrana pré-sináptica. Atualmente, conhece-se 7 tipos de toxinas botulínicas, distinguidas por sua estrutura molecular: A, B, C, D, E, F e G. Tanto o tipo A (TBA), quanto o tipo B, podem ser usadas para fins

terapêuticos. No entanto, a mais usada comercialmente é a TBA, por ser a mais potente¹¹.

Já o Baclofen é um relaxante muscular central, espasmolítico, derivado do neurotransmissor inibitório GABA, sendo agonista de receptores GABA_B, aumentando o efeito inibitório dos interneurônios. Ao ligar-se nos receptores, o baclofeno gera uma hiperpolarização da membrana neuronal e reduz o influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos. Resultando, na inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios e na diminuição dos reflexos mono e polissinápticos, levando à redução da contração muscular e, conseqüentemente, da espasticidade, reduzindo a frequência e a severidade de espasmos em flexão ou extensão e redução no tônus flexor. Podendo encontrar o Baclofen Intracecal, realizado através de uma bomba de infusão programável implantada cirurgicamente na parede abdominal direita do indivíduo, onde a medicação fica armazenada e é periodicamente recarregada¹².

Enquanto que o Fenol é um solvente orgânico, agente neurolítico, que atua como anestésico local sobre as fibras gama em concentrações de até 3%. O bloqueio fenólico tem sido utilizado também para a redução do tônus através do bloqueio de pontos motores. Este, é indicado em casos de espasticidade grave que não respondem aos tratamentos conservadores habituais. Tendo como vantagem provocar uma ablação específica do tônus de longa duração¹³.

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo descrever as propostas contemporâneas para o tratamento da espasticidade em adultos, por meio de uma revisão sistemática.

METODOLOGIA

Esta é uma pesquisa de revisão bibliográfica do tipo sistemática, tendo como fonte de busca as bases de dados PubMed, PEDro, Lilacs, Scielo e revistas eletrônicas. Os tipos de estudos considerados foram: estudos clínicos, não clínicos, randomizados ou não, relatos de caso ou séries e revisões de literatura, em idioma português, espanhol e inglês, que descrevessem sobre o tratamento da espasticidade em adultos nos últimos 5 (cinco) anos. Para a seleção dos artigos científicos foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: estudos do ano de 2015 a 2019; lesão do trato corticoespinal, abordando o tratamento de

hipertonia espástica em adultos, tendo como descritores em Ciências da Saúde: “*Muscle Spasticity, Motor Neuron Disease, Botulinum Toxins, Phenol, Baclofen, Neurological Physiotherapy*”. A combinação dos descritores em inglês usados para pesquisa, nas bases de dados acima citadas, após aplicação de filtros e critérios de inclusão estão demonstradas na Tabela 1. Como critérios de exclusão: estudos abaixo do ano de 2015, estudos sobre hipertonia do tipo rigidez e estudos sobre espasticidade com crianças. A pesquisa foi feita no período de agosto a novembro de 2019.

Tabela 1. Combinações dos descritores em inglês usados para pesquisa nas bases de dados.

DESCRITOR PRIMÁRIO	COMBINAÇÕES PARA BUSCA
Muscle Spasticity	Muscle spasticity + Botulinum Toxins; Muscle Spasticity + Baclofen; Muscle Spasticity + Phenol; Muscle Spasticity + Neurological Physiotherapy.
Motor Neuron Disease	Motor Neuron Disease + Botulinum Toxins; Motor Neuron Disease + Baclofen; Motor Neuron Disease + Phenol; Motor Neuron Disease + Neurological Physiotherapy.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

RESULTADOS

De acordo com os critérios de inclusão e com a combinação dos descritores, 59 artigos foram selecionados. A Tabela 2 mostra as patologias mais comuns em pacientes adultos com espasticidade.

Tabela 2. Patologias neurológicas associadas à espasticidade em adultos mais encontrados nos artigos pesquisados.

NEURÔNIO MOTOR	PATOLOGIAS	Autores
Superior	Acidente Vascular Cerebral; Traumatismo Cranioencefálico; Esclerose Múltipla; Esclerose Lateral Primária.	Fujita et al, 2019; Nitta et al, 2019; Furukawa et al, 2019; Gupta et al, 2018; Gupta et al, 2019; Uchyama et al, 2018; Rosales et al, 2018; Supiot et al, 2018; Hara et al, 2018; Deltombe et al, 2017; Skogberg et al, 2017; Gómez et al, 2016; Arredondo et al, 2016.
Inferior	Lesão Medular	Servelhere et al, 2018; Yan et al, 2018
Superior e Inferior	Esclerose Lateral Amiotrófica	Marvulli et al, 2019.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Na Tabela 3 podemos observar os tratamentos mais encontrados para a espasticidade em adultos.

Tabela 3. Tratamentos mais comuns para pacientes adultos com espasticidade.

TRATAMENTO	Autores
Toxina Botulínica Tipo A	Fujita et al, 2019; Weise et al, 2019; Nitta et al, 2019; Furukawa et al, 2019; Marvulli et al, 2019; Servelhere et al, 2018; Gupta et al, 2018; Gupta et al, 2019; Uchyama et al, 2018; Chia et al, 2018; Rosales et al, 2018; Supiot et al, 2018; Hara et al, 2018; Gómez et al, 2016.
Baclofen	Heetla et al, 2015; Arredondo et al, 2016.
Baclofen Intratecal	Skogberg et al, 2017; Hidalgo et al, 2017; Stetkarova et al, 2015.
Fenol	Karri et al, 2017.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

De acordo com os critérios determinados para esta revisão sistemática, dos 59 artigos selecionados, vinte e dois artigos (22) se enquadraram totalmente, no que se refere, a tratamento da espasticidade em adulto.

DISCUSSÃO

A espasticidade é uma alteração motora que está presente em diversas patologias neurológicas, na qual prejudica a funcionalidade dos pacientes, como por exemplo, as transferências, a locomoção e diversas atividades do dia a dia¹⁴.

A maioria dos estudos sobre espasticidade são sobre pacientes com acidente vascular cerebral (AVC). O AVC é a terceira causa mais comum de morte e a causa primária de incapacidade em países industrializados, em virtude da espasticidade¹⁵.

Há diversas formas de tratamento para a espasticidade. Desde administração oral, administração local com injeção, por fenol ou Toxina Botulínica A (TBA), bem como, através de tratamento cirúrgico, como a bomba de infusão de Baclofen. A administração oral é a primeira escolha de tratamento. O Baclofen é um medicamento que proporciona o relaxamento muscular, podendo ser administrado por via oral. O Baclofen é a droga antiespasmódica mais utilizada para o tratamento da espasticidade¹⁶. Esta droga produz seus efeitos ativando os receptores gabaérgicos da via supraespinal, bloqueando a transmissão aferente poli e monossináptica, inibindo assim a transmissão de impulsos nervosos dos neurotransmissores excitatórios como o glutamato e aspartato¹⁷.

Quando não se tem resposta com o tratamento medicamentoso oral, a próxima escolha, geralmente, é a neurólise, seja por aplicação de TBA, mais utilizada no Brasil¹⁸ ou o Fenol.

A TBA tem se mostrado bastante efetiva na diminuição da espasticidade de membros inferiores e propiciando uma melhor deambulação de pacientes neurológicos¹⁹.

Um estudo de Servelhere e colaboradores (2018)²⁰ houve uma melhora dos sintomas de fadiga e dor em pacientes adultos com paraplegia espástica hereditária tratados com TBA, com uma redução da espasticidade da musculatura adutora de quadril, entretanto, não houve melhora na velocidade da marcha dos pacientes. A melhora de manifestações não motoras desta pesquisa corrobora com um estudo

de Nitta e colaboradores (2019)²¹, que aplicaram TBA na extremidade do membro superior acometido de pacientes pós acidente vascular cerebral (AVC). Como resultado, a melhora dos sintomas de dor e dos problemas de higiene foram maiores que a melhora da função motora da mão. A melhora da higiene da mão em pacientes pós AVC tratados com TBA em membro superior também foi evidenciado em um estudo de Furukawa e colaboradores (2019)²². Em um estudo de revisão de Gupta e colaboradores (2018)²³, relataram que o uso da TBA reduz a espasticidade, mas não é significativo de melhora na função motora de pacientes com déficit motor devido a AVC.

O uso da TBA para a espasticidade de membros inferiores associado à Fisioterapia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) mostrou-se eficaz num estudo de Marvulli e colaboradores (2019)²⁴. Neste estudo, pacientes com ELA apresentando espasticidade em membros inferiores sem resposta ao tratamento oral, apresentaram melhora da função motora de membros inferiores após três meses de aplicação da TBA em adutores de quadril associado à Fisioterapia. Um estudo de Gómez e colaboradores (2018)²⁵, com pacientes com Esclerose Lateral Primária, uma variante da ELA, também apresentaram melhora da função motora pós tratamento com TBA. Uchiyama e colaboradores (2018)²⁶ mostraram que pacientes pós AVC tratados com TBA para espasticidade em membros inferiores combinado com tratamento fisioterapêutico intensivo melhorou significativamente a função motora de flexão de joelho, flexão plantar e dorsal de tornozelo, bem como houve uma melhora na velocidade da marcha comprovada com a diminuição no tempo de realização no teste Get up and Go. A Fisioterapia foi realizada duas vezes por dia, 5 vezes por semana durante 4 semanas. A combinação da aplicação de TBA com Fisioterapia intensiva também se mostrou eficaz em um estudo de Hara e colaboradores (2018)²⁷, na qual pacientes pós AVC tiveram uma diminuição da espasticidade do membro inferior acometido e uma melhora na performance da marcha, corroborando com um estudo de Yan e colaboradores (2018)²⁸, em que a associação do uso da TBA e Fisioterapia foi eficaz no tratamento de pacientes com lesão medular, tendo melhoras na mobilidade articular e diminuição da dor.

Um estudo de Supiot e colaboradores (2018)²⁹ também evidenciou que o uso da TBA em pacientes com hemiparesia espástica crônica teve melhora na força muscular do reto femoral e tríceps sural durante a marcha. Em contrapartida,

Rosales e colaboradores (2018)³⁰ em um estudo com pacientes com hemiparesia espástica pós AVC tratados com TBA, tiveram melhoras funcionais significantes, como por exemplo, melhora na locomoção, nos pacientes tratados com TBA até 12 semanas pós lesão.

A injeção de Toxina Botulínica A não causa apenas modificação na junção neuromuscular, mas também provoca alterações no sistema nervoso central através de transporte retrógrado³¹. Um estudo de Basaran e colaboradores (2012)³², avaliou o efeito da TBA, no córtex somatossensorial de pacientes pós AVC, através do potencial evocado somatossensorial. O estudo mostrou que houve um aumento do *input* de propriocepção e de remodelação cortical pós TBA³³.

Para Fujita e colaboradores (2019)³⁴, o êxito do tratamento da espasticidade com TBA está na associação com a Fisioterapia, em seu estudo com pacientes com hemiparesia espástica tratados com TBA na musculatura flexora plantar do tornozelo tiveram uma melhora da marcha, pois apresentaram uma melhor estabilidade do joelho na fase de apoio da locomoção.

O uso do fenol é uma outra opção para o tratamento da espasticidade. Um estudo de Karri e colaboradores (2017)³⁵ mostrou que o uso do fenol em pacientes com espasticidade preveniu contraturas musculares e melhorou a marcha.

Dependendo do grau de espasticidade, pode ocasionar problemas não motores como a dor, ocasionando um aumento da hipomobilidade e acarretando uma piora das funções motoras. Nos casos de tratamento sem resposta ao medicamento oral ou ao tratamento local com o uso da TBA, a alternativa é o uso da bomba intratecal de baclofen³⁶. A bomba intratecal de baclofen tem sido bem aceita para o tratamento de pacientes com espasticidade severa^{37,38}.

CONCLUSÃO

O tratamento da espasticidade em pacientes neurológicos adultos está relacionado à parte clínica e a Fisioterapia. Na parte clínica, os tratamentos mais utilizados são o uso de medicamento oral antiespasmódicos, bloqueios neurolíticos e o tratamento cirúrgico com a bomba de infusão de Baclofen. O tempo de lesão mostrou interferir na eficácia do tratamento. Além disso, em todos os casos, mostrou-se essencial o tratamento clínico/cirúrgico estar associado à realização da Fisioterapia para alcançar o êxito no tratamento, no que se refere à melhora no

desempenho motor e na qualidade de vida dos pacientes para a realização das suas tarefas de vida diária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teixeira-Salmela, LF; Olney, SJ; Brower, B. Mecanismos e medidas da espasticidade. Rev Fisioter Univ São Paulo v 5, n 1, p4-19, jan/jun, 1998.
2. Teixeira-Salmela, LF et al. Fortalecimento muscular e condicionamento físico em hemiplégicos. Acta Fisiátrica 7(3): 108-118, 2000.
3. Pereira CU, et al. Tratamento medicamentoso da espasticidade. J Bras Neurocirurg 14(2), 55-59, 2003.
4. Portella, LV et al. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade: uma revisão da literatura. Rev Fisioter Univ São Paulo, 2004, jan/jun; 11 (1): 47-55.
5. Veiros, I, et al. O Baclofeno Intratecal No Tratamento Da Espasticidade. Acta Med Port 2006; 19: 217-224.
6. Vivancos-Matellano f, et al. Guide to the comprehensive treatment of spasticity. Rev Neurol. 2007;45(6):365-75. Spanish.
7. Trevisol-Bittencourt, PC; Tournier, MB. Bloqueios com fenol para tratamento de espasticidade. Acta Fisiatr, 2008; 15(3): 144 – 146.
8. Sposito, MMM; Albertini, SB. Tratamento farmacológico da espasticidade na paralisia cerebral. Acta Fisiatr. 2010; 17(2): 62 – 67.
9. Serrano, S, et al. Espasticidade do Membro Superior: Avaliação da Eficácia e Segurança da Toxina Botulínica e Utilidade da Escala GAS - Estudo Retrospectivo. Rev Soc Port Med Fis Reabil. 2014;25(1):11-19.
10. Segura, DCA. et al. A utilização da toxina botulínica associada à fisioterapia para o controle da espasticidade. Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 9(3), set./dez. p.217-222, 2005.
11. Casaca, I. Fisioterapia e Toxina Botulínica do Tipo A. Arq Fisioter 2006; 1(2):46-53.
12. Burchiel, KJ. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. Spine 2001;26(24S):S146-60.

13. Botte, MJ, Abrams, RA, Bodine-Fowler, SC. Treatment of acquired muscle spasticity using phenol peripheral nerve blocks. *Orthopedics*. 1995;18(2):151-9. Review. PubMed PMID: 7746750.
14. Adams MM; Ginis KA; Hicks AL. The spinal cord injury spasticity evaluation tool: development and evaluation. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1185–1192.
15. Deltombe T, et al. Assessment and Treatment Of Spastic Equinovarus Foot After Stroke: Guidance From The Mont-Godinne Interdisciplinary Group. *J Rehabil Med* 2017; 49: 461–46.
16. Heetla HW, et al. Improved gait performance in a patient with hereditary spastic paraplegia after a continuous intrathecal baclofen test infusion and subsequent pump implantation: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jun;96(6):1166-9.
17. Arredondo AP, et al. Baclofen in the Therapeutic of Sequele of Traumatic Brain Injury: Spasticity. *Clinical Neuropharmacology*. Volume 39, Number 6, November/December 2016.
18. Crema CMT, et al. Práticas de bloqueios neuromusculares para o tratamento da espasticidade no Brasil Neuromuscular. *Acta Fisiatr*. 2016;23(3):150-154.
19. Gupta DA, et al. Efficacy of botulinum toxin in modifying spasticity to improve walking and quality of life in post-stroke lower limb spasticity - a randomized double-blind placebo controlled study. *BMC Neurology* (2019) 19:96.
20. Servelhere KR, et al. Botulinum toxin for hereditary spastic paraplegia: effects on motor and non-motor manifestations. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(3):183-188.
21. Nitta K, et al. The Clinical Efficacy of Botulinum Toxin Injections to the Upper Lumbrical Muscles for Clenched Fist Deformity in Chronic Stroke Patients. *Tokai J Exp Clin Med.*, Vol. 44, No. 2, pp. 34-39, 2019.
22. Furukawa T, et al. Efficacy of Ultrasound-guided Selective Botulinum Toxin Type A Therapy for Finger Spasticity Following Stroke: A Case Report. *Tokai J Exp Clin Med.*, Vol. 44, No. 1, pp. 20-24, 2019.
23. Gupta AD, et al. A systematic review: efficacy of botulinum toxin in walking and quality of life in poststroke lower limb spasticity. *Systematic Reviews* (2018) 7:1.

24. Marvulli R, et al. Botulinum Toxin Type A and Physiotherapy in Spasticity of the Lower Limbs Due to Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Toxins* 2019, 11, 381.
25. Gómez A, et al. Mejoría de la espasticidad en esclerosis lateral primaria tras la inyección de toxina botulínica. A propósito de un caso. *Neurología* 2018, vol 33, Núm 2, 131-133.
26. Uchiyama Y et al. Botulinum Toxin Type A Treatment Combined with Intensive Rehabilitation for Gait Poststroke: A Preliminary Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Jul;27(7):1975-1986.
27. Hara T, et al. The Effect of Repeated Botulinum Toxin A Therapy Combined with Intensive Rehabilitation on Lower Limb Spasticity in Post-Stroke Patients. *Toxins* 2018, 10, 34.
28. Yan XYJ, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Spasticity Caused by Spinal Cord Injury: A Randomized, Controlled Trial. *Med Sci Monit*, 2018; 24: 8160-8171.
29. Supiot A, et al. Effect of botulinum toxin injection on length and force of the rectus femoris and triceps surae muscles during locomotion in patients with chronic hemiparesis (FOLOTOX). *BMC Neurology* (2018) 18:104.
30. Rosales RL et al. Early AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in Post-Stroke Adult Upper Limb Spasticity: ONTIME Pilot Study. *Toxins* 2018, 10, 253.
31. Weise D, et al. Central Effects of Botulinum Neurotoxin—Evidence from Human Studies. *Toxins* 2019, 11, 21.
32. Basaran A, et al. Somatosensory evoked potentials of hand muscles in stroke and their modification by botulinum toxin: A preliminary study. *J Rehabil Med* 2012; 44:541-6.
33. Chia CH, et al. Evaluation of the Spasticity after Botulinum Toxin Injection Using Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation. *Chinese Medical Journal*, November 20, 2018, Volume 131.
34. Fujita K, et al. How effective is physical therapy for gait muscle activity in hemiparetic patients who receive botulinum toxin injections?. *European Journal Of Physical And Rehabilitation Medicine* Vol. 55 - no. 1.
35. Karri J, et al. Practice Patterns For Spasticity Management With Phenol Neurolysis. *J Rehabil Med* 2017; 49: 482–48.

36. Skogberg O, et al. Changes In Body Composition After Spasticity Treatment With Intrathecal Baclofen. *Med* 2017; 49: 36–39.
37. Stetkarova I, et al. Intrathecal Baclofen in Spinal Spasticity: Frequency and Severity of Withdrawal Syndrome. *Pain Physician* 2015; 18:E633-E641.
38. Hidalgo ET, et al. Intrathecal Baclofen Therapy for the Treatment of Spasticity in Sjögren-Larsson Syndrome. *Neurol* . 2017 January ; 32(1): 100–103.